吸气体积对 3 种不同撞击器评价 1 种载体型粉雾剂分散沉积表现的影响

卢环环[1]，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：不同撞击器尽管设计原理类似，但由于内部结构不同，对相同产品的评价结果常常有差异。本研究尝试探究 3 种不同撞击器在不同吸气体积下对 1 种载体型粉雾剂（DPI）体外评价结果的差异及原因，同时讨论 3 种撞击器在 DPI 体内外相关性研究中的适用性。以微粉化马来酸氯苯那敏与载体乳糖颗粒的混合物作为处方模型，Breezhaler® 为分散装置；在 60 L/min 吸气流速下，采用快速筛分撞击器（FSI）、安德森级联撞击器（ACI）和新一代撞击器（NGI）分别在 5 种吸气体积（0.5、1、2、4 和 5 L）下对该 DPI 模型进行体外测试。结果表明，FSI、ACI 和 NGI 能准确评价 DPI 药物递送表现的吸气体积阈值分别为 1、2 和 2 L。此外，在吸气体积小于 2 L 的条件下，FSI 的评价结果更趋近于制剂处方经 Breezhaler® 递送后的实际分散情况，而 ACI 的评价结果更能表现颗粒分布的全貌。当吸气体积不小于 2 L 时，NGI 得到的微细颗粒沉积总量与 FSI 基本一致，而与 ACI 存在较大差异，这可能与 ACI 固有结构所造成的级间损失有关。本研究为不同撞击器在 DPI 体外评价和可能的体内外相关性模型建立中的选择和应用提供了参考。

关键词：吸入粉雾剂；级联撞击器；吸气体积；体外评价；体外沉积；体内外相关性
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)01-0101-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.012

Effect of Sampling Inhalation Volume on Evaluation of Dispersion and Deposition Performance of a Carrier-based Dry Powder Inhaler by Three Different Impactors

LU Huanhuan[1], 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: Despite cascade impactors have similar design principles, different impactors do not always provide comparable data for the same product in some cases due to their diverse internal structures. This study aimed to investigate the cause of the differences in the results derived from the three different impactors testing a carrier-based dry powder inhaler (DPI) at different sampling inhalation volumes, and discuss the applicability of the three impactors in *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) studies. The formulation was prepared by mixing micronized chlorpheniramine maleate with coarse lactose carrier particles, and Breezhaler® was adopted as the inhalation device. The measurement was performed at the flow rate of 60 L/min using fast screening impactor (FSI), Andersen cascade impactor (ACI), and next generation impactor (NGI) at five sampling volumes of 0.5, 1, 2, 4 and 5 L, respectively. The results indicated that the minimum sampling volumes to ensure accurate delivery performance assessment of the DPI by FSI, ACI and NGI were 1, 2 and 2 L, respectively. However, when the sampling volumes were less than 2 L, the FSI provided more reliable results reflecting the real dispersive condition of the formulation delivered by Breezhaler®, while the ACI presented a relatively complete particle size distribution. When the sampling volumes were no less than 2 L, the fine particle dose (FPD) measured by the NGI was almost the same as that measured by the FSI. Nevertheless, a significant difference in FPD values was observed between the ACI and the other two impactors, which might relate to the considerable interstage losses in the ACI. This study might provide a reference for selecting and applying different impactors in the DPI *in vitro* evaluation and the possible IVIVC model establishment.

Key Words: dry powder inhaler; cascade impactor; sampling inhalation volume; *in vitro* evaluation; *in vitro* deposition; *in vitro-in vivo* correlation

吸入粉雾剂（dry powder inhaler，DPI）系指将微粉化的药物（及辅料）颗粒以胶囊、泡囊或多剂量储库形式装载，并在应用时采用特定的吸入器分散，由患者吸入至呼吸系统，从而发挥局部或全身作用的制剂，是目前国内制药公司自主研发与仿制的热点剂型之一[1]。对于这种剂型的评价，惯性撞击器法是一个金标准[2]。安德森级联撞击器（Andersen cascade impactor，ACI）和新一代撞击器（next generation impactor，NGI）应用较广；快速筛分撞击器（fast screening impactor，FSI）是基于NGI的简化，常用于DPI研发的早期[3]。

随着DPI的发展，尝试将撞击器体外评价数据与体内药物表现建立关联是DPI体内外相关性（*in vitro-in vivo* correlation，IVIVC）研究的一个重要方面[4—5]。然而，不同撞击器评价DPI体外分散、沉积的结果可能不完全一致。例如，RUSSELL-GRAHAM等[3]研究表明FSI和NGI在相同测试条件下得到的DPI分散性能存在较大差异，认为撞击器空腔体积大小引起的初始吸气加速度不同是造成差异的主要因素，尤其是对于流速依赖性较大的产品影响更大。ABADELAH等[6]观察到ACI在0.75 L的吸气体积下就能较好评价Easyhaler®产品，而ROBERTS等[7]对此表示质疑，认为在小于ACI空腔体积的条件下，撞击器处于非有效工作状态，对颗粒的分级能力较差。MOHAMMED等[8—9]在60 L/min吸气流速下对4种不同阻力装置的载体型DPI进行研究，结果表明ACI和NGI能准确评价DPI的阈值吸气体积是不同的，且ACI和NGI的评价结果存在差异。此外，通过抽吸4 L气体可测试DPI喷雾粒子的空气动力学粒度分布[9]，几乎所有市售DPI的体外评价都采用该值表征且结果准确[8]。然而在现实中，哮喘和慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）患者用药时的吸气体积常少于4 L[10—11]。因此，在对DPI的IVIVC研究中应当考虑吸气体积的大小，而不同吸气体积下哪种撞击器更适合使用也值得探讨。

研究表明，DPI的分散表现受吸气峰值流速、吸气加速度和吸气总体积等多方面影响[12—14]。对于粉末装载量相对不高的DPI，通常在吸气时间大于1 s后，药物颗粒在吸入器中的分散和递送过程就基本结束[15—16]，即药物完全脱离吸入器进入了人体呼吸系统。然而，尽管制剂粉末在吸入器中的分散条件相同，但在进行分散、沉积效果评价时仍然会受到不同类型撞击器自身结构的影响，造成体外结果的不完全一致，而这种差异与气流体积可能有着一定的关联。因此，本研究针对这一现象，在保证吸入器中制剂粉末分散条件类似的情况下，对3种撞击器在不同吸气总体积下的表现和特点展开较深入研究。

1　仪器与试药

MC DecJet® 50型气流粉碎机（瑞士DEC公司）；HELOS-RODOS型激光粒度仪（德国Sympatec公司）；FSI、ACI、NGI、TSI数字流量计、TPK流量控制器及真空泵（英国Copley公司）；1260型高效液相色谱仪［美国Agilent公司，包括二极管阵列检测器（DAD）］；Tubular型三维混合机（瑞士华宝公司）；吸入器Breezhaler®（瑞士Novartis公司）。

马来酸氯苯那敏（chlorpheniramine maleate，**1**）原料药（武汉贝尔卡生物医药有限公司，含量99.84%，批号20201225）；载体乳糖（荷兰DFE Pharma公司，型号LH100，$d(0.5)$ 118 μm，批号104JNFH）；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#）；磷酸二氢铵和磷酸为分析纯，乙腈为色谱纯。

2　方法与结果

2.1　1 含量检测方法

参照《中华人民共和国药典》2020年版（ChP 2020）四部通则0512收录的HPLC法进行**1**含量测定，检测结果以氯苯那敏计。色谱条件为：色谱柱Zorbox SB-C_{18}柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相0.1 mol/L磷酸盐缓冲液（将磷酸二氢铵11.5 g加水溶解并稀释至1 L，加入14.7 mol/L的磷酸1 mL）

收稿日期：2022-04-07

作者简介：卢环环（1996—），女，硕士研究生，专业方向：粉雾剂制剂体外撞击器评价。

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研究。

E-mail：lanchen@usst.edu.cn

与乙腈（体积比 4 ∶ 1）的混合液，经 0.45 μm 水膜抽滤、脱气后备用；检测波长 262 nm；流速 1 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。

2.2 DPI 处方模型的制备

使用气流粉碎机对 **1** 原料药进行微粉化处理，粉碎腔和文丘里喷嘴压力均为 200 kPa。经激光粒度仪测定，微粉化 **1** 的 $d(0.5)$ 为 2.5 μm，跨距（span）为 1.89。

采用三维混合机，将微粉化 **1** 与载体乳糖 LH100 按质量比为 1 ∶ 67.5[17]、在 100 r/min 转速下混合 30 min，混合总量为 20 g。对混合后的粉末进行混合均匀度检测。具体方法为：在混合粉末的 5 个随机位置取样，每份 20 mg，进行含量检测，5 个取样点样品中 **1** 含量的 RSD 为 1.8%（<5%），表明混合均匀，该混合粉末可用于后续试验。以上步骤完成后将混合粉末手动灌装于 HPMC 3# 胶囊壳内，单粒胶囊装量为（20±0.5）mg。控制试验时环境温度为（25±2）℃和相对湿度（RH）为（50±5）%。

2.3 DPI 体外分散试验

图 1 所示为 3 种撞击器评价 DPI 的示意图。在撞击器组装前需要对各层级收集盘表面进行涂层（由 20% 的 Tween-80 和 80% 的甘油组成）处理，预分离器中加入流动相（FSI 和 NGI 加入 15 mL，ACI 加入 10 mL），以防止颗粒反弹。随后组装撞击器，连接直角喉管，开启真空泵进行气密性检测，使用 TPK 流量控制器调节流速至（60±2）L/min。开始试验时，将单粒装有混合粉末的胶囊放于 Breezhaler® 中，按压两侧按钮刺破胶囊，借助定制的适配器将吸入器与直角喉管水平紧密连接，开启真空泵，分别在 0.5、1、2、4 和 5 L 的吸气量下进行分散试验。重复上述步骤，单组试验抽吸 6 粒胶囊，每组试验重复 3 次。用流动相溶液溶解胶囊，润洗吸入器、直角喉管、预分离器和各层级，洗液定容、摇匀，进行含量测定。

2.4 数据处理方法及结果

DPI 体外评价参数有药物递送剂量（delivered dose，DD）、微细粒子剂量（fine particle dose，FPD，即空气动力学粒径小于 5 μm 药物颗粒的剂量）、微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）、质量中值空气动力学粒径（mass median aerodynamic

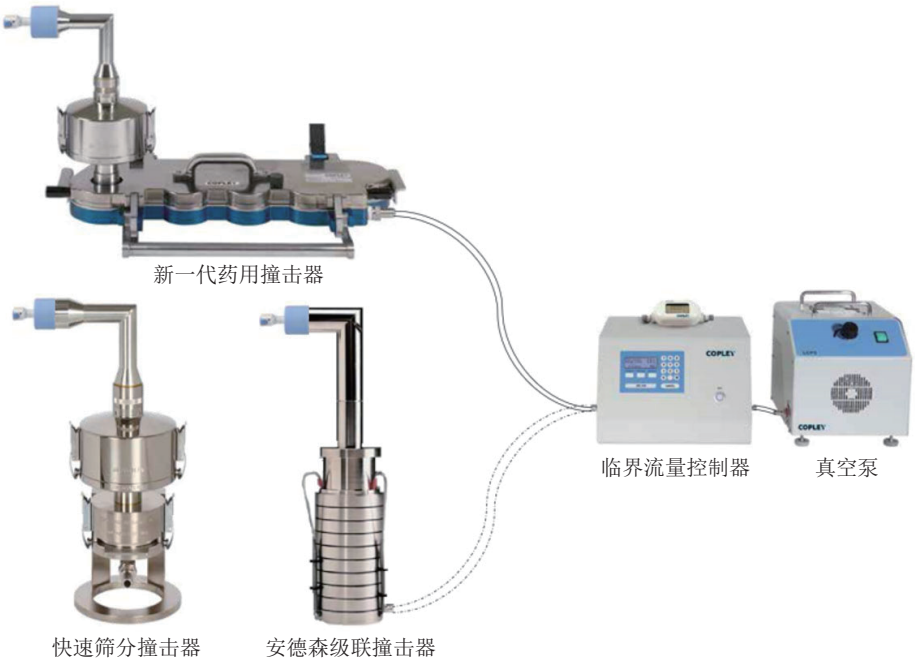


图 1 DPI 体外评价示意图

Fig.1 A Schematic Diagram of the *in vitro* Evaluation of DPI

diameter，MMAD）及表现空气动力学粒度分布的几何标准偏差（geometric standard deviation，GSD）。

使用 Excel 2016 软件对体外试验数据进行统计分析，并采用单因素方差分析，P<0.05 表示差异有统计学意义。

2.4.1　载体型 DPI 的体外测试结果

3 种撞击器评价本载体型 DPI 模型的结果如图 2 ～ 4 所示。随吸气体积的增加，胶囊和吸入器装置中的药物残留在显著递减（P<0.01）后趋于稳定；喉管和预分离器中 **1** 的药量受吸气体积的影响则不明显，这间接表明在相同吸气流速、0.5 ～ 5 L 的吸气体积范围内，尽管递送的药物剂量受到胶囊和吸入器中残留药量的影响，但从吸入器中递送出的制剂粉末分散程度大致是相似的，且最小的吸气体积（0.5 L）也能使粒径相对较大的颗粒从胶囊和装置中较为充分地被释放出来（但会被喉管和预分离器所截留）。当吸气体积增大至 2 L 后，3 种撞击器各层级（对于 FSI 来说是 F 级）中 **1** 的沉积量变化较小（P>0.05），尤其是 NGI 和 FSI 的综合表现更为稳定、一致。

2.4.2　体外评价特征参数结果

3 种撞击器评价 DPI 模型的参数结果如表 1 所示。随吸气体积的增加，药物递送趋于完全，撞击器内颗粒分级充分，体外评价参数 DD、FPF、FPD 均先显著增加（P<0.01）后趋于稳定，近似以 2 L 为界；MMAD 先显著减小（P<0.01）后趋于稳定，同样近似以 2 L 为界。

3　讨论

3.1　吸气体积对撞击器评价结果的影响分析

3.1.1　吸气体积对药物递送效果评价的影响

图 5 为 3 种撞击器在不同吸气体积下评价载体型 DPI 递送性能的结果。由图 5 可知，在 0.5 ～ 1 L 吸气体积下，测得的 DD 值大小为 FSI>NGI>ACI，FPD 值的大小为 FSI>ACI>NGI，且 FSI 在 1 L 吸气体积下测得的 DD 值已基本达到稳定，FPD 值也相对展现得更充分，原因在于 FSI

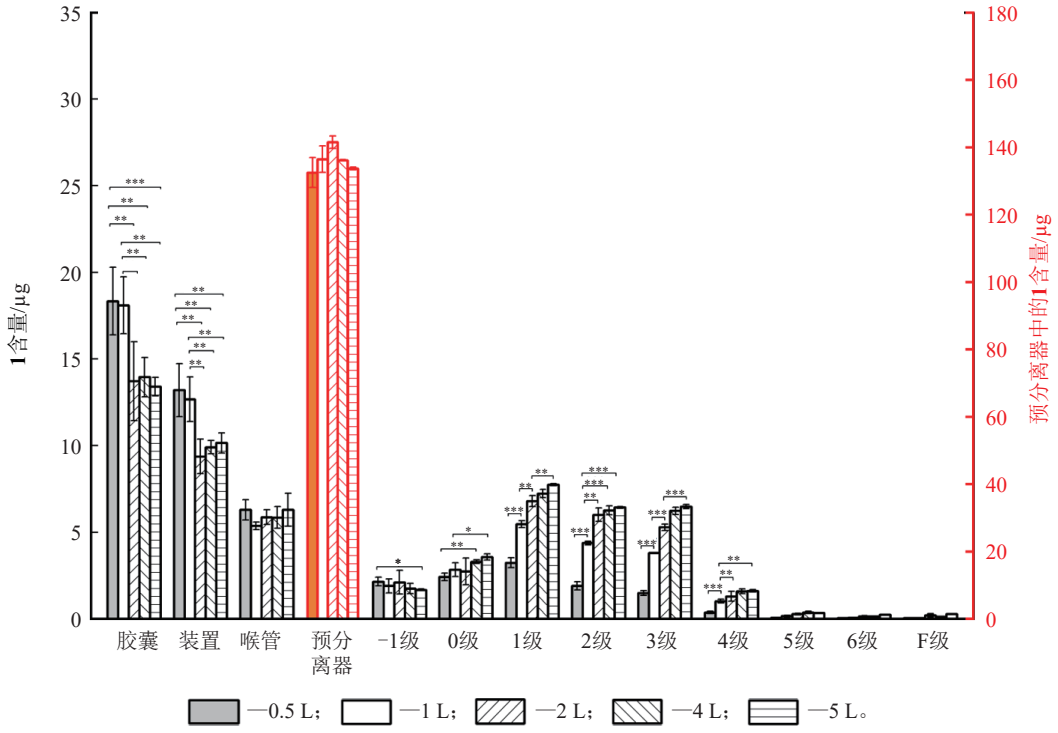


图 2　不同吸气体积下采用 ACI 的体外评价结果（* 表示 P<0.05，** 表示 P<0.01，*** 表示 P<0.001；n=3）

Fig.2　*In vitro* Evaluation Results at Different Sampling Inhalation Volumes by ACI

（* Represents P<0.05, ** Represents P<0.01, *** Represents P<0.001; n=3）

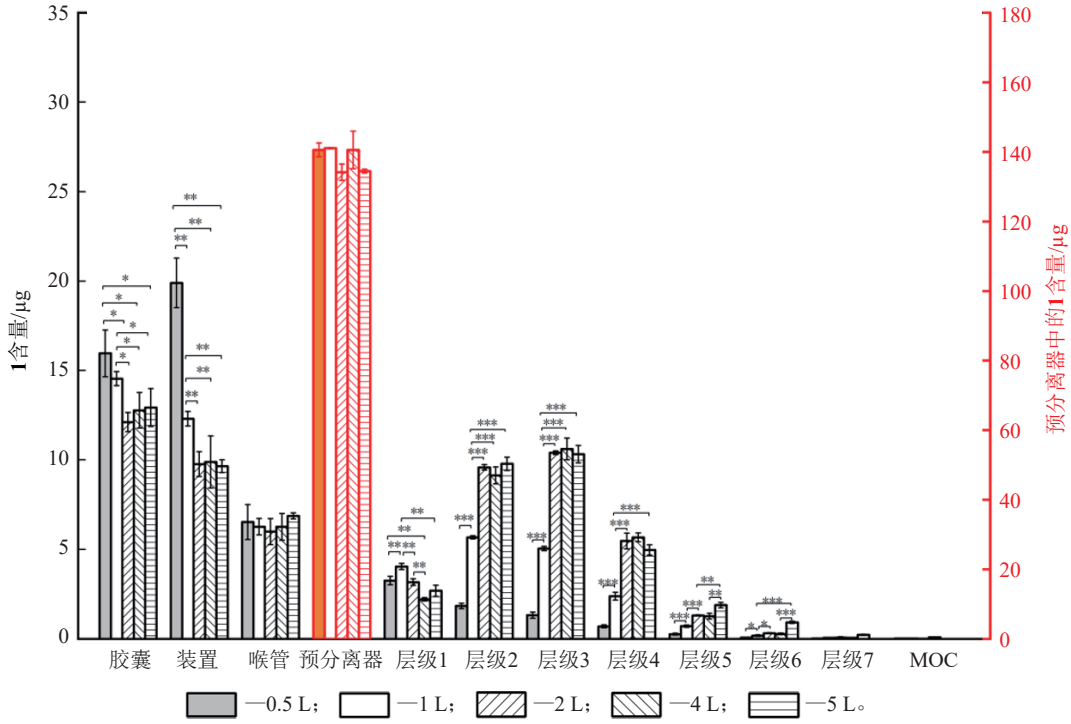


图 3　不同吸气体积下采用 NGI 的体外评价结果（* 表示 P<0.05，** 表示 P<0.01，*** 表示 P<0.001；n=3）

Fig.3　*In vitro* Evaluation Results at Different Sampling Inhalation Volumes by NGI (* Represents P<0.05, ** Represents P<0.01, *** Represents P<0.001; n=3)

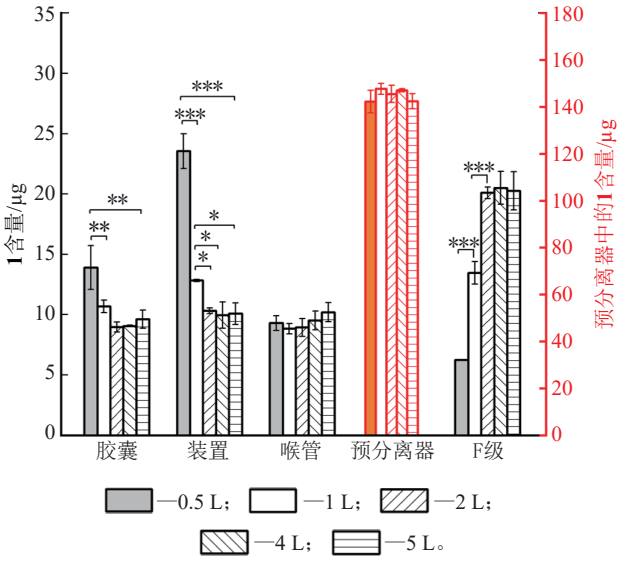


图 4　不同吸气体积下采用 FSI 的体外评价结果（* 表示 P<0.05，** 表示 P<0.01，*** 表示 P<0.001；n=3）

Fig.4　*In vitro* Evaluation Results at Different Sampling Inhalation Volumes by FSI (* Represents P<0.05, ** Represents P<0.01, *** Represents P<0.001; n=3)

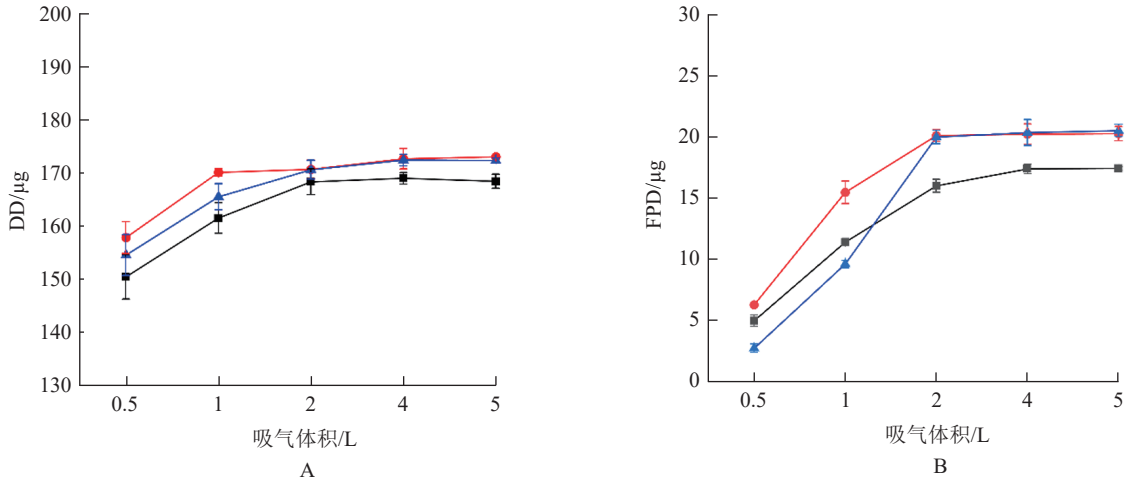
的空腔体积在 3 种撞击器中最小（约为 0.96 L[18]），测试开始时的初始吸气加速度较大[19]，有可能更好地促进了药物的分散与释放[20]。ACI（空腔体积 1.08 L[21]）与 FSI 的空腔体积较为接近，初始吸气加速度相对较小；ACI 和 NGI 属于具有多个层级的全分辨率撞击器，颗粒穿透到撞击器远端的路程较长[22]，因此二者测得的 DD 和 FPD 值均小于 FSI 测试结果，但在 0.5 和 1 L 时 ACI 测得的 FPD 值介于 FSI 和 NGI 的检测值之间。NGI 空腔体积相对最大（1.90 L[21]），初始吸气加速度相对最小，测得的 FPD 值小于另外 2 种撞击器的测得结果。

随吸气体积增大至 2 L 后，颗粒在足够的流体驱动下运动到撞击器远端，NGI 测试得到的 FPD 转而显著（P<0.01）大于 ACI 的测试结果。同时，由于 ACI 的结构设计导致本身具有较高的级间损失[23]，在所有吸气条件下的 DD 值均显著（P<0.01）小于 NGI 评价结果。FSI 是 NGI 的简化[24]，有效减少

表 1　DPI 体外评价参数结果对比（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1　Comparison of the Results of *in vitro* Evaluation Parameters of DPI ($\bar{x}\pm s$, n=3)

撞击器	评价参数	吸气体积				
		0.5 L	1 L	2 L	4 L	5 L
FSI	DD/μg	157.8±2.97	169.98±0.68	170.54±1.74	172.50±1.90	172.89±0.11
	FPD/μg	6.26±0.01	15.46±0.92	20.10±0.48	20.35±1.36	20.51±2.58
	FPF/%	3.97±0.11	9.09±0.58	11.79±0.43	11.80±0.58	11.86±0.95
ACI	DD/μg	150.49±4.16	161.46±2.84	168.21±2.38	168.88±1.07	168.32±1.31
	FPD/μg	4.95±0.47	11.38±0.29	15.99±0.53	17.38±0.38	17.43±0.13
	FPF/%	3.29±0.32	7.05±0.29	9.51±0.37	10.29±0.17	10.35±0.16
	MMAD/μm	5.57±0.16	4.31±0.10	4.23±0.15	4.14±0.03	4.15±0.02
NGI	DD/μg	154.55±1.21	165.42±2.40	170.47±1.77	172.27±1.08	172.19±0.44
	FPD/μg	2.70±0.34	9.60±0.31	19.99±0.55	20.21±1.06	20.26±0.50
	FPF/%	1.75±0.27	5.80±0.24	11.73±0.31	11.73±0.68	11.77±0.32
	MMAD/μm	6.96±0.22	4.75±0.11	3.95±0.06	3.88±0.02	3.85±0.08



A—吸气体积对 DD 值的影响；B—吸气体积对 FPD 值的影响。

■—ACI；●—FSI；▲—NGI。

图 5　不同撞击器测得的 DPI 体外评价参数的差异（n=3）

Fig.5　Difference in *in vitro* Evaluation Parameters of DPI Determined by Different Impactors (n=3)

了由全分辨率撞击器各层级药物润洗回收和沉积量检测而造成的误差[22]，在 2 ～ 5 L 吸气条件下的 DD 和 FPD 值与 NGI 测试结果无显著性差异（P>0.05）。综上所述，FSI、ACI 和 NGI 能准确评价 DPI 药物递送表现的吸气体积阈值分别为 1、2 和 2 L。

3.1.2　吸气体积对递送药物空气动力学粒度分布（APSD）检测结果的影响

图 6 反映了 ACI 和 NGI 在不同吸气体积下的药物累积质量分布与 APSD 的关系。为消除撞击器空腔体积的影响，用比值 V^*（V^*= 吸气体积 / 撞击器空腔体积）来表征吸气体积。吸气体积与 GSD 和 MMAD 的变化关系如图 7 所示。

吸气体积主要影响分散后的药物颗粒在撞击器测试系统中的颗粒传送[14]。由图 6 可知，在 $V^*\geqslant 1$ 时，进入 ACI 和 NGI 内的药物颗粒在足够的流体驱动下，按照颗粒空气动力学粒径大小先后沉积在撞击器各层级[9,14]，能够较准确地评价 DPI 喷出的药物颗粒的 APSD，得到复现性好的药物累积质量分布曲线；在 V^*<1 时，评价结果受到撞击器空腔体积的影响较大，撞击器内的气体不能充分承载分散颗粒在撞击器内完成分级沉降的过程[8]，

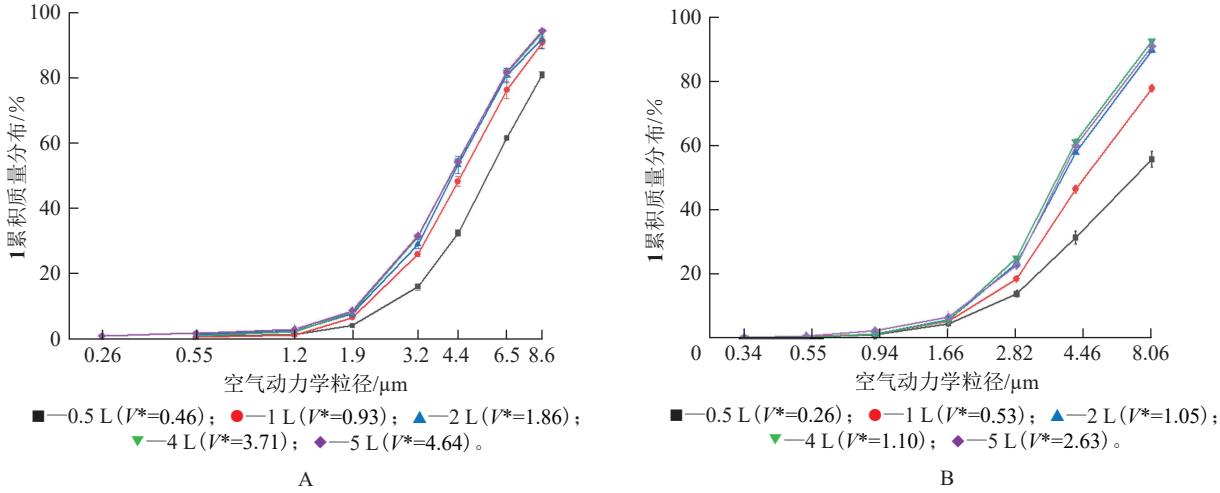


图 6 ACI（A）与 NGI（B）测得的药物累积质量分布与空气动力学粒径的关系（*n*=3）

Fig.6 Relationships between Cumulative Mass Distribution and Aerodynamic Particle Size of the Drug Determined by ACI (A) and NGI (B) (*n*=3)

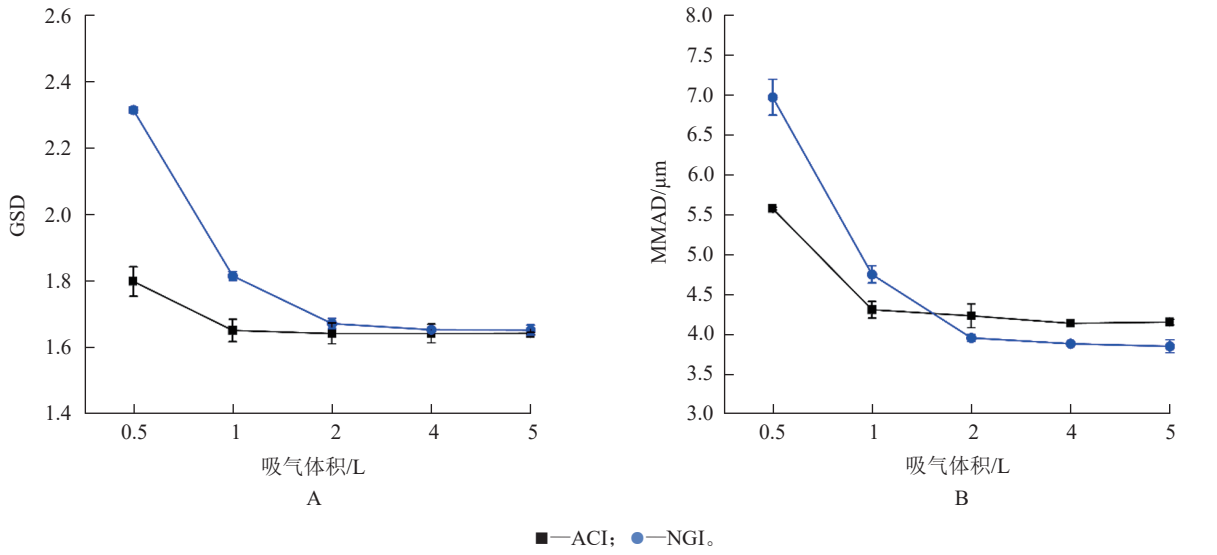


图 7 ACI 和 NGI 测得 DPI 的 GSD（A）和 MMAD（B）结果（*n*=3）

Fig.7 Results of GSD (A) and MMAD (B) for DPI Determined by ACI and NGI (*n*=3)

继而影响了撞击器准确评价颗粒 APSD 的能力[7]，药物累积质量分布曲线发生偏移，且与 *V** 值接近 1 时的结果具有显著性差异（*P*<0.05 或 *P*<0.01）；在 *V** 值发生变化过程中，GSD 和 MMAD 均先显著减小（*P*<0.01），当 *V** 值达到 1 后则基本保持不变。

另外，NGI 的空腔体积约为 ACI 的 2 倍，在较小的吸气体积（0.5 ～ 1 L）下，评价结果受吸气体积大小的影响较大，得到的 GSD 和 MMAD 显著大于 ACI 所得结果。其次，ACI 的级间损失逐级间的递减，前几层级损失相对较高，影响对小粒径颗粒的检测[25]，是造成 2 ～ 5 L 吸气条件下测得的 MMAD 结果显著小于 NGI 所得结果的可能因素（*P*<0.05）。

3.2 撞击器在 IVIVC 研究中的潜在应用

DPI 的体外 APSD 评价通常用于药品的质量控制或产品放行，所采用的仪器和检测条件在药典

中都被明确定义[26]。惯性撞击是撞击器内颗粒分级、沉积的原理[27]，也是呼吸系统内颗粒运动沉积的主要机制之一[5]，经撞击器测得的 APSD 数据与肺部药物沉积和临床疗效间的关系是研究者关注的一个热点，也是建立包括药代动力学和药效学在内的更全面的 IVIVC 模型的第一步[5]。如图 8 所示，尝试建立撞击器体外评价数据与体内药物沉积表现之间的关联仅仅只是完整 IVIVC 模型建立过程中的一个环节，但对于在肺部可快速溶解且迅速入血的药物，建立这种关联是非常有意义的[26,28—29]。另外，模拟和使用患者真实的吸气模式，获得具有“真实性”的撞击器体外数据，将更有利于 IVIVC 模型的建立。然而，哮喘和 COPD 患者，甚至是健康成年人的吸气量一般小于 4 L[10—11]。根据调查，大多数患者用药时的吸气量均值约为 2 L[30—31]，部分儿童（小于 14 岁）和重度 COPD 老年患者的吸气量均值仅约为 1 L[31]。基于本研究中的相关结果和撞击器自身特点，3 种撞击器在建立不同群体患者的 IVIVC 模型中表现出不同的应用特点。FSI 结构简单，在减小由全分辨率撞击器含量检测造成误差的同时能有效缩短测试时间[22]，通过更换预分离器中的插件能直接获得小于特定粒径的药物剂量数据[32]，对于在吸气量 2 L 以下的患者群体中建立 IVIVC 模型具有潜在应用价值。全分辨率撞击器 NGI 适用于对吸气量在 2 L 及以上的患者群体进行的肺部药物沉积研究，通过层级分组也可预测肺部不同区域的药物沉积表现，如外周肺和中央肺[33]。在吸气体积 1 L 左右、药物递送不完全的情况下，ACI 能相对更完整地评价递送药物的 APSD 特性，对吸气量约 1 L 患者群体的肺部药物沉积分布研究也具有一定的价值。

3.3　总结

本研究以 Breezhaler® 及自研载体型药物粉末为 DPI 模型，在典型吸气流速 60 L/min 下，基于可能的患者吸气量的差异，分别考察了不同吸气总体积（0.5、1、2、4 和 5 L）、不同撞击器对该载体型 DPI 模型分散特性的影响。结果表明，吸气体积会影响分散后药物颗粒从胶囊和吸入器中的释放以及颗粒在撞击器内的沉积分布。3 种撞击器因其空腔体积差异对吸气体积表现出不同程度的依赖性，特别是在较小吸气体积（如 0.5、1 L）下。FSI 在 2 L 以下的评价结果更接近模型制剂的实际分散和沉积表现，但评价指标较少；3 种撞击器总体都在吸气体积达到 2 L 后能得到稳定、准确的测试结果，且 FSI 和 NGI 的评价结果较一致，与 ACI 的评价结果具有一定差异。因此，在 DPI 体外研究过程中，务必要明确撞击器的类型，并根据不同的研究内容选择更适宜的撞击器，尤其对于可能的 IVIVC 探讨，撞击器的选择尤为重要。尽管 ChP 中并未收录 FSI，但对于检测能快速入血的药物和无需区分体

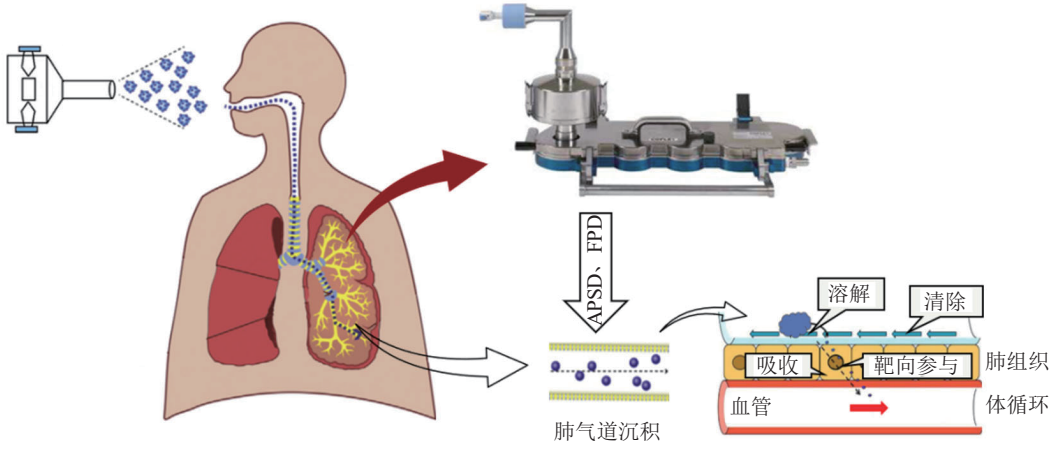


图 8　级联撞击器在建立 IVIVC 模型中的应用[26,28—29]

Fig.8　Application of Cascade Impactors in Establishment of IVIVC Model[26,28—29]

内外分布部位的情况，FSI在研究沉积量与实际的“可比性”时可能更有优势。

参考文献：

[1] PATTON J S, BYRON P R. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, **6**(1): 67-74.

[2] TAKI M, MARRIOTT C, ZENG X M, *et al*. Aerodynamic deposition of combination dry powder inhaler formulations *in vitro*: a comparison of three impactors [J]. *Int J Pharm*, 2010, **388**(1/2): 40-51.

[3] RUSSELL-GRAHAM D, COOPER A, STOBBS B, *et al*. Further evaluation of the fast-screening impactor for determining fine particle fraction of dry powder inhalers [C]// Drug Delivery to the Lungs 21. Edinburgh: The Aerosol Society, 2010: 374-378.

[4] HORHOTA S T, VAN NOORD J A, VERKLEIJ C B, *et al*. *In vitro*, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and safety comparisons of single and combined administration of tiotropium and salmeterol in COPD patients using different dry powder inhalers [J]. *AAPS J*, 2015, **17**(4): 871-880.

[5] CHOW M Y T, TAI W, CHANG R Y K, *et al*. *In vitro-in vivo* correlation of cascade impactor data for orally inhaled pharmaceutical aerosols [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **177**: 113952.

[6] ABADELAH M, HAZIM F, CHRYSTYN H, *et al*. Effect of maximum inhalation flow and inhaled volume on formoterol drug deposition *in-vitro* from an Easyhaler® dry powder inhaler [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **104**: 180-187.

[7] ROBERTS D L, MITCHELL J P. Remarks on the article "Effect of maximum inhalation flow and inhaled volume on formoterol drug deposition *in-vitro* from an Easyhaler dry-powder inhaler" by Abadelah, *et al*. , volume 104, page 180-87 (2017) [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **109**: 144-145.

[8] MOHAMMED H, ARP J, CHAMBERS F, *et al*. Investigation of dry powder inhaler (DPI) resistance and aerosol dispersion timing on emitted aerosol aerodynamic particle sizing by multistage cascade impactor when sampled volume is reduced from compendial value of 4 L [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(5): 1126-1137.

[9] MOHAMMED H, ROBERTS D L, COPLEY M, *et al*. Effect of sampling volume on dry powder inhaler (DPI)-emitted aerosol aerodynamic particle size distributions (APSDs) measured by the Next-Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) and the Andersen eight-stage cascade impactor (ACI) [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, **13**(3): 875-882.

[10] DAL NEGRO R W, TURCO P, POVERO M. The contribution of patients' lung function to the inspiratory airflow rate achievable through a DPIs' simulator reproducing different intrinsic resistance rates [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2021, **16**(1): 752.

[11] AZOUZ W, CHETCUTI P, HOSKER H, *et al*. Inhalation characteristics of asthma patients, COPD patients and healthy volunteers with the Spiromax® and Turbuhaler® devices: a randomised, cross-over study [J]. *BMC Pulm Med*, 2015, **15**: 47.

[12] YOSHIDA H, KUWANA A, SHIBATA H, *et al*. Comparison of aerodynamic particle size distribution between a next generation impactor and a cascade impactor at a range of flow rates [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(3): 646-653.

[13] OHAR J A, BAUER A, SHARMA S, *et al*. *In vitro* effect of different airflow rates on the aerosol properties of nebulized glycopyrrolate in the eFlow® closed system and tiotropium delivered in the HandiHaler® [J]. *Pulm Ther*, 2020, **6**(2): 289-301.

[14] 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.

[15] 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.

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

[17] 汪 选, 陈 岚, 陈东浩. 吸气流速对载体型粉雾剂分散行为影响的考察[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(1): 77-85.

[18] COPLEY M, SMURTHWAITE M, ROBERTS D L, *et al*. Revised internal volumes of cascade impactors for those provided by mitchell and nagel [J]. *J Aerosol Med*, 2005, **18**(3): 364-366.

[19] 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.

[20] BUTTINI F, BRAMBILLA G, COPELLI D, *et al*. Effect of flow rate on *in vitro* aerodynamic performance of NEXThaler® in comparison with Diskus® and Turbohaler® dry powder inhalers [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2016, **29**(2): 167-178.

[21] ROBERTS D L, CHAMBERS F, COPLEY M, *et al*. Internal volumes of pharmaceutical compendial induction port, next-generation impactor with and without its pre-separator, and several configurations of the andersen cascade impactor with and without pre-separator [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2020, **33**(4): 214-229.

[22] NIMMANO N, SOMAVARAPU S, TAYLOR K M G. Aerosol characterisation of nebulised liposomes co-loaded with erlotinib and genistein using an abbreviated cascade impactor method [J]. *Int J Pharm*, 2018, **542**(1/2): 8-17.

[23] NICHOLS S C, MITCHELL J P, SANDELL D, *et al*. A multi-laboratory *in vitro* study to compare data from abbreviated and pharmacopeial impactor measurements for orally inhaled products: a report of the European Aerosol Group (EPAG) [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, **17**(6): 1383-1392.

[24] MOHAN M, LEE S, GUO C, *et al*. Evaluation of abbreviated impactor measurements (AIM) and efficient data analysis (EDA) for dry powder inhalers (DPIs) against the full-resolution next generation impactor (NGI) [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(5): 1585-1594.

[25] VAUGHAN N P. The Andersen impactor: calibration, wall losses and numerical simulation [J]. *J Aerosol Sci*, 1989, **20**(1): 67-90.

[26] FORBES B, BÄCKMAN P, CHRISTOPHER D, *et al*. *In vitro* testing for orally inhaled products: developments in science-based regulatory approaches [J]. *AAPS J*, 2015, **17**(4): 837-852.

[27] MARPLE V A, ROBERTS D L, ROMAY F J, *et al*. Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part I: design [J]. *J Aerosol Med*, 2003, **16**(3): 283-299.

[28] HAWKSWORTH G M, JAMES L, CHRYSTYN H. Characterization of the inspiratory manoeuvre when asthmatics inhale through a Turbohaler pre- and post-counselling in a community pharmacy [J]. *Respir Med*, 2000, **94**(5): 501-504.

[29] TIDDENS H A, GELLER D E, CHALLONER P, *et al*. Effect of dry powder inhaler resistance on the inspiratory flow rates and volumes of cystic fibrosis patients of six years and older [J]. *J Aerosol Med*, 2006, **19**(4): 456-465.

[30] ABADELAH M, CHRYSTYN H, LARHRIB H. Use of inspiratory profiles from patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) to investigate drug delivery uniformity and aerodynamic dose emission of indacaterol from a capsule based dry powder inhaler [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, **134**: 138-144.

[31] NEWMAN S P, CHAN H K. *In vitro-in vivo* correlations (IVIVCs) of deposition for drugs given by oral inhalation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **167**: 135-147.

[32] ZHANG X, ZHAO Z, CUI Y, *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.

[33] LAVORINI F, PISTOLESI M, USMANI O S. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2017, **12**: 11.