吸入粉雾剂中静电产生、影响与测定方法的研究进展

周玉童[1,2,3]，杨玉兰[2]，王晓飞[2*]

（1. 安徽中医药大学药学院，安徽合肥 230012；2. 上海欧米尼医药科技有限公司，上海 201203；3. 长三角药物高等研究院，江苏南通 226100）

摘要：吸入粉雾剂中的药物活性成分通常是小粒径的绝缘体，在制备和使用过程中易表现出明显的静电行为，造成药物颗粒的流动性下降、黏附性增加，继而影响含量均匀度及雾化后的空气动力学粒度分布，导致药物的肺部沉积量下降和疗效降低。该文从吸入粉雾剂中静电产生的原因、静电对吸入粉雾剂的均匀度和喷雾颗粒空气动力学粒径的影响，以及常用的静电检测方法 3 个方面进行综述，为后续吸入粉雾剂的静电研究提供参考。

关键词：吸入粉雾剂；静电；均匀度；空气动力学粒度分布；检测方法；研究进展

中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)11-1493-06

引用：周玉童，杨玉兰，王晓飞．吸入粉雾剂中静电产生、影响与测定方法的研究进展［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(11)：1493-1498．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.11.005

Research Progress on Static Electricity Generation, Influence and Measurement Methods in Dry Powder Inhalers

ZHOU Yutong[1,2,3], YANG Yulan[2], WANG Xiaofei[2*]

(*1.College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012; 2. Shanghai Omni Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute, Nantong 226100*)

ABSTRACT: The active pharmaceutical ingredient in dry powder inhalers (DPIs) is usually an insulator with a small particle size that tends to exhibit significant electrostatic behavior in the preparation and usage stages of DPIs. It will cause a decrease in the flowability and an increase in adhesion of drug particles, which in turn will affect the content uniformity and the aerodynamic particle size distribution (APSD) after atomization, leading to a decrease in lung deposition and efficacy of drugs. This review introduces the generation of static electricity in DPIs, the influences of static electricity on the blending uniformity and APSD of DPIs and the commonly used methods for evaluating electrostatic potential to provide a reference for subsequent electrostatic research on DPIs.

Key Words: dry powder inhaler; static electricity; uniformity; aerodynamic particle size distribution; measurement; research progress

当电子从一个物体转移至绝缘体时，该绝缘体会捕获电子，导致电荷积聚而处于电荷不平衡的状态，对外表现为静电[1—2]。固体颗粒摩擦起电的现象普遍存在，但人们对静电的理解尚不透彻。吸入粉雾剂（dry powder inhaler，DPI）等含有大量微细颗粒的产品，质量安全性和有效性依赖于给药剂量的准确性，而其药物的递送与粉末流动性相关，此时的静电现象便成为药品生产和使用中的重要问题。此外，DPI 等剂型的制备过程中可能因静电火花或粉尘爆炸等引发安全隐患；静电还可能会导致与制造相关的问题，如颗粒团聚、流动性减小、黏附到加工设备表面等[3]。因此，了解静电对生产过程中

收稿日期：2024-05-02

作者简介：周玉童（1997—），女，硕士研究生，专业方向：吸入制剂。

通信作者：王晓飞（1982—），男，博士，高级工程师，从事吸入制剂等复杂制剂的研究和开发。

E-mail：xfwang@omni-pharma.com

药物颗粒安全性和质量的影响至关重要。

DPI是指将微粉化原料药单独或与载体混合后，装载于胶囊、泡罩或多剂量贮库中，给药时采用特制的吸入装置，由患者吸入雾化的药物至肺部的制剂，主要用于治疗呼吸系统疾病，如哮喘、COPD、囊性纤维化等，目前已成为吸入制剂重要的研究方向，开发及应用前景良好。DPI 中的活性药物成分通常是小粒径的绝缘体[4]，在生产、使用、贮存、运输中会因发生碰撞、滚动、滑动等而携带电荷[5]，表现出明显的静电行为。文献[6]报道药物的电荷极性与大小会影响颗粒的流动性和黏附性，携带电荷量较大的药物颗粒更易聚集，导致药物回收率下降，进而增大含量均匀度下降的风险，影响药物颗粒的空气动力学粒度分布（aerodynamic particle size distribution，APSD）[4,7]。

本文主要探讨了 DPI 中静电产生的原因以及静电对 DPI 性能的影响。此外，为了监测静电在 DPI 制备过程中的变化，简单介绍了静电的检测技术，期望为 DPI 的开发提供思路。

1　DPI 中静电产生的原因

由于呼吸道的生理结构特点，只有空气动力学粒径为 0.5 ～ 5 μm 的药物颗粒才能被递送到肺部。因此，DPI 中的药物要进行微粉化处理，此过程易使药物颗粒获得电荷。摩擦起电是固体颗粒带电的主要机制，也是 DPI 全生命周期中产生静电的主要原因[4]。并且，药物颗粒多为高电阻率的有机材料（$>10^{13}$ Ω·m）[8]，电荷消散缓慢，常表现出明显的静电行为。以下将简单概述 DPI 生产过程中可能产生静电的原因。

1.1　微粉化

1.1.1　研磨粉碎法

该法主要通过压力、碰撞等作用来实现颗粒的微粉化[9]。研究[4,7]表明，颗粒间的摩擦可提高表面电荷量（由 0.1 nC/g 增长到 100 nC/g），导致颗粒间黏附性增加，继而影响物料的流动性。与未研磨的粗颗粒相比，细颗粒更易受到静电的影响[10—11]。原因是细颗粒具有更大的比表面积[12]，以及单位体积的颗粒数量增加，导致颗粒之间碰撞的概率增加。

1.1.2　气流粉碎法

气流粉碎技术是通过高速气流带动颗粒相互冲击、碰撞、剪切，从而获得微粉化颗粒[9]。在气流粉碎过程中，高速气流、颗粒以及管腔内壁间的剧烈碰撞，使得颗粒携带大量电荷。同时随着颗粒被不断细化，颗粒自身形成的新表面会破坏原先的表面电荷平衡状态，获得新的电荷[13]。在带电颗粒的相互作用下，微粉化颗粒间极易聚集，还会黏附于管腔内壁，引起静电积聚。

1.1.3　喷雾干燥法

喷雾干燥法是指用相应的溶剂将药物溶解，再将该溶液雾化喷入热空气中，使溶剂蒸发而生产干燥的微粉化颗粒[14]。喷雾干燥过程中静电的产生原因相对复杂，目前尚未找出明确的机制。颗粒经喷雾干燥后，粒径、粗糙度、晶型等理化性质发生变化，会导致喷雾干燥前后颗粒的电荷性质存在差异。

1.2　筛分

筛分是制药过程中常见的手段。在与粗载体混合前，对微粉化药物进行筛分，可去除大的团聚体，提高混合均匀性。一般来说，筛分所导致的颗粒电荷水平增加量较低，主要原因是筛分本身并不涉及颗粒粒径的减小；而且在筛分过程中，单位时间内颗粒之间相互碰撞的概率较小。

1.3　混合

混合是指将多成分的分散颗粒或团聚物再次分散以获得均匀混合物的过程[7]，是制备 DPI 的关键步骤及常见操作单元。为了获得药物含量均匀的混合物，通常需要根据具体情况调整混合时间、混合转速。在混合过程中，颗粒之间或者与容器壁相互接触会引发电子转移现象，从而影响混合物中颗粒的相互作用和药物分布[15]。文献[10]报道，随着混合时间的增加，混合物的静电会趋向于一个饱和值，此时混合均匀度的 RSD 值保持在 2%左右。因此，混合时电荷量的变化能够近似反映混合进程。原因是随着混合物摄入的能量增加，电子交换逐渐达到动态平衡，使颗粒表面达到电荷平衡。

1.4　灌装

药物颗粒的流动性是影响灌装的重要因素，电

荷极性与大小会影响颗粒的聚集情况，导致灌装时均匀性变差[16]。灌装过程中药物的填充量、胶囊的类型等均会影响静电的产生。通常情况下，药物的填充量越多，静电越大。文献[17]报道明胶胶囊壳相较于HPMC胶囊壳产生的电荷量少，主要与胶囊壳表面的水分吸附情况有关。在相对湿度20%的环境中，明胶胶囊壳表面会形成完整的水分子层；相较于HPMC胶囊壳中的水分主要被自身及其内容物所吸收的状况[18]，明胶胶囊壳表面形成的水分子层使其导电能力增强，有利于电荷的消散。然而也有研究[19]报道，同等湿度下明胶胶囊壳携带的电荷量比HPMC胶囊壳多，原因是蛋白质类材料含有羟基和氨基，具有强静电作用。

2 静电对DPI的影响

静电存在于DPI的生产、使用、贮存和运输等多个阶段，其中生产和使用阶段的影响尤为明显。生产过程中产生的静电会干扰混合物的均匀度以及灌装等，从而影响含量均匀性；在DPI使用过程中，吸入气流、吸入装置等也可使雾化后的颗粒携带电荷，增加颗粒之间的内聚力，导致吸入装置内的药物滞留量增加，造成疗效下降[20]。因此本项主要论述静电对DPI的混合均匀度以及APSD这2个关键质量特性的影响。

2.1 混合均匀度

在DPI混合过程中，细小的药物颗粒会通过范德华力、毛细管力、静电力（带电颗粒间的相互作用力）或机械力附着在粗载体的表面[11,21]。颗粒团聚和解聚是混合过程中的常见现象，会影响药物的混合均匀度[22]，进而影响DPI的质量控制指标。混合过程中产生的静电会导致电荷的累积，进而造成药物颗粒流动性和分散性下降、黏附性增加[4,23]。随着电荷的累积，当药物与载体电荷极性相同时，吸引作用减小，混合效率下降；当二者电荷极性相反时，吸引作用增大，混合效率提高，能改善药物的混合均匀度。DESROSIERS LACHIVER等[24]使用+30及－30 kV的电压对药物颗粒进行电晕充电，通过混合后形成的团块数量进行计数及方差分析来量化它们的静电行为。结果表明，混合过程中产生的静电大小会影响颗粒的团聚情况。MEHTA等[25]先从铝、聚氯乙烯（polyvinyl chloride, PVC）、不锈钢3种材质中选用1种或2种材质来制备V型混合机料筒，再以布洛芬为模型药物进行混合操作。结果显示：当不同材料接触时，功函数较高的材料易获得电子而携带负电荷；功函数较低的材料易失去电子而携带正电荷；而上述材料及药物的功函数排列顺序为：不锈钢＜铝＜布洛芬＜PVC。结果表明，使用不锈钢-PVC以及铝-PVC材质的料筒进行混合，布洛芬颗粒所携带的电荷量较采用单纯的铝、PVC、不锈钢制料筒混合时小，原因是布洛芬与2种不同材质所制的料筒接触后携带的不同极性电荷会相互中和。PU等[26]报道随着原辅料电荷量的增加，混合效率会变差。通过+8和－8 kV的电压分别对咖啡因和乳糖（或微晶纤维素进行）电晕充电，使得原辅料携带不同极性的电荷，再将带负电荷的咖啡因和带正电荷的乳糖或微晶纤维素进行混合，能获得较好的混合效果。因此，通过对原辅料进行适当的电荷控制，可提高混合均匀度，但目前尚未见针对DPI的相关研究报道。

2.2 APSD

药物颗粒在肺部的沉积主要受惯性碰撞、布朗运动、重力沉降等机制的控制，也可能受到拦截和静电作用的影响[4,22]。雾化过程中，DPI中的内容物颗粒主要通过以下3种原因携带电荷：药物与载体颗粒碰撞、颗粒与吸入装置表面接触以及使用过程中的高速撞击，而产生的静电会影响其雾化性能以及肺部沉积[27]。药物携带的电荷极性不同时，DPI的微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）所有差异：当药物携带的电荷量接近于0时，FPF值较高；携带正电荷时，FPF值次之；携带负电荷时FPF值最小[6]。药物电荷量的大小对药物颗粒的APSD也有影响，STEIN等[28]利用离子风机、静电枪及设备接地的方式来减少雾化时产生的电荷量，结果显示雾化时产生的电荷量越小，药物的分散性越好、喉管处药物的沉积量越少，提示新一代药用撞击器（next generation pharmaceutical impactor, NGI）各层级处的药物沉积量则增加，有利于提高生物利用度。

雾化颗粒的电荷量会影响药物的分散性及其在呼吸道中的沉积量。利用计算机模型可对带电气溶

胶颗粒的沉积情况进行模拟。KOULLAPIS 等[29]利用计算机断层扫描技术构建了人肺部的真实几何形状，通过大涡模拟技术研究药物颗粒在肺部中的沉积量，结果表明在 15.2、30 和 60 L/min 的吸入气流下，随着电荷量的增加，药物在口腔与咽喉处的沉积量增加。

静电力对呼吸道中药物颗粒的沉积可产生 2 种效应：空间电荷效应和镜像电荷效应[4]。空间电荷效应[30]是指在一定封闭体积内的单极带电粒子会在气流中的颗粒间形成排斥场，此时的静电力倾向于将粒子移向封闭区域内壁。空间电荷效应较易出现在上呼吸道，但对以惯性碰撞为主要沉积机制的上呼吸道影响较小。镜像电荷效应是指带电粒子穿过呼吸道时，呼吸道内壁表面上会感应产生极性相反的等效电荷[4]。由于产生的电荷极性相反，镜像电荷效应会诱导药物在该区域沉积。当药物颗粒密度较低时，镜像电荷效应为该区域药物沉积的主要机制。由此可见，空间电荷效应与镜像电荷效应会影响药物在呼吸道中的递送与沉积，因此可以利用药物的静电特性提高肺部给药效率。但 DPI 的雾化性能不仅仅受到静电作用的影响，还需要结合药物与载体的特性进行研究。

3　静电的常用测定方法

静电存在于 DPI 的全生命周期中，且会影响 DPI 的混合均匀度以及 APSD，因此在前期研发过程中需对静电进行监测。对于电荷的测量，目前已有多种定性和定量分析技术，例如最简单的金箔验电器可用于电荷的定性。电荷的定量可以分为静态测定技术和动态测定技术。对于 DPI 而言，静态测定技术有法拉第筒（Faraday cup）法，动态测定技术有静电低压撞击器（electrical low-pressure impactor，ELPI）和静电新一代撞击器（electrical next generation impactor，eNGI）等。

3.1　法拉第筒法

法拉第筒是根据静电感应原理测量物质上所带电荷的一种装置，常被用于测量颗粒等绝缘性带电体的电荷量[31]。如图 1 所示，法拉第筒一般由内外 2 个圆筒组成，且内外圆筒间留有一定的间隙，外筒接地，起到静电屏蔽作用，防止外界电场在内筒上产生感应电荷；内筒与静电计相连，通过监控系统电容上的电压来测量电荷（照 $Q = CU$ 进行计算；式中：Q 为待测电荷量，C 为系统电容，U 为电容上的电压）。静电计测出的电荷即为被测物的实际电荷[31]。KARNER 等[32]利用法拉第筒发现静电的产生与混合时间、混合容器尺寸、物料粒度以及细粉比例均存在一定的联系，例如：静电与混合容器尺寸和细粉加入的比例有直接关系，与颗粒大小有间接关系。法拉第筒法具有简单、可靠、方便、快速等优点，是目前测量颗粒中静电常用的表征方法。

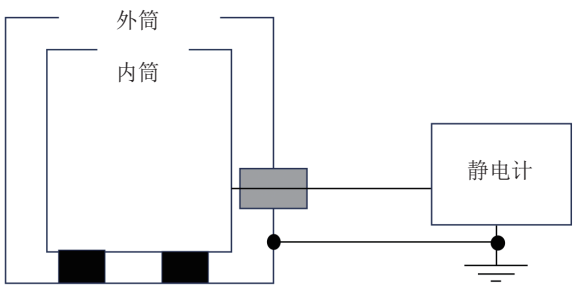


图 1　法拉第筒原理图

Fig.1　Schematic Diagram of the Faraday Cup

3.2　静电低压撞击器

ELPI 是在安德森级联撞击器（Anderson cascade impactor，ACI）基础上发展而来的，可用于测量 30 L/min 的吸入气流下 DPI 雾化后各层级截留颗粒所带的电荷量[33]。如图 2 所示，该仪器主要是由 13 个法拉第筒垂直并列而成，所有撞击层之间相互隔离；除首层外，第 1 级和第 12 级分别连接于单独的、精确到飞安级的静电计，用于实时监测每级截留颗粒所带的电荷量[22,33]。在 30 L/min 的吸入气流下，待测样品会被分离成从第 13 级（顶层）到第 1 级（底部）粒径逐渐变小的颗粒，ELPI 主要用于测量在该吸入气流下颗粒所带的电荷量（关闭电晕充电功能时）[33—34]。若通过电晕充电机制向气溶胶施加电荷，则 ELPI 可监测每个层级截留颗粒的电荷水平变化。WONG 等[35]通过 ELPI 来表征结晶型与非结晶型硫酸沙丁胺醇雾化后的电荷分布，结果表明雾化后结晶型硫酸沙丁胺醇的净电荷与功函数有显著的相关

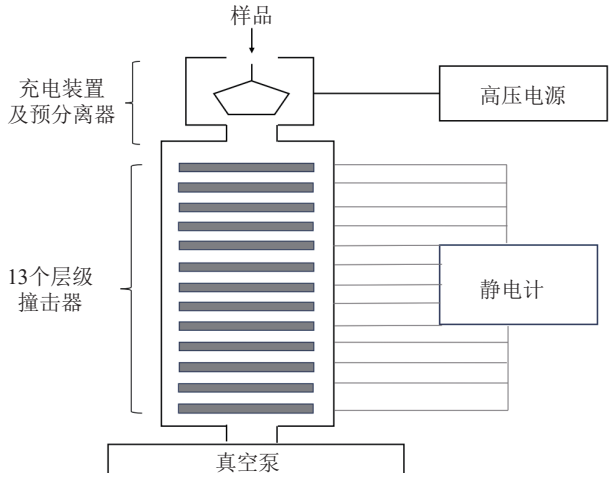


图 2 静电低压撞击器原理图

Fig.2 Schematic Diagram of Electrical Low-pressure Impactor

性，而非结晶型硫酸沙丁胺醇则没有这种相关性。

3.3 静电新一代撞击器

eNGI 是在新一代 NGI 的基础上扩展而来，可同时测量吸入药物中气溶胶的沉积量和电荷量[33]。与 ELPI 类似，eNGI 本质上也是一系列法拉第筒排列而成，L 型连接管与撞击器之间通过聚丙烯适配器连接起来，每级收集盘的外表面均涂有丙烯酸乳胶涂层以确保 L 型连接管、撞击器甚至每层级的收集盘均处于相互绝缘的状态[22,33]。HOE 等[33,36]评估结果表明，eNGI 可用于测量 DPI 在一系列吸入气流下的 APSD，准确度和灵敏度等同于 NGI；同时可以用于测量在 30 L/min 吸入气流下颗粒的电荷分布，准确度和灵敏度与 ELPI 相当。与 ELPI 相比，eNGI 可在一系列吸入气流下操作使用，且装置简单、使用方便。

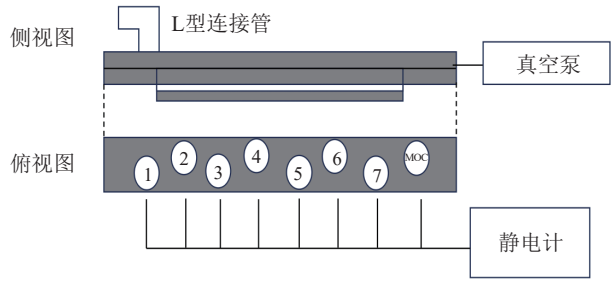


图 3 静电新一代撞击器原理图

Fig.3 Schematic Diagram of Electrical Next Generation Impactor

4 总结与展望

DPI 是目前发展潜力较高的肺部给药制剂，应用受到广泛关注，但在生产、使用、贮存和运输过程中常因颗粒间甚至是颗粒与容器壁之间的滑动、滚动以及碰撞而产生静电，影响产品质量一致性，甚至可能会影响产品安全性。然而，目前对静电影响方面的研究数据较少，有必要进一步研究以充分了解颗粒的复杂电学行为及其影响因素。掌握各种信息后，不仅可有效监测静电的变化，避免静电所带来的弊端，还能利用颗粒所带的静电实现预期的给药目的。

参考文献：

[1] SHERMAN P. Electricity [M]. New York: Cavendish Square Publishing, 2017.

[2] SALAMA A. Mechanical techniques: particle size separation [M]// WILSON I D. Encyclopedia of Separation Science. Oxford: Academic Press, 2000: 3277-3289.

[3] BERETTA M, HÖRMANN T R, HAINZ P, *et al*. Investigation into powder tribo-charging of pharmaceuticals. Part I: process-induced charge via twin-screw feeding [J]. *Int J Pharm*, 2020, **591**: 120014.

[4] KAIALY W. A review of factors affecting electrostatic charging of pharmaceuticals and adhesive mixtures for inhalation [J]. *Int J Pharm*, 2016, **503**(1/2): 262-276.

[5] HUSSAIN T, KAIALY W, DENG T, *et al*. A novel sensing technique for measurement of magnitude and polarity of electrostatic charge distribution across individual particles [J]. *Int J Pharm*, 2013, **441**(1/2): 781-789.

[6] SUN Y, CUI Z, SUN Y, *et al*. Exploring the potential influence of drug charge on downstream deposition behaviour of DPI powders [J]. *Int J Pharm*, 2020, **588**: 119798.

[7] 李志万, 王立宇, 李岩峰, 等. 吸入粉雾剂中静电作用的影响因素概述 [J]. 药物评价研究, 2019, **42**(12): 2337-2342.

[8] KWOK P C L, CHAN H K. Electrostatics of pharmaceutical inhalation aerosols [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, **61**(12): 1587-1599.

[9] 叶永浩, 蔡宇忆, 陈永奇. 干粉吸入剂微粒制备技术研究进展 [J]. 海峡药学, 2021, **33**(1): 21-23.

[10] 董徐晟, 汪 朋, 陈 岚, 等. 乳糖载体表面形态对吸入粉雾剂处方混合及分散性能的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(2): 226-232.

[11] GRESSE E, ROUSSEAU J, AKDIM M, *et al*. Enhancement of inhaled micronized powder flow properties for accurate capsules filling [J]. *Powder Technol*, 2024, **437**: 119576.

[12] SARANGI S, SIMONSSON A S, FRENNING G. Segregation in inhalable powders: quantification of the effect of vibration on adhesive mixtures [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, **187**(1): 107-119.

[13] 李凤生 , 宋洪昌 , 刘宏英 , 等. 气流粉碎过程中的静电问题 [J]. 化工进展 , 1995, (2): 15-18.

[14] 马银玲 , 刘红星 , 鲍亚然 , 等. 吸入粉雾剂的喷雾工艺及表征研究进展 [J]. 中国医院药学杂志 , 2021, **41**(13): 1362-1365.

[15] 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.

[16] 薛　涛 , 黄乐冉 , 杨建龙 , 等. 扎那米韦粉雾剂的研制 [J]. 伊犁师范大学学报（自然科学版）, 2023, **17**(2): 45-54.

[17] TELKO M J, KUJANPÄÄ J, HICKEY A J. Investigation of triboelectric charging in dry powder inhalers using electrical low pressure impactor (ELPI™) [J]. *Int J Pharm*, 2007, **336**(2): 352-360.

[18] PINTO J T, WUTSCHER T, STANKOVIC-BRANDL M, *et al*. Evaluation of the physico-mechanical properties and electrostatic charging behavior of different capsule types for inhalation under distinct environmental conditions [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(4): 128.

[19] 王江钰 , 陈　岚 , 陈东浩. 不同含水量胶囊壳对吸入粉雾剂体外分散效果的影响 [J]. 中国医药工业杂志 , 2020, **51**(10): 1304-1310.

[20] KE W R, CHANG R Y K, CHAN H K. Engineering the right formulation for enhanced drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **191**: 114561.

[21] HEBBINK G A, JASPERS M, PETERS H J W, *et al*. Recent developments in lactose blend formulations for carrier-based dry powder inhalation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **189**: 114527.

[22] 郝婷婷 , 张　熹 , 金　方. 干粉吸入剂中静电的控制与测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2014, **45**(3): 284-290.

[23] BENASSI A, PERAZZI I, BOSI R, *et al*. Quantifying the loading capacity of a carrier-based DPI formulation and its dependence on the blending process [J]. *Powder Technol*, 2019, **356**: 607-617.

[24] DESROSIERS LACHIVER E, ABATZOGLOU N, CARTILIER L, *et al*. Insights into the role of electrostatic forces on the behavior of dry pharmaceutical particulate systems [J]. *Pharm Res*, 2006, **23**(5): 997-1007.

[25] MEHTA T, MUKHERJEE R, SHAH A, *et al*. Mitigation of tribocharging in pharmaceutical powders using surface modified V-blenders [J]. *Pharm Res*, 2023, **40**(10): 2371-2381.

[26] PU Y, MAZUMDER M, COONEY C. Effects of electrostatic charging on pharmaceutical powder blending homogeneity [J]. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(7): 2412-2421.

[27] RUZYCKI C A, TAVERNINI S, MARTIN A R, *et al*. Characterization of dry powder inhaler performance through experimental methods [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **189**: 114518.

[28] STEIN S W, RASMUSSEN J, WALLS S, *et al*. The influence of electrostatic controls on mdi size distribution measurements [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(5): 170.

[29] KOULLAPIS P G, KASSINOS S C, BIVOLAROVA M P, *et al*. Particle deposition in a realistic geometry of the human conducting airways: effects of inlet velocity profile, inhalation flowrate and electrostatic charge [J]. *J Biomech*, 2016, **49**(11): 2201-2212.

[30] VIRTANEN A, MARJAMÄKI M, RISTIMÄKI J, *et al*. Fine particle losses in electrical low-pressure impactor [J]. *J Aerosol Sci*, 2001, **32**(3): 389-401.

[31] 王世浩. 典型粉体颗粒静电起电特性研究 [D]. 青岛 : 中国石油大学（华东）硕士学位论文 , 2017.

[32] KARNER S, URBANETZ N A. Arising of electrostatic charge in the mixing process and its influencing factors [J]. *Powder Technol*, 2012, **226**: 261-268.

[33] HOE S, YOUNG P, CHAN H, *et al*. Introduction of the electrical next generation impactor (eNGI) and investigation of its capabilities for the study of pressurized metered dose inhalers [J]. *Pharm Res*, 2009, **26**(2): 431-437.

[34] KWOK P C, GLOVER W, CHAN H K. Electrostatic charge characteristics of aerosols produced from metered dose inhalers [J]. *J Pharm Sci*, 2005, **94**(12): 2789-2799.

[35] WONG J, KWOK P C L, NOAKES T, *et al*. Effect of crystallinity on electrostatic charging in dry powder inhaler formulations [J]. *Pharm Res*, 2014, **31**(7): 1656-1664.

[36] HOE S, TRAINI D, CHAN H K, *et al*. Measuring charge and mass distributions in dry powder inhalers using the electrical next generation impactor (eNGI) [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, **38**(2): 88-94.