★综述★

新一代药用撞击器及其应用

严翠霞¹², 王麟达^{*}, 陈桂良² (1.上海医药工业研究院,上海 200040, 2.上海市食品药品检验所, 上海 201203)

摘要:新一代药用撞击器 (next generation pham accutical in pactor, NGI)符合空气动力学的特征要求,可在 30~100 L•min⁻¹范 围的气流速度下操作,具有使用方便,既能自动化操作,也能手动操作等特点,将成为评价药用吸入剂粒度大小分布的首选撞 击器。本文参考国内外文献资料,综述了 NGI装置的设计、校准及其应用。

关键词: 撞击器; 粒度分析; 吸入制剂

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009) 09-1572-07

Next generation pharm aceutical impactor and its application

YAN Cu i- xia^{1 2}, WANG L in - da^{2*}, CHEN Gu i- liang²

(1. Shanghai Institute of Pharm aceutical Industry, Shanghai 200040, China,

2 Shangha i Institute for Food and Drug Control Shanghai 201203, China)

Abstract Next generation pharmaceutical in pactor(NGI), based on the aerodynamic principle and operated at any in let flow rate between 30 and 100 L \cdot m in⁻¹, is convenient for both automation and manual manipulation and will become the preferred device to evaluate the particle size distribution of pharmaceutical inhalation products. In this paper, the design and calibration of NGI device and its application are reviewed according to the domestic and foreign literatures

Key words impactor, particle size analysis, inhalation preparation

近年来,随着支气管哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)的发病率逐渐上升,以及人们对肺部给药 途径能实现全身药物递送机制的深入了解,药用吸 入剂研发已成为制药工业的重要领域之一。药用吸 入剂系指通过特定的装置将药物以雾状形式经口腔 传输至呼吸道和 /或肺部以发挥局部或全身作用的 制剂,包括压力定量吸入气雾剂 (pressurized metered – dose inhalers *p*MDIs)、干粉吸入剂 (dry powder inhalers, DPIs)和喷雾剂 (nebulizer)。

影响药物在呼吸道及肺部沉积的因素很多^[1], 其中重要因素之一为气雾的粒度大小分布;同时在 研发吸入制剂过程中以及产品质量控制过程中,粒 度大小分布是其重要指标之一。因此,粒度大小分 布的测定对吸入产品的研发和质量控制极其重要。 目前吸入制剂粒度大小分布的测量方法有显微镜 法、激光衍射粒径测定法 (laser d iffractom etry, LD)、 飞行时间空气动力学粒径分布测定法(time-offlight TOF)和惯性撞击器法(cascade in pactor, CI) 等^[2]。其中 CI是目前吸入制剂体外粒度分析最经 典的方法,也是美国药典^[3]和欧洲药典^[4]评价吸入 制剂体外粒度分布推荐使用的方法。

CI是利用惯性撞击的原理,按粒径大小分离药 物颗粒的方法,与其他方法相比,它既能直接测量并 计算获得空气动力学粒径,同时又能对不同粒径范 围内的活性药物成分(active phamaceutical ingredient API)予以定量。这类装置有各国药典(包括中 国药典 2005年版)收载的二级撞击器,美国药典^[3] 和欧洲药典^[4]收载的 Marple Miller多级撞击器 (USP apparatus 2), Andersen多级撞击器(Andersen cascade in paction, ACI USP apparatus 1),多级液体 采样器(multi- stage liquid in pinger, MSLI USP apparatus 4),以及新一代药用撞击器(next generation

^{*} 通讯作者 Tel (021) 50798203 E-mailwanglind@ snda gov.cn © 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

pham aceutical inpactor NGI USP apparatus 5, 6)^[5], 目前也有电子新一代撞击器 (electiocal next generation inpaction, eNGI)^[6]的报道。

在 NG I研发之前, AC I应用最为广泛, 然而, 它 却具有一定的局限性, 如级间损耗量高、设计笨拙 (级间空气渗透, 喷嘴雷诺数低, 喷嘴 – 板距离 喷 嘴直径的比值过小等), 缺乏高质量校准数据 等^[7~9]。鉴于以上不足, 20世纪 90年代末, 欧洲制 药工业协会与 M SP公司合作, 致力于 NG I的研发, 专门用于药用吸入制剂体外粒度大小分布的测量。 经过 3年的努力, 开发出的 NG I不仅具有 AC I的特 点, 还具有分析速度快, 更易手动操作的特点, 且在 设定的体积流速范围(30~100 L•min⁻¹)内, 每级 收集效率曲线没有显著的重叠。因此, 它能更准确 地测量药用吸入制剂的体外粒度分布。 eNG I是基 于 NG I的基础上研发的, 既能测量药用吸入剂的粒 度分布, 还能表征药用吸入剂的电荷分布特征^[6]。

本文基于国内外关于 NG I的文献报告,对该装置及校准标准作了简单概述,并概述了其在吸入剂研发中和质量控制中的应用,为我国吸入制剂的研发和相应测量装置的研制提供参考。

1 NGI的原理和构成

NGI的设计是从分析经典方法 ACI的基础上开 始的,根据空气动力学粒度分布的特点、使用者的要 求(方便性)、评价吸入剂的合理性等方面进行设 计。首先是"级"的确定以及影响撞击器的收集效 率和截止直径范围的因素,包括与撞击器级、喷嘴和 级间气流通道的空气动力学设计相关的几何学布 局:其次是撞击器中各级的相对位置、使用的材料 等,这与化学相容性、可靠性和操作便利性等有关。 总之需要达到如下的设计特征^[10]:(1)能自动化,快 速,适合手动操作,手动测量循环时间少于 30 m in (2)能在 30~ 100 L• m in⁻¹的流速范围内操作,且 在该流速范围内,即可获得校准数据;(3)每级都有 固定的截止直径 (不依赖流速变化),其中最少有 5 级的截止直径范围在 0.5~5 µm 内; (4)每级均有 合适的收集效率曲线;所有级的几何相对偏差(geometric standard deviation, GSD) 接近;级间的重叠最 小; (5)一定范围内级载药量 (可高达 10 mg)不影响 级收集效率曲线: (6)器壁损耗低: 任何级的损耗不 超过 5%, 且所有级总体也不超过 5%; (7)良好的 药物回收率 (质量平衡); (8)没有反弹或再传输; (9)不受静电影响; (10)物理稳定性好; (11)由惰性 稳定材料构造(能使用常用的溶剂); (12)具有良好

的精确度和准确度(±5%);(13)适用于所有单剂 量吸入递送系统(如 MDIs, DPIs,水溶液吸入剂)等。

为了能在确定的入口条件下操作,且能被现有 的药典方法采纳,吸入制剂产生的气溶胶通过与 ACI一样的导气管引入 NGI 导气管的内部量纲与 美国药典和欧洲药典描述的一致。为确保在整个流 速范围(30~100 L•min⁻¹)内,其中至少有 5级的 截止直径在 0.5~5^{µm}范围内,从而消除由使用者 替换喷嘴片段所引起的误差,考虑 6级或 7级的设 计布局,而为了获得不依赖流速变化的级粒度截止 直径,则选择了喷嘴片段不能随意替换的 7级设计。 此外,为使相邻级间收集效率曲线的重叠最小化,粒 度截止直径采用对数间距(即任何相邻两级间的截 止直径比值为常数)。所采用的对数间距也有助于 使用者对质量分布条形数据的直观理解。

ACI中冲击板的内部布局为"叠加式"布局,每 一块喷嘴板插入前一级冲击板下,喷嘴位于每级冲 击板的中心部分,这种布局构成了紧凑的多级撞击 器。NG则将各级冲击板置于同一平面,而每级有 2片组成,下面部分为支持收集杯的底座,上面部分 由盖子和包含喷嘴和级间通道的密封体组成。

对上述 2种不同的格局进行药物颗粒沉积试 验,结果显示, 2片撞击器的外部收集板格局采样循 环所需要的步骤最少,更易于手动操作和实现自动 化,同时,参考 M arp le M iller撞击器设计,添加了外 部收集杯,使操作更简单。

图 1是指定直径的典型喷嘴和撞击板示意图。 传统理论认为对于单喷嘴撞击,界定气流通过喷嘴 及其减弱的陡峭度有 2个重要的无量纲参数,即喷 嘴到板的距离(*S*)与喷嘴直径(*W*)的比率(*S*/*W*)和 雷诺数(Re)。



图 1 某级撞击板 供型喷嘴示意图

稳定材料构造 (能使用常用的溶剂): (12)具有良好 Fig 1 Schematic diagram of a typical nozk/impaction plate stage

其中, ρ为空气密度, *n* 为级上的喷嘴数, *V*₀为流 经喷嘴的空气平均速度, μ为空气粘度, *Q* 为通过撞 击器级的总流速。

对于指定流速,选择一定的 *n* 和 *W* 就可保证 R e 在设定的范围内。但对于多喷嘴撞击,有可能存在 "层流"问题,即由喷嘴板中央喷嘴的气流向喷嘴板 边缘喷嘴流动引起的现象,该现象阻止了喷嘴板边 缘的气流到达冲击板。这种层流参数 *X*_c可定义为:

$$X_c = \frac{mv}{4D_c} \tag{2}$$

其中 D_c 为级上喷嘴组的直径。 X_c 小于 1.2时, 来自边缘喷嘴的空气喷射将不受影响。综上所述, 定义空气动力学粒径最重要的 3个参数为 $\operatorname{Re} S/W$ 和 X_c 。为了获得尖锐的收集效率曲线,确保每级实 际获得的截止直径与设定值接近,喷嘴直径、喷嘴数 目及喷嘴板 – 冲击板间距的设计应保证^[11]:(1)通 过喷嘴的雷诺数 Reoze 500~ 3000之间;(2)喷嘴 – 板间距应为喷嘴直径的 1~10倍;(3)层流参数 X_c 应小于 1.2。

在确定撞击器各级的截止直径时另一个重要的 无量纲参数为斯托克斯数 (Stokes num ber, St):

$$St = \frac{4\rho_p QC_p d_p^2}{9n\pi\mu W^3} = \frac{4\rho_w QC_{ac} d_w^2}{9n\pi\mu W^3}$$
(3)

其中, C: Cunn ingham 滑溜校正因子; C_i; 颗粒直 径为 d_i的 Cunn ingham 滑溜校正因子: d_i: 球型颗粒 的直径; C_{ac} : 颗粒直径为 d_{ac} 的 Cunningham 滑溜校正 因子; d_{ac} : 颗粒的空气动力学直径; ρ_{c} : 颗粒密度。

公式中的 C_p或 C_a使用下式计算:

$$C = 1 + Kn = \left[1.142 + 0.558 \exp \left(\frac{0.999}{Kn} \right) \right] \quad (4)$$

 $\overline{\mathfrak{m}} \operatorname{Kn} = \frac{2\lambda}{d_{\mathrm{p}}} \quad \text{or} \quad \operatorname{Kn} = \frac{2\lambda}{d_{\mathrm{ae}}} \tag{5}$

其中 Kn克努森数, 描述稀薄气体流动状态下 的准数, 指流体分子平均自由程长度与特征长度之 比; λ为空气自由程的平均值。

公式 3中 *d*_{ae}值为 *d*₅₀时, St为 St₅₀,则撞击器级 的截止直径为:

$$\sqrt{C_{50}d_{50}} = \sqrt{\frac{9\pi\mu_n W^3}{4\rho_{ae}Q}} \sqrt{St_{50}}$$
(6)

*C*₅₀ 颗粒直径为 *d*₅₀的 Cunningham 滑溜校正因 子, *d*₅₀: 收集效率为 50% 处的颗粒空气动力学直径, S_{b0}: 收集效率为 50% 处的 S_b

使用公式 4中的 *d*₅₀可以计算 *C*₅₀。对于选定的 撞击器级和流量 (*m*, *n*, *W*, *P*_a, *Q*), 可同时使用公式 4和公式 6进行计算。

一般 Re为 500~ 3000 S/W 在 1~ 10之间时, <u></u>(Stat接近 0.495,

根据上述公式获得的不同流速下各参数见 表 1。

表 1 在 30,60,100 L•m in⁻¹流速下 NGI中 ReS/W、X_C和截止直径值

Tab 1 Values of R \in S/W, X_c and stage cut sizes for the NGI stages at 30, 60 and 100 L m in⁻¹

级(stage)	W /mm	n	S/mm	S AW	D _C /mm	X _C	不同流速(L•min ⁻¹) 下的 Re[Reynolds number at each flow rate(L•min ⁻¹)]			不同流速 (L• min ⁻¹)下 的截止直径 (stage cut size at each flow rate) //µm		
							30	60	100	30	60	100
1	14 3	1	15	1	na	na	2938	5876	9793	11. 7	8.06	6. 12
2	4 88	6	9. 764	2	na	na	1435	2870	4783	6.4	4.46	3. 42
3	2 185	24	6. 55 5	3	38	0.35	801	1602	2671	3. 99	2.82	2.18
4	1. 207	52	3. 621	3	38	0.41	669	13 39	2231	2.3	1.66	1. 31
5	0 608	152	1.824	3	38	0.61	455	909	1515	1.36	0.94	0. 72
6	0 323	396	1.001	3 1	38	0.84	328	657	1095	0.83	0.55	0.4
7	0 206	630	1	49	38	0.85	324	647	1079	0.54	0.34	0.24
MOC	0 07	4032	0. 5	7.1	75	0.94	149	298	496			

NG I最终的设计布局如图 2 图 3所示, 主要分为以下 3个部分: (1)支撑所有"泪形"冲击杯的底部支架:冲击杯位于圆形喷嘴部件的下端, 为了便于 其取出和手动操作, 提高样品回收的效率, 采取了所 有冲击杯在同一平面的布局; (2)装有所有圆形喷

嘴部件的密封体:圆形喷嘴部件在密封体中前后交 错排开,使冲击杯能相互嵌套成一紧凑的布局; (3)含有级间通道的盖子:气流从"泪形"收集杯的 较大端向小端流动,并继续向上通过级间通道流向 下一级。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net



Fig 3 Schematic diagram of NGI

NG I的最终设计布局使其具有以下两方面的独 特特征:一是用于收集药物颗粒的所有"泪形"冲击 杯都位于在同一托盘中。该托盘可以以一个整体从 撞击器中取出,因此,如果同时使用多个托盘,可加 快样品回收循环时间。此外,为了完成样品的回收, 冲击杯中大约能直接添加 40 mL的适当溶剂。另一 个独特的特征是未使用末端纤维过滤器,取而代之 的是微孔收集器(micro-orifice collector, MOC)的使 用, MOC能收集极小的颗粒,且收集的颗粒,与收集 在其他冲击杯中的颗粒相同,也能以相同的方式被 分析。NGI最终设计布局的独特特征以及其空气动 力学设计原则,使其非常适合于药用吸入产品体外 粒度大小分布分析。 剂粒度分布实验的基本要求,该装置也可选择使用 高容量的两级预分离器,内部量纲与美国药典和欧 洲药典一致。

2 NG I的校准^[12]

为了确保在设定的流速范围(30~100 L• m in⁻¹)内,每级都有恰当的有效截止直径,使相邻 两级之间、级与预分离器之间收集效率曲线的重叠 最小化,并符合良好实验室操作规范(GLP)的要求, 使用已知空气动力学粒径的标准单分散颗粒,在已 记录的 NGI上进行了大量的校准试验^[12]。入口流 速设定为 30,60,100 L• m in⁻¹,分别代表了 NGI设 定流速范围的上限、中限和下限,并从获得的数据方 程衍生出不同流速下的每级的截止直径。

此外,为了除去超大尺寸的颗粒,满足干粉吸入 © 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net 锐的级收集效率曲线 (见图 4)。从图可以看出: (1)任何流速下, 3~7级间收集效率曲线无重叠; (2)随流速的上升,重叠的级数更少。为了使 NGI 能在 30~100 L• m in⁻¹之间的任一流速下操作,可 以根据 30,60,100 L• m in⁻¹条件下获得的方程推算 其他流速下的各级的截止直径。



图 4 NG I在不同流速下的收集效率曲线

Fig 4 The profile of collection efficiency in different flow rate a 30 L \cdot m in⁻¹ b 60 L \cdot m in⁻¹ c 100 L \cdot m in⁻¹

30~100 L• m m⁻¹的流速范围符合大多数吸入 产品体外粒度分布测定的要求, 然而, 由于喷雾剂和 儿科吸入产品的特性, 使其体外粒度分布的测定需 提供 15 L• m m⁻¹及以下的流速^[13]。因此, 在 15 L • m m⁻¹的入口流速下, 使用单分散油酸液滴进行校 准试验, 用以评价 NG I在该流速下的性能。研究结 果显示在 15 L• m m⁻¹流速下, NG I能实现有效的粒 度分离, 且空气动力学截止直径范围在 0.98~14.1 ^µm 之间, 符合喷雾剂体外粒度分布测定的要求, 此外,为了进一步满足喷雾剂和儿科吸入产品体外 粒度测定的要求,还需对 NGI做如下一些改进: (1)由于重力的影响使预分离器的性能显著地下 降,导致了其收集效率曲线与第 1级的相互干扰,此 时不再使用预分离器;(2)由于随流速的降低,微孔 收集器收集效率为 80%时,其对应的粒径显著增 大,导致微孔收集器收集细粒子的作用不明显,因 此,需在其下端安装过滤装置。

校准试验是确保 NGI性能的重要组成部分。 根据详细的设计要求,经过校准试验测量了其性能 特征之后,凡是严格按指定的设计规范制造生产的 NGI具有相同的性能。但若喷嘴直径在制造过程 中被确定,并定期进行磨损检查,就不需要对其通过 进一步的颗粒校准来评价 NGI的性能。该过程就 是所谓的级间测量,与粒度校准相比,级间测量花费 时间较少且更具有成本效益。

3 NG I的应用

NGI可用于测量吸入制剂体外粒度大小分布。 在吸入制剂的研发过程中, NGI就有广泛的应用。 如 W estme ier等^[14]采用沉淀法制备了由羟奈甲酸沙 美特罗和丙酸氟替卡松 2种抗炎药物组成的复方颗 粒,采用 NGI分别测量处方中单一药物的体外粒度 分布,结果表明2种药物分散均匀,且可吸入细颗粒 部分 (fine particle fraction, FPF) 达 22%。 Buttini 等[15]采用喷雾干燥法制备了布地耐德干粉吸收剂。 将布地奈德微粒 (1.83 ±0.03) µm 分别用不同类 型 0.01% 聚乙烯醇 80.0.6% 聚乙烯醇 88和 0.01% 聚乙烯吡咯烷酮溶液涂层,喷雾干燥后,再将药物微 粒分别与 3种不同类型乳糖 (光滑乳糖、Lactochem^h 乳糖和 Lactopress^h乳糖)混合均匀,检查混合均匀 度,并分别装入吸入装置中。采用 NG I测量了体外 粒度分布,结果表明,与用其他类型的乙烯类聚合物 涂层相比,用 0.01% 聚乙烯醇 80涂层的布地奈德 微粒, FPF 能从 (29.1 ±0.7) % 增加到 (52.8 ± 1.0)%;与用其他2种类型的乳糖混合相比,与光滑 乳糖混合的布地奈德微粒,粘附力能从(410±182) nN 降低到 (241 ± 82) nN。

在吸入制剂的质量控制过程中, 粒度大小分布 是评价其质量的重要指标之一。K an iya等^[16]按照 美国药典的操作步骤, 分别采用 NG I和 AC I测量了 单批量二丙酸倍氯米松 (BDP)加压定量吸入剂的表 观粒度大小分布, 并比较了两装置获得的粒度分布 曲线。结果表明, NG I的级间沉积或壁损失 [(0.36 h±0.04), 4gl, 低于, AC II. (0.79 ±0, 14), 4g]。K an iya 等[17]也按照美国药典操作步骤,在 90 L• m in⁻¹的 流速下,分别使用 NGI和 ACI测量了 Relmza^h Retadisk^{hu} (扎那米韦)和干粉吸入剂的体外粒度大小 分布,结果表明,为了预防或最小化颗粒反弹和二次 夹带,降低壁损失到美国药典规定的限度范围 (5%), NGI收集杯表面必须用硅酮涂层。相反, 不 管 ACI收集板表面是否涂层, 其壁损失均超过了 5%的限度,表明其壁损失机制与 NGI不同。GUO 等^[18]采用 NGI和 ACI测量了复方可必特加压定量 吸入剂中沙丁胺醇和异丙托溴铵 2种成分的体外粒 度大小分布。以质量平均空气动力学直径 (mass median aerodynamic diameter; MMAD)、FPF、GSD以 及导气管沉积 (induction port fraction, IPF)百分数为 指标,评价了两装置测得的沙丁胺醇和异丙托溴铵 2种成分的粒度分布 (particle size distribution PSD) 和剂量递送曲线。结果表明,在正常的操作流速下, ACI(28.3 L• m in⁻¹)和 NGI(30 L• m in⁻¹)测得的 沙丁胺醇的 MMAD 分别为 2.4 µm 和 2.5 µm, GSD 均为 1.8 µm, FPF(< 5 µm)均为 67%, IPF分别为 26%和 23%;测得的异丙托溴铵的 MMAD 均为 3.0 μ_{m} , GSD 分别为 1.6 μ_{m} 和 1.7 μ_{m} , FPF(< 5 μ_{m}) 分别为 64% 和 62%, IPF分别为 28% 和 26%。表明 在正常的流速条件下, ACI和 NGI测得的 2种成分 的 PSD和剂量递送曲线无明显差别。

另外, NG I还可用于测量生物制剂的粒度分布。 如 Leung等^[19]采用在不同大小液滴间, 以均匀分布 的沙丁胺醇喷雾剂为对照, 使用 NG I和 LD测量了 沙丁胺醇喷雾剂和麻疹活疫苗的体外粒度分布。结 果表明, NG I和 LD 的沙丁胺醇喷雾剂的质量平均 直径 (mass median d iame ter MMD)分别为 (2.93 ± 0.22) μ m 和 (3.24 ±0.06) μ m, 无明显差别, 而测得 的麻疹活疫苗的 MM D分别为 (6.14 ±0.39) μ m 和 (4.95 ±0.16) μ m, 有显著差别, 表明在不同大小的 液滴间, 疫苗分布不均匀。这些数据表明 NG I能测 量活生物制剂的粒度分布。

4 现状和前景

NGI 自从其研发以来, 就普遍应用于制药工 业, 成为制药工业评价药用吸入制剂体外粒度大小 分布的主要装置之一。到目前为止, 其销售量大约 已达 450台, 预分离器、导气管和收集杯的销售量更 高, 表明该装置能同时使用多个部件, 提高了手动操 作的效率。此外, 为了进一步提高其手动操作效率, 节约劳力, 目前制药工业正致力于研发了一系列节 约人力的 NGI配件, 依靠这些配件, 使药物回收的 大部分过程实现了自动化,进一步提高了手动操作 效率,与原先每天只能进行 5次试验操作相比,目前 每天能实现 12次或更多次的实验操作。

从长远的观点看,制药工业将研发出更多节约 人力的 NGI配件,使 NGI最终能实现自动化,成为 制药工业评价药用吸入制剂体外粒度大小分布的首 选撞击器。然而,NGI还具有的一些局限性,如其独 特的上部空气动力学特征,使其具有较高的喷射速 率,从而使一些吸入制剂(如喷雾剂)药物颗粒的收 集,需要对收集杯表面进行有效的涂层等。尽管 NGI将在制药工业应用非常广泛,为了其进一步地 发展,更好地应用于制药工业,还有必要对其进行进 一步的改进。

在我国气雾剂氟利昂 (CFC) 替代过程中^[20], 迫 切需要就新的设备和装置对老产品与新产品的质量 进行对比研究^[21], 而吸入制剂中的空气动力学粒径 分布测定是替代老产品的重要参数。希望通过本文 的介绍, 对我国在相关设备开发有所参考。

参考文献

- CHEN Gui-liang(陈桂良), HOU Hui-min(侯惠民). Efficiency and quality control of dry powder inhaler(干粉吸入剂的有效性及 质量评价). Chin J Pham (中国医药工业杂志), 2004 35(1): 50
- 2 CHEN Gui-liang(陈桂良), HOU Hui-min(侯惠民). Critical evaluation of determination methods of the particle size of aerosols(吸入用气雾剂雾粒测定方法的评价). Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2007, 38(3): 194
- 3 USP 30. 2007. 225
- 4 EP 4 0 2002. 209
- 5 Piker G, V and enbist F, Amighi K. Correlations between cascade impactor analysis and laser diffraction techniques for the determination of the particle size of aerosolized powder formulations Int J Pharm, 2008, 358 (1-2): 75
- 6 Hoe S, Young PM, Chan HK, et al. Introduction of the electrical next generation in pactor(eNG I) and investigation of its capabilities for the study of pressurized metered dose inhalers *Pharm Res* 2009, 26 (2): 431
- 7 M arp le VA, O lson BA, M illerNC. The role of inertial particle collectors in evaluating pharm acceutical aerosol delivery systems J A erosol M ad, 1998, 11 (1): 139
- 8 M ichell JP, Costa PA, Waters S. An assessment of an Andersen Mark – II cascade in pactor J Aerosol Sci, 1988, 19 (2): 213
- 9 Nichols SC Andersen cascade in pactor Calibration and mensuration issues for the standard and modified in pactor JPham Sci 2000, 12 (5): 584
- 10 Marple VA, Roberts DL, Romay FJ et al. Next generation pharmaceutical inpactor(a new in pactor for pharmaceutical aerosol testing) Part I : Design JA erosolMed, 2003, 16(3): 283

cle collection characteristics of multi- nozzle in pactors J Aerosol Sci 1991, 22(4): 403

- 12 Marple VA, Olson BA, Kum aragovindham S, et al. Next generation pham aceutical in pactor(a new inpactor for pham aceutical aerosol testing). Part II: Archival calibration. J A erosol M ed, 2003, 16(3): 301
- 13 Marple VA, Olson BA. Next generation pharmaceutical impactor(a new impactor for pharmaceutical inhaler testing) part III: Extension of archival calibration to 15 L/m in *JA erosolM ed*, 2004, 17 (4): 335
- 14 Westmeier R, Steckel H. Combination particles containing salmeterol xinafoate and fluticasone propionate Formulation and aerodynamic assessment J Pharm Sci 2008, 97 (6): 2299
- 15 ButtiniF, Colombo P, WengerMPE, et al. Back to basics The development of a sinple, homogenous, two- component dry- powder inhaler formulation for the delivery of budesonide using m iscible vinyl polymers J Pharm Sci 2008, 97(3): 1257
- 16 Kan iya A, Sakagam iM, HidnleM, et al. A erodynam ic sizing of metered dose inhalers An evaluation of the andersen and next generation pharmaceutical in pactors and their USP methods JP harm Sci, 2004, 93(7): 1829
- 17 Kamiya A, Sakagami M, Byron PR. Cascade impactor practice for a

high dose dry pow der inhaler at 90 L/min: NG IV ersus mod ified 6stage and 8- stage ACI *J Pharm Sci*, 2009, 98(3): 1028

- 18 Guo CN, G illespie SR, Kauffnan J et al Comparison of delivery characteristics from a combination metered – dose inhaler using the andersen cascade impactor and the next generation pharmaceutical impactor J Pharm Sci, 2008 97(8): 3321
- 19 Leung K, Louca E, G ray M, et al U se of the next generation pharm aceutical in pactor for particle size distribution m easurements of live viral aerosol vaccines JA erosol M ed, 2005, 18(4): 414
- 20 WANG Ping(王平), CHEN Gui-liang(陈桂良). Current situation and progress of the phase out of CFCs in medical aerosols in China (我国药用气雾剂 CFC 替代的现状和思考). Chin J Pharm (中国 医药工业杂志), 2008, 39(11): 67
- 21 CHEN Gui-liang(陈桂良), HOU Hui-min(侯惠民). Com parison of in vitro performance CFC propellant salbutamol pressurized metered—dose inhaler(s-pMDI) with HFA propellant s-pMDI [以氯氟烃(CFC)和氢氟烷(HFA)为抛射剂的沙丁 胺醇气雾剂 的特性比较]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2006, 26(1): 144

(本文于 2009年 4月 7日收到)



咨询热线。0531-85953155 E-mail, labthink@labthink.cn WWW.Labthink.CD