专论 Perspectives

吸入制剂雾化技术概述

郑淇文[1]，陈桂良[2*]，王 健[1]
（1. 中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203；2. 上海药品审评核查中心，上海 201203）

摘要：吸入制剂属药械组合产品，需要制剂、装置和患者三方互相配合才能获得理想的疗效。常见的吸入给药装置局限于各自所采用的雾化技术，存在使用技巧要求高、药物利用率低、雾化时间长等问题。近年来为解决这些问题，研究者不但在传统吸入给药装置的触发机制、喷雾过程和雾化动力方面提出并尝试了多种新技术，还研发了振动筛雾化吸入器、软雾吸入器、热蒸发雾化吸入器和电流体动力雾化吸入器等新型雾化装置。本研究综述了这些传统和新型吸入器所采用的雾化技术，为未来吸入制剂雾化装置的研究提供参考。

关键词：吸入制剂；吸入器；雾化技术；研究进展
中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255 (2022) 04-0425-14
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.001

An Overview of Nebulization Techniques for Inhalation Preparations

ZHENG Qiwen[1], CHEN Guiliang[2*], WANG Jian[1]
(*1. National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Inhaled drugs are drug-device combination products, which require the cooperation of preparations, devices and patients to achieve desired treatment outcome. Common inhalation devices have problems such as difficult operation skill requirements, low drug availability, and long nebulization time due to their nebulization mechanisms. In terms of these issues, several novel techniques and inhalers are put forward in recent years, such as vibration mesh, soft mist, thermal evaporation atomization, and electrohydrodynamic atomization. Fundamental theory of traditional inhalers and these novel techniques are reviewed in this paper, aiming to provide some inspirations for future inhaler development.

Key Words: inhalation preparation; inhaler; nebulization technique; research development



【专家介绍】陈桂良，主任药师，博士生导师，博士，现任上海药品审评核查中心主任。重点从事难溶性药物固体分散体、缓释制剂、吸入制剂及其质量研究，长期从事药品质量控制、新药审核、药品质量标准的研究与制订工作。曾担任上海市食品药品检验所副所长。在国内外学术刊物上发表论文180余篇，授权专利5个，获得省部级科学技术进步二等奖1项。是《实用化学药品检验检测技术指南》主编、《制剂技术百科全书》副主译、《气雾剂理论与技术》副主编。第十一届国家药典委员会化学第二专业委员会主任委员，国家药品审评中心第一批外聘专家，中国药学会药物分析专业委员会副主任委员；《中国医药工业杂志》与《药物分析杂志》副主任编委。
E-mail：guiliangc@hotmail.com。

吸入给药指药物经特殊的给药装置雾化后，以气溶胶的形式由患者吸入肺部发挥局部或全身作用，实现预防、治疗或诊断目的的给药方法。吸入给药具有起效迅速、可避免肝脏首过效应、生物利用度高等优势，是治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病（COPD）的首选给药方法，同时还可用于肺纤维化、肺癌等呼吸系统疾病的治疗[1]；此外也适用于替代多肽和蛋白质的注射给药途径，应用于全身给药、基因治疗或疫苗给药等情境中[2]。《中华人民共和国药典》2020 年版收录的吸入制剂剂型包括压力定量吸入气雾剂（pMDI）、吸入粉雾剂（DPI）、吸入喷雾剂、吸入液体制剂和可转变为蒸气的制剂。

吸入制剂是由药物处方和雾化装置组成的药械组合产品，给药和治疗的效果由药物理化特性、装置雾化性能、患者操作技巧和使用依从性 4 个因素共同决定。气雾吸入器、粉雾吸入器和雾化吸入器在临床上应用广泛，但局限于各自的雾化技术特征，也存在使用技巧要求高、药物利用率低、雾化时间长等问题。近年来，出现了振动筛雾化吸入器和软雾吸入器等新型雾化装置，还有一些研究将热蒸发雾化和电流体动力雾化等工业喷雾技术转化应用于吸入给药领域来尝试输出更稳定可控的药物喷雾。本研究对这些雾化装置所采用雾化技术的基本原理和结构特点进行综述。

1　pMDI 雾化技术

pMDI 具有使用便捷、定量给药、可多剂量给药等优点，临床应用广泛[3]，其雾化效果由抛射剂特性、药物处方特性、气雾吸入器结构和使用环境等因素共同决定[4—5]。揿压激发时，定量的药物溶液（或混悬液）经定量阀释放至驱动器膨胀室，释放后抛射剂快速汽化使膨胀室内压力上升，最终在自身汽化压力作用下以气 - 液两相流的形式经驱动器雾化孔喷出。喷出后两相流中的液体先分裂为液膜或液丝，然后在自身速度、气流剪切力和汽化扰动等作用下继续分裂为微液滴。理想情况下，输出气雾所含的微粒为微液滴中抛射剂完全汽化后析出的固态药物颗粒，对应的质量中值空气动力学粒径（MMAD）由药物浓度（或所含混悬药物的粒径）和喷出时生成的初始液滴体积决定[6]。

抛射压力和驱动器结构设计共同决定了 pMDI 输出喷雾初始液滴的体积，抛射压力越大、雾化孔直径越小，则激发生成的初始液滴就越小，最终输出气雾的微细粒子比例（FPF）也越大。在单喷剂量不变的条件下，将处方中的乙醇由 2% 提升至 20%，混悬和溶液处方输出气雾的细颗粒剂量（FPD）分别减少了约 75% 和 45%[7]。原因是乙醇的增加会降低激发时膨胀腔内的抛射压，导致喷出的初始液滴体积增大，进而使输出气雾的 MMAD 增大、FPD 减少。驱动器方面，雾化孔直径缩小时输出气雾的 MMAD 减小、FPD 增大。以布地奈德为模型药，当雾化孔直径由 0.42 mm 缩小至 0.25 mm，FPD 增加约 2.7 倍，MMAD 缩小约 17.6%；将处方中抛射剂由氢氟烷烃（HFA）-227 更换为 HFA-134a 后，由于抛射压的提升，FPD 增加约 21%，MMAD 减小约 36.7%[8]。早期研究中，一般认为气雾剂的 FPF 与雾化孔直径成反比，与抛射压的平方根成正比。

除雾化孔直径外，驱动器（图 1，由上海华瑞气雾剂有限公司提供）的雾化孔长度、雾化孔形态、膨胀室体积、膨胀室深度和定量阀容积也对喷雾形态、喷雾模式和粒度分布等雾化特征有影响[9—11]，这些影响是通过改变抛射压力与喷雾速度的映射关系来实现的。激发时膨胀室内的抛射压力由抛射剂饱和蒸气压、罐体温度和环境温度共同决定，输出气雾的喷雾形态、喷雾模式和喷雾速度由抛射压力和上述驱动器结构特征决定，最终向患者递送的 FPD 由喷雾速度、粒度分布和患者的使用技巧决定。早期氯氟烃气雾剂喷雾的平均速度约为 30 m/s，且持续时间极短[12]，使用时对患者的手口协调性要求较高，因此吸入失败或高口喉残留是影响疗效的主要因素之一。

收稿日期：2021-10-26

作者简介：郑淇文（1988—），男，副高级工程师，博士研究生，专业方向：吸入制剂雾化技术和雾化装置。

通信作者：陈桂良（1964—），男，主任药师，博士生导师，从事从事药品标准、药品审评核查、药品质量控制以及药品监管科学研究。

E-mail：guiliangc@hotmail.com

储雾罐在患者和气雾吸入器间增加了额外的雾化空间，延长了喷雾在空气中的运动时间，降低了气雾速度和对患者手口协调性的要求，可有效缓解气雾剂的口喉残留问题[13]。但大部分储雾罐体积较大、携带不便，影响了使用依从性，同时还存在对不同产品雾化效果的偏差大及可能产生静电导致药物递送总量下降等局限性[14]。对雾化装置结构或喷雾过程加以改进，是近年来气雾吸入器技术发展的热点方向之一。

呼吸触发型驱动器不依赖患者手动激发、在患者吸气时能自动释放定量药物[4]，比传统气雾吸入器更易使用，对患者要求更低，因而使用依从性更高[15]。有观点认为，在认知能力不足和手口协调性差的患者人群中，呼吸触发型驱动器可显著改善吸入药物的肺部沉降水平和疗效[4]；但也有临床研究表明，可正确使用常规气雾剂的患者在使用呼吸触发型驱动器后未观察到疗效显著提升[16]。这可能是呼吸触发结构主要通过减少吸入操作不当导致的口喉残留和避免吸入失败来改善药物递送效果，对喷雾形态、喷雾模式和粒度分布等无显著影响，因而对于可正确使用常规气雾吸入器的患者并不会带来额外的疗效提升。

根据喷雾过程不同，呼吸触发吸入器可区分为吸气响应激发和吸气响应释放 2 种类型。前者（如美国 3M 公司的 Autohaler 和以色列 Teva 公司的 Easi-Breathe）喷雾过程与常规气雾吸入器基本一致，区别在于增加了机械或电子传动结构，可在吸气流速超过设定阈值后激发喷雾而非由患者手动激发。后者在膨胀室外增加了截留阀，吸气前定量阀先释放出定量药物，当吸气流速超过截留阀的设定阈值后阀门打开、输出喷雾。此结构主要应用在英国 Clinical Design 公司的 K-Haler 平台上，所采用的 K-Valve 为一弯折管路，处于折叠状态时保持密封，展开后释放形成气雾（图 2）[17]。

另一个改善药物口喉残留的研究方向是调整雾化腔和气流通道的结构设计，通过引导和改变气流的运动方向来降低喷雾的轴向速度，进而减少口喉残留和提升药物递送效率。旋流喷嘴驱动器（vortex nozzle actuator，VNA）通过沿喷雾方向扩展膨胀室并调整定量阀喷孔角度，使激发时抛射剂由膨胀室内壁切线方向喷入并沿螺旋路径向喷嘴方向前进，最终以旋流形态喷出（图 3）[18]。与传统气雾吸入器相比，VNA 输出的喷雾具有额外的切向旋转速度和更高的径向扩张速度，在抛射能量近似的条件下，喷雾的轴向动能相对更小、喷雾速度更慢、持续时间更长[18]。

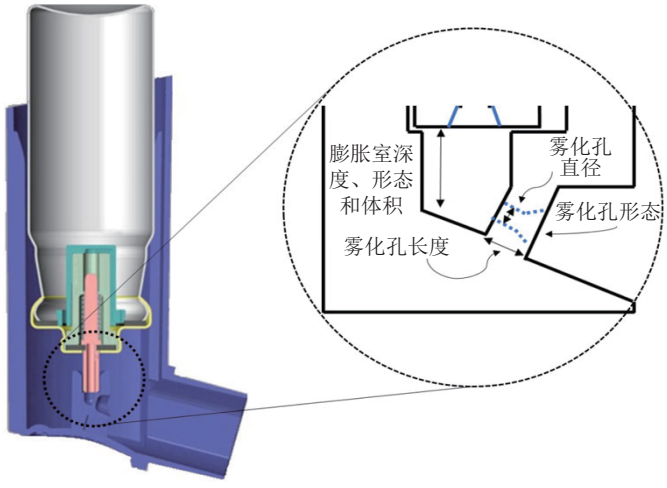


图 1　驱动器示意图

Fig.1　A Schematic Diagram of Actuator

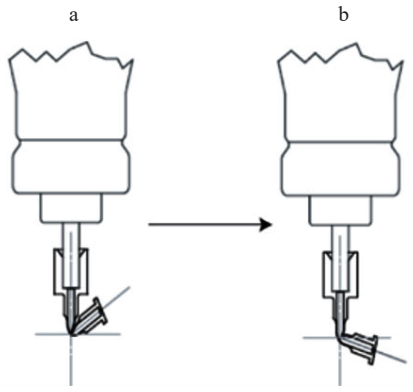


图 2　K-Valve 的折叠（a）和展开（b）状态示意图 [17]
Fig.2　Schematic Diagrams of Folded (a) and Unfolded (b) K-Valve[17]

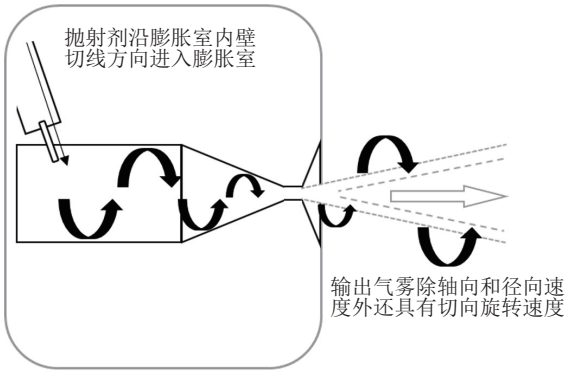


图 3　旋流喷嘴雾化机制示意图
Fig.3　A Schematic Diagram of Vortex Nozzle Actuator

呼吸同步流控吸入器（breath-synchronized plume-control inhaler，BSPCI）利用吸气气流在流控腔内改变输出气雾特征。流控腔内壁分布有连通进气通路的小孔，出口处设有与喷雾抛射运动方向相反的反冲喷口（图 4）。BSPCI 激发时抛射气雾进入流控腔，部分吸气气流则经内壁上的小孔径向进入，与抛射气雾混合生成局部湍流以消耗喷雾动能，其余气流经反冲喷孔喷出，与抛射气雾对冲混合，进一步降低喷雾速度，同时延长喷雾持续时间 [19]。

2　DPI 雾化技术

DPI 具有携带方便、使用快捷、不依赖抛射剂、无手口协调性需求和药物处方相对稳定等优点 [20—21]，其雾化效果由药物处方特性、吸入器雾化结构和吸

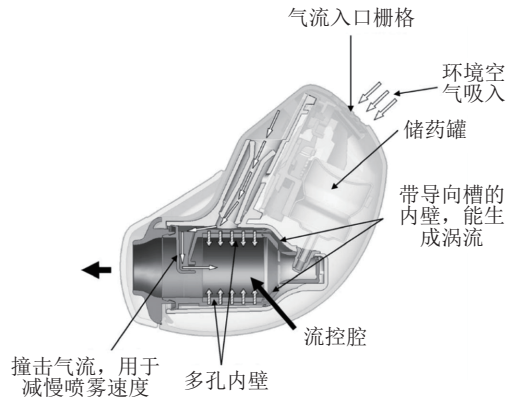


图 4　呼吸同步流控吸入器结构示意图 [19]
Fig.4　A Schematic Diagram of Breath-synchronized Plume-control Inhaler[19]

气气流决定 [22]。在患者吸气气流带动下，药物颗粒进入雾化通道，然后在气流剪切力或惯性碰撞作用下药物与载体分离，即干粉的流化和解聚 [23]。

根据药物存储结构不同，DPI 可分为胶囊型、泡囊型和贮库型。胶囊型 DPI 中的胶囊往往也作为雾化通道的起点参与雾化，因此胶囊的物理特征、打开方式、吸气过程中的运动状态、与干粉的相互作用均可能对雾化效果产生影响。泡囊型和贮库型 DPI 一般将储药槽作为与雾化通道的衔接节点，雾化时定量干粉被释放至储药槽后随气流进入雾化通道，雾化效果主要由气流在雾化通道内的流场特征决定，受泡囊或贮库结构的影响较小。

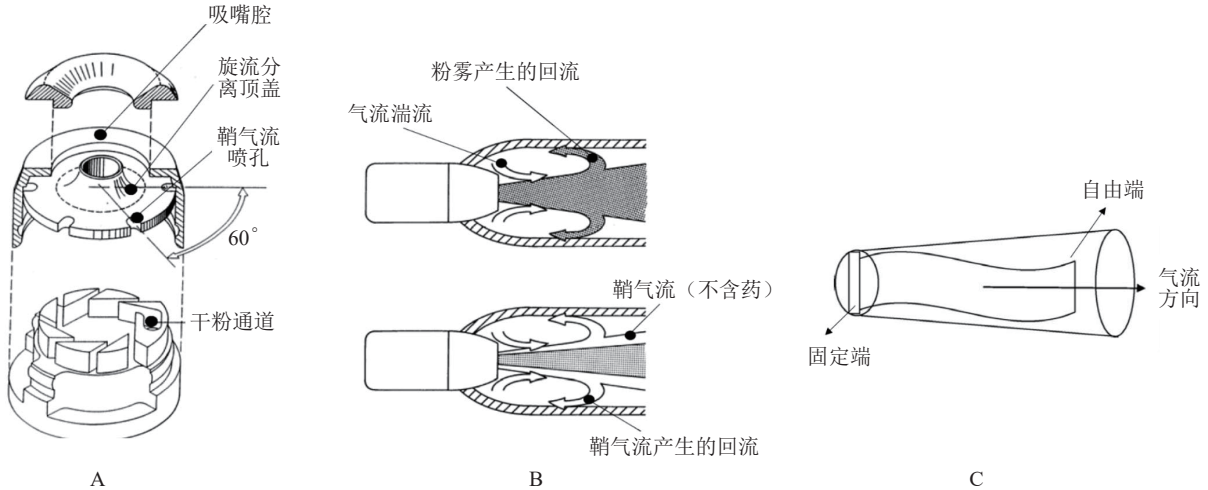
吸气气流在雾化通道内会形成湍流流场，湍流导致的局部剪切力和微粒运动碰撞是干粉解聚的主要机制 [24]，也是 DPI 吸气阻力和对吸气流速需求的主要来源。吸气流速相同时，通道内湍流的流速越大则吸气阻力越大，对干粉的解聚效果越好。大多数 DPI 的吸气阻力为 2 ～ 4 kPa，一般输出粉雾的 FPF 为 20%～ 30% [25]。

DPI 的吸气阻力与吸气流速呈正相关，而吸气流速由患者用力吸气时的肺内压和深吸气量决定，受身体状态影响较大，因此讨论吸气阻力时需关注其对应的吸气流速条件。典型的高阻力 DPI 在 28 ～ 39 L/min 的吸气流速下即可提供 2 ～ 4 kPa 的压降，对患者的深吸气量需求低但对肺内压需求较高；低

阻力 DPI 在 57 ～ 106 L/min 的吸气流速区间能提供 2 ～ 4 kPa 的装置内压降，对患者的肺内压需求低但对深吸气量的需求较高。有观点认为，高阻力 DPI 除输出粉雾的 FPF 更高外，还可让患者在吸入时更充分地张开口喉部，使微粉更易随气流通过会厌和喉中间腔的狭窄处，增加药物的肺部沉积量，因此建议患者在条件允许时优先选择高阻力 DPI[25—26]。但对于婴幼儿或老年人等呼吸能力受限的患者，理想 DPI 应具有较低的吸气阻力及较小的吸气流速需求，以保证成功吸入药物和减少口喉残留[27]。

雾化通道是影响吸气阻力、干粉解聚效率和吸气流速需求的主要部件。已上市 DPI 产品中的常见结构有螺旋通路、十字或栅格挡板、旋转叶片、逆向气流和微孔压降等[22,28]。这些结构主要通过湍流的局部速度差或压降的局部压差生成剪切力，或通过干粉间或干粉与部件和内壁撞击生成的惯性力来促使解聚发生。

气流分级通道是一种基于旋流的雾化通道结构，可在解聚干粉的同时通过离心作用筛选出粒径符合要求的微粉，使大颗粒残留于分级通道内。分级通道的结构主体为一圆柱腔体，气流和干粉入口位于一端的壁面侧，气流出口位于另一端的圆周中心，腔体中段为分离通道（图 5A）。吸气时，气流从切线方向携带干粉进入并在通道内形成旋流，干粉在旋流中解聚分离，粒径和质量较大的微粒在离心作用下分布于圆周外围，粒径较小的微粒集中于中心区域并随气流由出口被吸出[29]。采用气流分级通道的 Novolizer 吸入器还提出了鞘气流的概念，吸气时部分气流被引流至鞘喷孔喷出，在喷出粉雾的外圈形成不含药的约束气流，以减少因粉雾回流导致的装置内残留（图 5B）。因此 Novolizer 的雾化效果受吸气流速的影响更大，研究显示吸气流速为 54 L/min 时其肺部沉降水平与双螺旋通路吸入器无显著差异，但当吸气流速上升至 99 L/min 时肺部沉降水平最大可提升至 32.1%[30]。气动颤振片（aerodynamic flutter）是一种基于颤振现象实现干粉流化和解聚的雾化结构。此类吸入器中，药物被涂抹于气动弹性薄膜上，薄膜一端固定于气流入口，另一端自由颤动，吸气时弹性薄膜诱发气流颤振现象（图 5C），使药物被薄膜甩出，形成粉雾后被患者吸入。药物处方，薄膜的厚度、长度、弹性、形状，通道结构及气流流速对此类吸入器的雾化效果都有影响。吸气流速为 60 L/min 时其输出粉雾的 FPF 最大可达 57.5%[31]。



A：气流分级通道，B：鞘气流模型[29]，C：气动颤振片[31]

图 5 DPI 雾化方式示意图

Fig.5 Schematic Diagrams of Atomization Methods of DPI

正压 DPI 又被称为内联（inline）型或主动型 DPI，采用外部气源为雾化动力。在雾化气压 6 kPa 下，配合高阻力雾化通道的正压 DPI 可稳定输出 MMAD 1.5 ～ 2.0 μm、FPF>80%的均匀粉雾[32—33]。由于采用外部气源，正压 DPI 的雾化效果不依赖于吸气流速，对于肺功能受限人群、婴幼儿或老年人等无法提供足够吸气流速的患者也能保证良好的药物递送效果，还可根据需要配合呼吸机向无创通气或鼻插管患者递送药物。

3　吸入液体制剂雾化技术

吸入液体制剂指供雾化器使用的液体制剂[20]，即可通过雾化器（如射流雾化器和超声雾化器）产生连续的供吸入用气溶胶的溶液、混悬液或乳液，是现阶段我国临床应用最多的吸入剂型。吸入液体制剂配合雾化器使用时不依赖抛射剂，能同时递送多种、大剂量的药物，使用简单、无手口协调性要求，喷雾速度慢、对口喉部刺激小，适用患者年龄广、适用情景多。由于雾化器体积较大且必须依赖气源或电源运行，主要适合在医院或家庭等固定场所使用。同时受限于雾化器的技术特点，吸入液体制剂应用时还存在雾化时间较长、雾化过程中噪声较大、药物利用率较低、雾化效果波动较大和装置可能污染输出水雾等局限性，影响患者使用依从性和治疗可靠性[20]。

3.1　射流雾化技术

射流雾化器又被称为压缩雾化器，是以压缩空气或氧气为动力，通过高速气流生成供吸入气溶胶的雾化装置，主要由气源、雾化杯和面罩或吸嘴构成。雾化时，高速气流通过雾化杯中的细喷嘴喷出，在伯努利效应作用下形成局部负压区域；喷嘴两侧的文丘里管连通负压区域和杯底的待雾化液体；在大气压作用下，待雾化液体被抽吸入负压区域，并最终卷入高速气流中[34—35]。液体在进入气流和随气流加速的过程中，自身各部位间和与气流间的速度差导致的剪切力会使其分裂为粒径较大的液滴[35]；在吸气气流的带动下，这些大液滴迅速与细喷嘴上方的挡板撞击，破裂生成小液滴，粒径足够小的微液滴会随气流喷出雾化杯供患者吸入，其余液滴撞击挡板后回流至杯底继续参与雾化，直至雾化完毕[34—35]。

射流雾化器输出水雾的质量由压缩气流、雾化杯结构和吸入液体制剂的理化特征（溶液型吸入液体制剂主要是表面张力、黏度和浓度，而混悬型吸入液体制剂中药物微粒形态和表面活性剂成分也可能较关键[35]）共同决定。通过表面活性剂降低表面张力后，吸入液体制剂的雾化时间延长但递送总量上升，同时输出雾滴的 MMAD 减小、FPF 上升，2 倍表面张力的差值可导致 60%～ 70%药物递送总量的变化[36—37]。液体黏度增大时雾化速率降低、雾化时间延长[35]，这是因为流动阻力增大，在压缩气流流速不变的条件下液体的抽出速率相应减慢。有研究显示输出液滴的 MMAD 随黏度增大而减小[38—39]，但也有研究提出输出水雾的平均粒径与黏度呈正相关[40]。这可能与不同研究中测定的黏度和测试方法不同有关，得出反比结论的研究中测定了动力黏度（dynamic viscosity），得出正相关结论的研究中测定了剪切黏度（shear viscosity）和拉伸黏度（extensional viscosity）。常规研究中默认使用动力黏度，一般认为吸入液体制剂的较理想黏度区间为 1 ～ 6 mPa·s。

雾化杯装液量也对雾化速率和雾化后残余药量有影响，但不同装置中观察到的现象有所不同。一项对比 3 套射流雾化器性能的研究数据显示，装液量由 10 ml 减少至 4 ml 后，有 2 套设备的雾化速率轻微下降、雾化后残留轻微上升但无显著差异，另 1 套设备的雾化速率由 0.33 ml/min 提升至 0.39 ml/min 时雾化后残留由 0.92 ml 减少至 0.69 ml，存在显著差异[41]。原因可能是小容量雾化杯装液量过大时液面过于贴近挡板而影响了气流流向，导致内壁残留增大，或细喷嘴被淹没而导致液体撞击形式发生变化等。

雾化时间较长和噪声是影响患者（尤其是婴幼儿）使用依从性和给药效率的重要因素。增大药物浓度、减少待雾化液体总量可缩短雾化时间，但会导致雾化杯中残留药物增加、药物利用率下降。增大压缩气流流速可提升雾化速率、缩短雾化时间，但会导致

噪声显著增大。流速增大后还观察到输出水雾粒径缩小，这可能是流速增大后增强了挡板对粒径的筛除效果，也可能是蒸发效应加强导致的[42]。

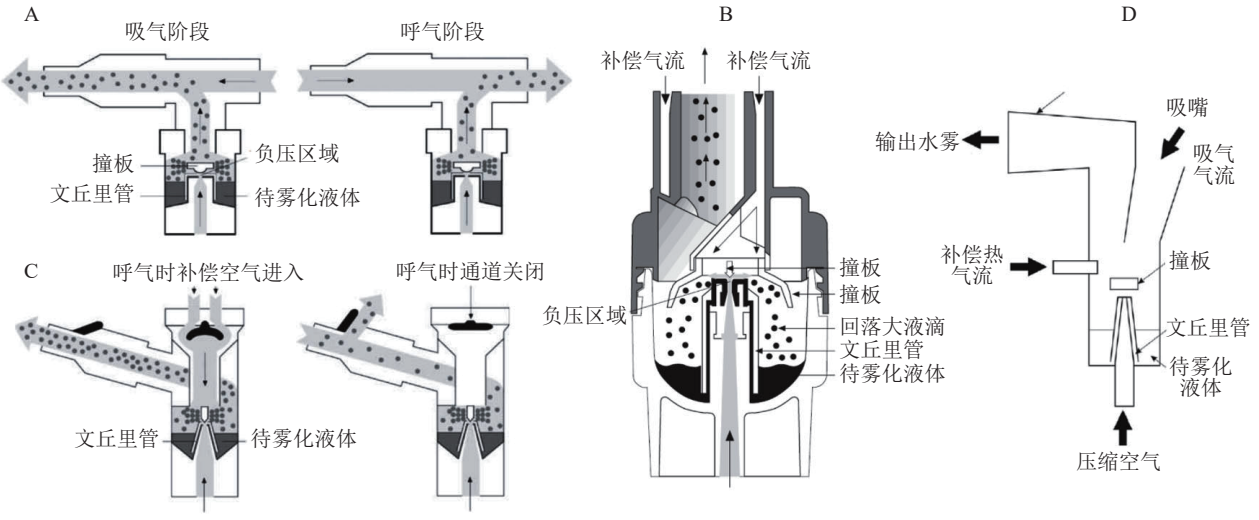
传统雾化杯又称连续雾化杯，雾化时连续输出水雾并保持输出速率不变。吸气时水雾随气流进入肺部实现药物递送，呼气时水雾被吹出雾化杯飘散在空气中（图6A）。这导致了严重的药物浪费，同时还可能污染环境使周围人群意外吸入药物。

开放通路（open vent）雾化杯（图6B）通过在挡板上方增加进气通路，使局部负压区域内可补充额外的气体，从而使更多的微液滴通过挡板，提升了雾化速率[43]。呼吸增强（breath assisted）型雾化杯（图6C）在开放通路雾化杯的进气通路中又增加了单向阀结构。先通过减小压缩气流流速，使整体雾化速率下降，减少患者呼气阶段的药物浪费；然后通过单向阀调控，使额外气流在患者吸气时进入雾化杯，增大水雾输出速率[43—44]。在采用1∶3吸呼气时间比模拟COPD患者的呼吸特征时，呼吸增强型雾化杯的药物递送总量可达到开放通路雾化杯的1.3～1.7倍，但碰撞器法测得二者的FPD和MMAD无显著差异[45]。这可能是因为呼吸增强结构只改变了不同呼吸阶段的雾化速率，基本的射流雾化机制未发生变化，而碰撞器法测试时采用稳定的连续气流，因此呼吸增强结构不会对测定结果产生显著影响。呼吸触发型雾化器（breath actuated nebulizer，BAN）是仅在患者吸气时输出水雾的射流雾化器，也被称为定量雾化器（dosimetric nebulizer）。BAN显著减少了呼气阶段的药物浪费，与开放通路雾化杯相比可减少85%以上的环境泄漏剂量[46]，药物递送总量可提升2.2～2.5倍，但也相应显著延长了雾化时间[47]。

由于微液滴的蒸发吸热效应，室温下的输出水雾可能出现10～15 ℃的温降，吸入后可能会对喉部或呼吸道黏膜产生冷刺激。有观点认为通过在射流雾化杯外增加温控结构，将输出水雾控制在28～37 ℃可能会获得更好的给药效果。一种恒温射流雾化杯通过在雾化杯内引入补偿热气流与水雾混合（图6D），可将出口处水雾由20℃提升至35℃，同时输出水雾的d(0.5)由5.26 μm减少至4.23 μm[48]，显著改善了药物递送能力。

3.2 超声雾化技术

超声雾化器是通过超声振动诱发液体表面波动，使微量液体脱离主体气-液界面形成液滴，从而输出供吸入水雾的装置。雾化时，超声换能器带



A：连续雾化杯，B：开放通路雾化杯，C：呼吸增强型雾化杯[43]，D：恒温射流雾化杯[48]

图6 不同类型雾化杯示意图

Fig.6 Schematic Diagrams of Different Types of Atomizer Cups

动液体高频振动，振动频率提升至 20 kHz 以上后，液体内开始出现周期性压力扰动和低压区域。一种观点认为随着压力扰动的增强，低压区域的绝对压力降至液体的饱和蒸气压以下时开始生成气泡，气泡上升至液面附近时破裂产生的瞬时激波导致液面剧烈波动，生成微液滴。另一种观点认为，高频超声经液体传递至液面后产生表面波，表面波能量增大至可使部分液体摆脱自身表面张力和黏度的约束时，开始有液滴脱离液面生成微液滴 [35]。

超声雾化器生成水雾的粒径和速率与液体的黏度、表面张力、密度，超声的功率和频率，以及液面与超声换能器之间的距离有关。相同功率下，液体的表面张力和黏度越大，生成液滴的粒径越小，但雾化速率也越低。液体理化特征不变时，生成液滴的粒径随超声频率的增大而减小 [49]，雾化速率随功率的增大而增大。液面附近生成的微液滴由送雾气流经雾化通道送出形成水雾，流速增大时水雾的输出速率先增大后减小 [50]。这是因为送雾气流偏小时液滴的生成速率快于送出速率，部分液滴在被送出前便沉降返回待雾化液体中，随着送雾气流流速的增大，水雾的输出速率也相应增大，直至生成速率和送出速率达成平衡。当送雾气流继续增大，通道内的气流扰动增加，液滴更易因碰撞而被截留，导致水雾输出速率下降。

雾化过程中待雾化液体存在温度上升的现象，这是超声换能器持续向液体输出能量所导致的，随着雾化时间的延长，液体温度可升高 10 ℃以上。升温除可能对生物制品稳定性造成影响外，还有可能使部分用于保护蛋白质和多肽的盐类化合物失效 [35]。因此，一般认为超声雾化器不适于生物大分子药物的雾化吸入给药。

超声雾化器对混悬液体制剂和高黏度吸入溶液的雾化效果不佳，装置内的药物残留比射流雾化器更高，需要更大的稀释比例来保证药物利用率，导致雾化时间更长；大量吸入水雾还可能导致患者痰液分泌量增加，影响药物吸收和血氧含量，因而近年来已较少推荐哮喘和 COPD 患者使用。

声表面波（surface acoustic wave，SAW）雾化器利用叉指换能器在压电基底表面生成沿特定方向传递的 SAW；微量待雾化液体被放置在该传递路径上，SAW 经过时在液体和基底表面交界处生成漏声波（leaky SAW），进而直接传递能量至液体表面生成表面张力波 [51]。与传统超声雾化类似，当表面张力波强度增大至可突破液体黏度和表面张力的约束时，开始生成微液滴。

SAW 雾化过程中，超声能量直接作用于待雾化液体表面，不再通过液体自身作为振动传递介质，对能量的利用率高，能有效减小待雾化液体的升温幅度。此外，该类装置具有药物利用效率高、雾化速率快、可雾化微小剂量溶液和高黏度溶液、功率需求低和装置小型化或便携化等优点 [52]。但另一方面，SAW 雾化依赖于漏声波的生成，微量液体放置于基底表面后，雾化过程中振动或放置角度变化导致的液 - 固交界处形态变化或液体位置的移动都会对雾化效果产生影响。如何避免用户操作和使用环境对雾化效果的影响是 SAW 雾化装置在实际应用情景中要解决的关键问题。

4　振动筛网雾化技术

振动筛网雾化器利用超声振动在液体中产生的压力挤压液体通过微孔筛网生成水雾，根据超声振动源和筛网结构可分为被动振动型和主动振动型。前者采用独立的超声换能器，雾化时振动源在溶液中振动产生周期性压力，压迫液体通过筛网上的微孔生成水雾 [53]。后者的超声换能器与筛网整合为一体，雾化时换能器驱动筛网高频振动，使筛网上的锥形微孔周期性地产生扩张和收缩形变，扩张阶段微孔的液体侧孔径增大，引导液体进入，同时空气侧孔径缩小，截断喷出液滴；收缩阶段，液体侧孔径缩小以提升锥孔内压力，空气侧孔径增大，使液体喷出形成水雾 [54]。

振动筛网雾化器具有雾化时间较短、药物利用率高、输出水雾 FPF 高、喷雾速度低、对患者呼吸能力和手口协调性无要求、便于携带和使用简单等优点 [55]。与射流和超声雾化器相比，其雾化后药物残留量可低至（0.01±0.01）ml[56]，显著改善吸入液体制剂的药物利用率和使用性。

但筛网独特的微孔结构导致其不易清洗，长期使用时微孔内残留药物累积，可能导致堵塞，一方面影响输出水雾的质量，另一方面易滋生微生物，污染输出水雾[57]。通常建议患者对筛网进行定期清洁、维护或更换，但家庭环境应用中依然存在因维护不当导致雾化质量下降、无法达到预期给药效果或肺部感染的风险。

待雾化液体的黏度、密度、表面张力，筛网的结构、材质和亲疏水性都对振动筛网雾化器的雾化质量有影响，但输出水雾的粒度分布主要由筛网的微孔直径和振动频率决定：微孔直径越大、振动频率越小，则输出水雾的粒径越大[58]。对于主动振动型雾化器，雾化速率还和筛网自身共振频率与振动频率的配合程度有关，振动频率接近筛网的二阶共振频率时雾化速率相对较高。

待雾化液体的电解质浓度也对振动筛网雾化器输出水雾的粒度分布有影响。有研究数据显示，通过将溶液的电解质浓度由 0.01 mmol/L 提升至 1 mmol/L 时，振动筛输出水雾的 MMAD 可由 8 μm 减少至 4 μm[59]。粒径还可能和液体的电导率有关，将溶剂由注射用水更换为二甲基甲酰胺后，相同电解质浓度下输出水雾的 MMAD 由 7 ～ 12 μm 缩小至 4 ～ 7 μm[59]。数据显示，振动筛网的电导率也对雾化效果有影响：通过对筛网表面增加不同金属涂层来改变电导率，结果显示无涂层不锈钢筛网的输出水雾粒径最大，铜、金涂层时粒径轻微缩小，铝涂层时粒径最小（与无涂层筛网相比缩小约 30%）[59]。原因可能是：液体流经筛网微孔时，在通道两端生成的泳动电势对微液滴产生了额外拉力。液体与筛网间电导率的差值越大所产生的泳动电势就越大，进而导致液滴越不容易脱离筛网形成水雾。基于这个现象，吸入液体制剂研发时可考虑参考振动筛网的电导率来优化处方构成，或在使用现有吸入液体制剂产品时根据电解质浓度选用合适的振动筛网雾化器来获得更好的雾化效果。

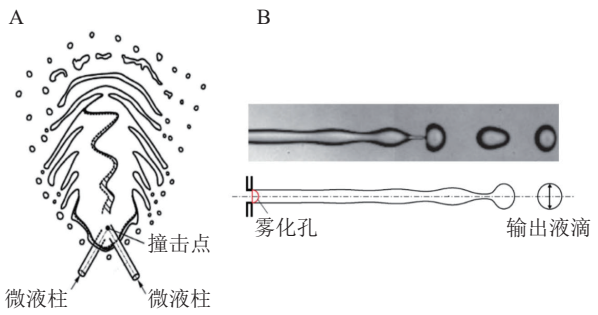
涂层筛网输出水雾 MMAD 的变化也可能与筛网微孔直径的变化有关。有研究尝试对微孔孔径 3.8 μm 的振动筛网施加 1 μm 厚度的聚对苯撑二甲基系列涂层，结果显示输出水雾的 MMAD 由 5 μm 减少至约 3 μm[60]。但常规涂层配方的强度不足以保证高频振动环境下涂层结构的稳定性，随着运行时间的延长，输出水雾的粒径逐渐恢复至与无涂层筛网一致，并且电镜观察结果提示存在涂层剥落现象，吸入涂层碎屑可能给患者带来额外的健康风险。

5 软雾生成技术

软雾吸入器（soft mist inhaler）是德国勃林格殷格翰公司推出 Respimat 雾化装置时提出的一种新型雾化装置概念。喷射速度慢、单喷持续较长的输出水雾被称为“软雾”，具有 FPF 高、对患者呼吸能力和手口协调性无要求以及不依赖抛射剂等优点，可显著改善患者的依从性[61]。软雾吸入器的技术特征目前缺乏统一定义，一般认为输出喷雾具有软雾特征的雾化装置都可属于软雾吸入器，如采用 AERx 或 MedSpray 技术平台（基于瑞利破裂原理）的雾化装置[62]。

Respimat 装置通过 2 个呈特定角度的微射流在空气中碰撞生成软雾。雾化时，2 束微射流碰撞后先生成微液膜，微液膜在剧烈的表面波动作用下迅速分裂为液丝和微液滴（图 7A）。微射流由约 10 μm 的窄缝生成，由于直径极小，碰撞后生成的液膜也极薄，因而可直接生成 5 μm 以下的微液滴[63]。Respimat 装置输出水雾的粒度分布由微射流的直径、速度、碰撞角度及液体的表面张力和黏度决定，受患者呼吸特征的影响较小。

瑞利破裂指经喷孔射出的连续液柱在自身毛细作用力下分裂为液滴的现象（图 7B），基于这个机制的雾化喷嘴也被称为瑞利喷嘴。瑞利破裂的出现依赖于液柱的喷射速度，而破裂生成的液滴粒径仅与喷孔直径有关，为喷孔直径的 2 ～ 3 倍[64]。基于瑞利破裂原理的软雾吸入器一般采用具有 1.5 μm 微孔阵列的喷头，输出软雾的目标粒径为 3 ～ 5 μm。基于瑞利破裂原理的输出液滴的粒度分布较集中，FPF 可达 90%以上[62]。由于瑞利喷嘴输出水雾的粒径与溶液自身理化性质无关，这就为药物处方设计提供了更大的自由度，同时不同的药物处方也可获得近似的粒度分布特征和给药效果，有助于提高



A：Respimat 装置中的微射流撞击 [63]，B：瑞利破裂 [64]

图 7　软雾雾化机制示意图

Fig.7 Schematic Diagrams of Atomization Mechanism for Soft Mist

临床给药的可靠性。

软雾吸入器的特点在于利用精密喷嘴形成微米尺度的微液膜或液柱，雾化质量受外部和气流因素的影响较小，可采用较低的速度喷出。但相应的，精密喷嘴的加工难度导致此类装置的成本较高、实现难度较大。同时这些微孔和微间隙结构在混悬液雾化时存在堵塞风险，导致软雾吸入器在药物的配合选择上存在一定的局限性。

6　热蒸发雾化技术

热蒸发雾化（thermal evaporation aerosol）也被称为冷凝雾化（condensation aerosol），是一种通过加热使药物和药物载体汽化或蒸发后，在吸入过程中重新冷凝为药物微粒的雾化方式。

Staccato 热蒸发雾化器是一种基于化学热使药物汽化的雾化装置，基于此装置的吸入制剂有洛沙平粉雾剂和芬太尼粉雾剂。该装置为呼吸触发型雾化器，主要由加热模块、载药平台、吸入通道和含有气流传感器的电控模块构成。药物被均匀涂布于载药平台上，雾化时加热模块内的化学物质发生反应，在 200 ms 内将载药平台均匀加热至约 400 ℃ [65]，药物汽化并与气流混合后迅速冷却至 30 ～ 40 ℃，生成 1 ～ 3 μm 的药物微粒供患者吸入 [66]。由于输出微粒为气态冷凝生成，Staccato 热蒸发雾化器具有输出微粒 FPF 高、雾化速度快、受环境因素影响少、对患者吸气流速和手口协调操作无特殊要求等优点。

Aria 冷凝雾化器是一种基于毛细气溶胶发生器（capillary aerosol generator，CAG）的雾化装置，主要雾化结构由不锈钢毛细管、精密液泵和吸入通道构成 [62,67]。雾化时，不锈钢毛细管通过直流电源加热，液体在液泵作用下缓慢流经毛细管，在离开前被加热至沸腾状态并完全转换为蒸气，输出过程中药物蒸气与空气接触后冷凝，重新生成微雾滴（图 8）。冷凝雾化器具有输出微粒 FPF 高、受环境因素影响少、无手口协调性要求等优点，但对患者吸气流速有一定要求。虽然冷凝雾化技术近年来受到了广泛关注和讨论，但目前依然缺乏进一步的临床应用进展。一种可能的原因是其输出气雾的 MMAD 极小（<2 μm），大部分药物雾滴可能随呼气气流被吹出，反而导致药物在肺部的沉降水平降低 [68]。

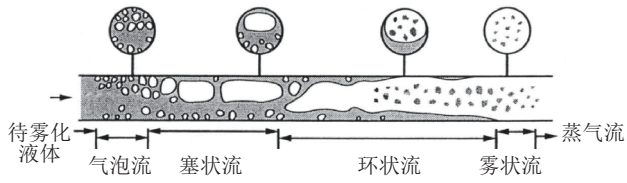


图 8　利用热蒸发技术生成药物气溶胶的示意图 [67]

Fig.8 A Schematic Diagram of the Generation of Drug Aerosols by Thermal Vaporization Technology [67]

7　电流体动力雾化（electrohydrodynamic atomization，EHDA）技术

基于 EHDA 技术的雾化器一般由精密液泵、金属喷嘴、高压电源和接地收集器构成，是一种利用电场力生成水雾的雾化技术。雾化时，高压电源在金属喷嘴和接地收集器间构建均匀强电场，待雾化液体在液泵驱动下经金属喷嘴流出进入电场；在电场作用下，液体表面电荷的电应力形成泰勒锥射流 [69]；泰勒锥射流破裂后生成在空气中运动的液滴，液滴体积随着蒸发效应逐渐缩小，电荷浓度随之上升，直至自身静电斥力突破表面张力约束，使其二次分裂为微液滴。

电场强度、进液流速、送雾气流流速和液体的表面张力、黏度、电导率共同决定了输出水雾的粒度分布和雾化速率。电场强度越强、进液流速越

慢，输出的水雾就越细，但对应的雾化速率也更慢。10 μl/min 流速条件下单喷嘴输出水雾的粒径可达 0.3 ～ 0.6 μm，通过多喷嘴阵列结构可在保持粒度分布不变的情况下将雾化速率提升至 300 μl/min[70]。

EHDA 雾化器输出水雾携带的电荷量较高，需采取额外措施消除，以避免因静电吸附导致装置内药物残留过多。双极静电雾化（bipolar electrostatic atomization）技术将 EHDA 雾化装置中的接地收集器替换为负极溶液池和喷嘴，高压电源在正负极喷嘴间构建均匀强电场，带正电荷和负电荷的水雾分别由正极和负极喷嘴喷出，并在空气中互相混合以抵消各自所携带的电荷（图 9）。雾化过程中测得每秒输出水雾的电荷量约为 0.25 pC/s，表示该水雾所携带的净电荷极低，可有效避免因静电吸附导致的装置内药物残留[71]。

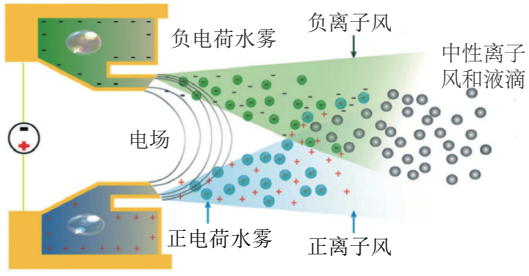


图 9 双极静电雾化机制示意图[71]

Fig.9 A Schematic Diagram of Mechanism for Bipolar Electrostatic Atomization[71]

8 讨论和总结

理想的雾化器应具有使用简单、便于携带、雾化时间短、输出微粒 FPF 高、药物利用率高、对患者呼吸能力和手口协调性无特殊要求、便于清洁维护等特点。

pMDI 具有使用便捷、定量给药、可多剂量给药等优点，其喷雾质量稳定，每揿输出受患者呼吸特征的影响小，对哮喘急性发作患者也能实现药物递送。但 pMDI 雾化效果依赖于抛射剂，主要缺陷是抛射速度过高导致的喷雾速度快、持续时间短，口喉残留高、手口协调性要求高等局限性也均由此导致。另外近年来全球环保策略存在进一步收紧温室气体使用限制的趋势，刚完成处方替代的 HFA 类抛射剂未来也存在禁用的可能。控制喷雾速度、降低手口协调需求、设计二联或三联剂型和探索温室效应更小的抛射剂是当前 pMDI 研发关注的热点。

DPI 具有携带方便、使用快捷、不依赖抛射剂、无手口协调性要求等优点，仅在患者吸气时释放药物，可避免气雾剂高速抛射导致的口喉残留和吸入失败问题。干粉稳定性相对更高，配合储药结构实现二联、三联给药的难度较低，但雾化效果依赖于吸气流速，对患者的呼吸能力和吸气技巧有要求，吸气流速低时干粉解聚不充分同样会导致较大的口喉残留。近年来 DPI 的研究热点集中于提升解聚效率和降低对吸气流速的需求。

吸入液体制剂配合射流雾化器使用时输出水雾的 FPF 可优于 pMDI 和 DPI，同时其输出水雾速度低且质量不依赖于患者的使用或吸气技巧，自然呼吸即可完成吸入，对婴幼儿和老年人更友好。雾化时间长和噪声是其主要缺陷，一方面影响长期使用依从性，另一方面可能导致婴幼儿患者无法完成吸入。药物利用率低是另一个主要缺陷，主要由雾化杯内药物残留和呼气阶段药物浪费导致。如何在保证雾化质量的前提下缩短雾化时间、减少药物残留和浪费是射流雾化器的主要改进方向。

振动筛网雾化器被认为是对超声雾化器的改良，与之相比减少了装置内药物残留、提高了输出水雾的 FPF，且装置可小型化、便于携带；其雾化速率并没有显著提升，但整体雾化时间因可直接雾化未稀释的吸入液体制剂而有所缩短。孔径是振动筛网的关键特征，但不同厂家来源的相同孔径筛网会导致雾化效果不同，这可能与筛网厚度、材质、共振频率和孔内微结构等因素有关，仍需进一步研究。

现阶段研究讨论的软雾雾化器一般默认是 Respimat 雾化器，其针对性地改善了传统雾化器的大部分问题：与 pMDI 相比，喷雾速度慢、持续时间长，降低了对患者手口协调性的要求并减少了口喉残留；与 DPI 相比，激发和雾化效果不依赖吸气气流，降低了对患者呼吸能力的要求；与射流雾化

器相比，两揿即可完成吸入，显著缩短了雾化时间。另一方面，Respimat 的单喷雾化剂量较小，每揿雾化量仅 15 μl，这可能与其微米级的微射流生成结构限制了雾化速率有关。

新雾化技术中热蒸发雾化产品的应用相对较成熟，已有药品在美国注册上市。蒸发后再凝结的微粒生成方式使其输出微粒的 MMAD 极小，FPF 最高可达 90%以上。与传统雾化器相反，如何避免其输出微粒粒径过小是该技术的难点。如冷凝雾化技术早期方案未在临床应用的原因是输出雾滴中小于 1 μm 微粒的比例过大，导致大量药物雾滴被呼出而未能沉降于肺部。另外，热蒸发过程中药物、辅料的稳定性及与包材的相容性都受到挑战。现有吸入药物若希望采用热蒸发技术，需要在这方面进行额外的研究和验证。

智能雾化技术的引入有可能减少患者因素对吸入给药疗效的影响，提升吸入制剂给药效果的稳定性和可靠性。近年来出现的一些智能吸入器通过向患者提供用药提醒、记录和反馈装置使用数据、直观显示呼吸能力变化等功能，显著改善了患者对吸入器的使用依从性，未来雾化技术的发展可能会更趋向于智能化和个性化。例如配合气流传感器，基于患者的吸气能力和呼吸状态来实时调整气溶胶的输出状态，以获得更理想的药物利用率；或基于长期使用数据中吸气能力的变化，分析患者疾病的发展状态，进而调整给药剂量来改善治疗效果；还可通过向患者反馈呼吸能力情况提升来使用依从性，甚至及时反馈预警信息以避免疾病恶化或急性发作等。但智能设备自身软硬件和数据算法的可靠性也带来了额外的风险，智能技术的风险 - 收益平衡程度还需更多的研究来证实。

参考文献：

[1] 刘斐烨, 游一中. 吸入给药的新进展[J]. 中国药师, 2016, **19**(5): 980-985.

[2] NEWMAN S P. Drug delivery to the lungs: challenges and opportunities [J]. *Ther Deliv*, 2017, **8**(8): 647-661.

[3] ARI A, FINK J B. Recent advances in aerosol devices for the delivery of inhaled medications [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, **17**(2): 133-144.

[4] STEIN S W, SHETH P, HODSON P D, *et al*. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(2): 326-338.

[5] LEGH-LAND V, HADDRELL A E, LEWIS D, *et al*. Water uptake by evaporating pmdi aerosol prior to inhalation affects both regional and total deposition in the respiratory system [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(7): 941.

[6] SHETH P, STEIN S W, MYRDAL P B. The influence of initial atomized droplet size on residual particle size from pressurized metered dose inhalers [J]. *Int J Pharm*, 2013, **455**(1/2): 57-65.

[7] SHETH P, SANDELL D, CONTI D S, *et al*. Influence of formulation factors on the aerosol performance of suspension and solution metered dose inhalers: a systematic approach [J]. *AAPS J*, 2017, **19**(5): 1396-1410.

[8] BRAMBILLA G, GANDERTON D, GARZIA R, *et al*. Modulation of aerosol clouds produced by pressurised inhalation aerosols [J]. *Int J Pharm*, 1999, **186**(1): 53-61.

[9] 邵　奇, 王敏娟, 廉云飞, 等. 驱动器对定量吸入式气雾剂质量的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(10): 997-1000.

[10] SMYTH H, BRACE G, BARBOUR T, *et al*. Spray pattern analysis for metered dose inhalers: effect of actuator design [J]. *Pharm Res*, 2006, **23**(7): 1591-1596.

[11] BERRY J, HEIMBECHER S, HART J L, *et al*. Influence of the metering chamber volume and actuator design on the aerodynamic particle size of a metered dose inhaler [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, **29**(8): 865-976.

[12] NEWMAN S P. Principles of metered-dose inhaler design [J]. *Respir Care*, 2005, **50**(9): 1177-1190.

[13] MCIVOR R A, DEVLIN H M, KAPLAN A. Optimizing the delivery of inhaled medication for respiratory patients: the role of valved holding chambers [J]. *Can Respir J*, 2018, **2018**: 5076259.

[14] 陈　欢, 付涛涛, 王源崧, 等. 不同储雾罐对硫酸沙丁胺醇定量吸入气雾剂体外沉积性质的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, **19**(8): 222-224.

[15] GIRAUD V, ALLAERT F A, ROCHE N. Inhaler technique and asthma: feasability and acceptability of training by pharmacists [J]. *Respir Med*, 2011, **105**(12): 1815-1822.

[16] VANDEWALKER M, HICKEY L, SMALL C J. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate breath-actuated or metered-dose inhaler in pediatric patients with asthma [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2017, **38**(5): 354-364.

[17] DEEKS E D, LYSENG-WILLIAMSON K A. K-haler® breath-triggered inhaler: a profile of the properties of the device [J]. *Drugs Ther Perspect*, 2019, **35**: 315-320.

[18] KAKADE P P, VERSTEEG H K, HARGRAVE G K, *et al*. Design optimization of a novel pMDI actuator for systemic drug delivery [J]. *J Aerosol Med*, 2007, **20**(4): 460-474.

[19] SHREWSBURY S B, ARMER T A, NEWMAN S P, *et al*. Breath-synchronized plume-control inhaler for pulmonary delivery of fluticasone propionate [J]. *Int J Pharm*, 2008, **356**(1/2): 137-143.

[20] GELLER D E. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler [J]. *Respir Care*, 2005, **50**(10): 1313-1321.

[21] 高 蕾, 马玉楠, 王亚敏, 等. 吸入粉雾剂给药装置浅析及其综合评价[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(3): 335-337.

[22] ISLAM N, CLEARY M J. Developing an efficient and reliable dry powder inhaler for pulmonary drug delivery--a review for multidisciplinary researchers [J]. *Med Eng Phys*, 2012, **34**(4): 409-427.

[23] KINNUNEN H, HEBBINK G, PETERS H, *et al*. An investigation into the effect of fine lactose particles on the fluidization behaviour and aerosolization performance of carrier-based dry powder inhaler formulations [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(4): 898-909.

[24] VOSS A, FINLAY W H. Deagglomeration of dry powder pharmaceutical aerosols [J]. *Int J Pharm*, 2002, **248**(1/2): 39-50.

[25] DEMOLY P, HAGEDOORN P, DE BOER A H, *et al*. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery [J]. *Respir Med*, 2014, **108**(8): 1195-1203.

[26] 田 沛, 杨志强, 王杏林, 等. 影响干粉吸入剂肺部给药过程的因素[J]. 中国新药杂志, 2015, **24**(21): 2459-2466.

[27] LEVY M L, CARROLL W, IZQUIERDO ALONSO J L, *et al*. Understanding dry powder inhalers: key technical and patient preference attributes [J]. *Adv Ther*, 2019, **36**(10): 2547-2557.

[28] 衡瑞霖, 陈 岚, 侣国宁, 等. 干粉吸入装置雾化通道设计及性能评价方法的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(4): 392-398.

[29] DE BOER A H, HAGEDOORN P, GJALTEMA D, *et al*. Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation Part 3. Design and development of an air classifier family for the Novolizer multi-dose dry powder inhaler [J]. *Int J Pharm*, 2006, **310**(1/2): 72-80.

[30] SIDDIQUI M A, PLOSKER G L. The Novolizer: a multidose dry powder inhaler [J]. *Treat Respir Med*, 2005, **4**(1): 63-69.

[31] SELVAM P, MCNAIR D, TRUMAN R, *et al*. A novel dry powder inhaler: effect of device design on dispersion performance [J]. *Int J Pharm*, 2010, **401**(1/2): 1-6.

[32] FARKAS D, BONASERA S, BASS K, *et al*. Advancement of a positive-pressure dry powder inhaler for children: use of a vertical aerosolization chamber and three-dimensional rod array interface [J]. *Pharm Res*, 2020, **37**(9): 177.

[33] FARKAS D, HINDLE M, BONASERA S, *et al*. Development of an inline dry powder inhaler for oral or trans-nasal aerosol administration to children [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2020, **33**(2): 83-98.

[34] MARTIN A R, FINLAY W H. Nebulizers for drug delivery to the lungs [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, **12**(6): 889-900.

[35] CARVALHO T C, MCCONVILLE J T. The function and performance of aqueous aerosol devices for inhalation therapy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, **68**(5): 556-578.

[36] ARZHAVITINA A, STECKEL H. Surface active drugs significantly alter the drug output rate from medical nebulizers [J]. *Int J Pharm*, 2010, **384**(1/2): 128-136.

[37] MACNEISH C F, MEISNER D, THIBERT R, *et al*. A comparison of pulmonary availability between Ventolin (albuterol) nebules and Ventolin (albuterol) Respirator Solution [J]. *Chest*, 1997, **111**(1): 204-208.

[38] MCCALLION O N, TAYLOR K M, THOMAS M, *et al*. Nebulization of fluids of different physicochemical properties with air-jet and ultrasonic nebulizers [J]. *Pharm Res*, 1995, **12**(11): 1682-1688.

[39] STECKEL H, ESKANDAR F. Factors affecting aerosol performance during nebulization with jet and ultrasonic nebulizers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, **19**(5): 443-455.

[40] BRONIARZ-PRESS L, OCHOWIAK M, MATUSZAK M, *et al*. The effect of shear and extensional viscosity on atomization in medical inhaler [J]. *Int J Pharm*, 2014, **468**(1/2): 199-206.

[41] 王欢英, 许望梅, 吴 英, 等. 射流压力雾化泵临床雾化效果对比研究 [J]. 中国全科医学, 2020, **23**(12): 1508-1512.

[42] HESS D, FISHER D, WILLIAMS P, *et al*. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand [J]. *Chest*, 1996, **110**(2): 498-505.

[43] O'CALLAGHAN C, BARRY P W. The science of nebulised

drug delivery [J]. *Thorax*, 1997, **52**(Suppl 2): S31-S44.

[44] LE BRUN P P, DE BOER A H, HEIJERMAN H G, *et al*. A review of the technical aspects of drug nebulization [J]. *Pharm World Sci*, 2000, **22**(3): 75-81.

[45] SAYED N E E, ABDELRAHMAN M A, ABDELRAHIM M E A. Effect of functional principle, delivery technique, and connection used on aerosol delivery from different nebulizers: an *in-vitro* study [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2021, **70**: 102054.

[46] ARI A, FINK J B. Breath-actuated nebulizer versus small-volume nebulizer: efficacy, safety, and satisfaction [J]. *Respir Care*, 2012, **57**(8): 1351-1353.

[47] RAU J L, ARI A, RESTREPO R D. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric [J]. *Respir Care*, 2004, **49**(2): 174-179.

[48] OCHOWIAK M, KASPERKOWIAK A, DOLIGALSKI M, *et al*. The thermostated medical jet nebulizer: aerosol characteristics [J]. *Int J Pharm*, 2019, **567**: 118475.

[49] 张文俊, 武明亮, 郭丽潇, 等. 超声雾化频率与雾化粒径关系的实验研究 [J]. 压电与声光, 2013, **35**(6): 886-888.

[50] 黄 晖, 姚 熹, 汪敏强, 等. 超声雾化系统的雾化性能测试 [J]. 压电与声光, 2004, **26**(1): 62-64.

[51] 张 冠, 李以贵, 张俊峰, 等. 基于声表面波的微型液滴雾化器技术 [J]. 微纳电子技术, 2009, **46**(12): 726-729.

[52] QI A, FRIEND J R, YEO L Y, *et al*. Miniature inhalation therapy platform using surface acoustic wave microfluidic atomization [J]. *Lab Chip*, 2009, **9**(15): 2184-2193.

[53] 王国辉, 周兆英, 袁松梅, 等. 压电驱动微喷雾粒特性的理论和实验分析 [J]. 仪器仪表学报, 2002, **23**(z3): 6-8.

[54] ZHANG G, DAVID A, WIEDMANN T S. Performance of the vibrating membrane aerosol generation device: Aeroneb Micropump Nebulizer [J]. *J Aerosol Med*, 2007, **20**(4): 408-416.

[55] 王兆东, 邓家华, 周建平, 等. 呼吸道药物递送——雾化吸入剂的研究进展[J]. 世界临床药物, 2011, **32**(5): 316-322.

[56] 王欢英, 许望梅, 陈小丽, 等. 振动筛网雾化器与压力射流雾化器在雾化时间和雾化后残余量中的差异研究 [J]. 中国全科医学, 2020, **23**(24): 3047-3050.

[57] LIN H L, CHEN C S, FINK J B, *et al*. *In vitro* evaluation of a vibrating-mesh nebulizer repeatedly use over 28 days [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(10): 971.

[58] 张建桃, 汤镇安, 尹选春, 等. 液体物理性质对微孔压电超声雾化效果的影响[J]. 江苏农业科学, 2018, **46**(19): 231-237.

[59] BECK-BROICHSITTER M, OESTERHELD N. Electrolyte type and nozzle composition affect the process of vibrating-membrane nebulization [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **119**: 11-16.

[60] BECK-BROICHSITTER M. Stability of polymer coatings on nebulizer membranes during aerosol generation [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(11): 3750-3754.

[61] 张 玮, 丁 楠, 曹兆流, 等. 吸入装置的演变过程及研究进展[J]. 药学服务与研究, 2021, **21**(1): 52-56.

[62] FRIJLINK H W, DE BOER A H. Trends in the technology-driven development of new inhalation devices [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2005, **2**(1): 47-57.

[63] GE Y, TONG Z, LI R, *et al*. Numerical and experimental investigation on key parameters of the Respimat® spray inhaler [J]. *Processes*, 2021, **9**(1): 44.

[64] VAN HOEVE W, GEKLE S, SNOEIJER J H, *et al*. Breakup of diminutive Rayleigh jets [J]. *Phys Fluids*, 2010, **22**(12): 122003.

[65] NOYMER P D, MYERS D J, CASSELLA J V, *et al*. Assessing the temperature of thermally generated inhalation aerosols [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2011, **24**(1): 11-15.

[66] DINH K, MYERS D J, GLAZER M, *et al*. *In vitro* aerosol characterization of Staccato® Loxapine [J]. *Int J Pharm*, 2011, **403**(1/2): 101-108.

[67] GUPTA R, HINDLE M, BYRON P R, *et al*. Investigation of a novel condensation aerosol generator: solute and solvent effects [J]. *Aerosol Sci Technol*, 2003, **37**(8): 672-681.

[68] WERLEY M S, MCDONALD P, LILLY P, *et al*. Non-clinical safety and pharmacokinetic evaluations of propylene glycol aerosol in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs [J]. *Toxicology*, 2011, **287**(1-3): 76-90.

[69] NGUYEN D N, CLASEN C, VAN DEN MOOTER G. Pharmaceutical applications of electrospraying [J]. *J Pharm Sci*, 2016, **105**(9): 2601-2620.

[70] HAJ-AHMAD R, RASEKH M, NAZARI K, *et al*. Stable increased formulation atomization using a multi-tip nozzle device [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, **8**(6): 1815-1827.

[71] DAU V T, BUI T T, TRAN C D, *et al*. In-air particle generation by on-chip electrohydrodynamics [J]. *Lab Chip*, 2021, **21**(9): 1779-1787.