

吸入粉雾剂产品的开发要点

张成飞¹, 李岩峰¹, 杜晓英¹, 任树龙¹, 周振泽¹, 王爱潮¹, 李 静^{2*}

1. 天津药业研究院有限公司, 天津 300386

2. 天津金耀集团有限公司, 天津 300450

摘要: 吸入粉雾剂是药械组合药品, 制剂和装置共同决定了产品的质量和雾化性能。在装置的开发中, 需要关注使用装置的类型, 与制剂处方联合开发; 在制剂开发中, 要关注粉体的粒度分布、颗粒形态、流动性、比表面积、多晶型及结晶度, 提高对物化性质的认识。在产品的检测中, 不仅要关注质量标准的检测项目, 还要从患者的角度出发考察产品的雾化性能, 以满足不同患者的使用。从装置的开发、制剂处方的研发以及质量控制3个方面阐述了吸入粉雾剂产品开发中需要重点关注的内容, 以提高粉雾剂产品研发速度和质量。

关键词: 吸入粉雾剂; 吸入装置; 雾化性能; 质量控制

中图分类号: R944.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2314-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.004

Development points of dry powder inhalations

ZHANG Chengfei¹, LI Yanfeng¹, DU Xiaoying¹, REN Shulong¹, ZHOU Zhenze¹, WANG Aichao¹, LI Jing²

1. Tianjin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Tianjin 300386, China

2. Tianjin KingYork Group Co., Ltd., Tianjin 300450, China

Abstract: Dry Powder Inhalations (DPIs) are a combination of drug substance and container closure system, which determine the quality and performance of the products. It's the focus that the type of device, which is the connection point between the patient and the preparation. The physicochemical properties of API and excipients, involved particle size distribution, shape, flow properties, specific surface area, polymorphism and crystallinity, are the critical research content. In the detection of DPIs, we should not only pay attention to the items of quality standards, but also the atomization performance of products from the perspective of patients. The development of device, formulation and the quality control of DPIs were discussed in the review. Focusing on these aspects can improve the progress of development and the quality of DPI products.

Key words: DPIs; device; aerosol performance; quality control

吸入制剂是一种药械组合药物剂型, 能够将药品递送至肺部, 发挥局部或全身效应, 包括压力定量吸入气雾剂、吸入粉雾剂、雾化吸入溶液和喷雾剂。吸入疗法是肺部疾病(例如哮喘和慢性阻塞性肺病)的最佳治疗方式, 与传统的口服片剂相比, 剂量更小、副作用更少、无首过效应、患者适用性更好。由于肺部表面积大、血管丰富、药物吸收迅速, 所以在全身给药的应用上也开始逐渐推广。

吸入制剂的处方组成较为简单, 但是产品开发的难度却相当大, 尤其是吸入粉雾剂的研发难度是这几种剂型中难度最大的。吸入粉雾剂(DPIs)由活性药物成分(API)、辅料和递送装置组成^[1], 产品

质量和生物利用度是由这几种因素共同作用的结果。另外, 吸入粉雾剂的生物利用度很大程度上受其在患者体内吸气流速和呼吸方式的影响, 所以在药物开发过程中要综合考虑装置、处方和患者3方面因素。在粉雾剂的研究过程中, 既要单独考虑每一个因素的影响, 又要整体考虑3个因素的综合影响。

本文从吸入装置的开发、制剂处方的研究和质量标准的建立3个方面阐述了粉雾剂开发过程需要关注的要点, 为粉雾剂从业人员提供帮助。

1 吸入装置研究

吸入粉雾剂是一种药械组合的剂型, 雾化颗粒

收稿日期: 2019-09-30

基金项目: 国家科技部重大专项(2017ZX09201002)

*通信作者: 李 静, 女, 高级工程师, 国务院政府特殊津贴专家。E-mail: lijing@tjpc.com.cn

的产生是由制剂药粉和吸入装置共同作用的^[1],两者都非常重要,相同的药物采用不同的吸入装置可能产生不同的气溶胶,并导致疗效差异。根据不同的分类方式,粉雾剂装置可分为不同的类别。

1.1 根据定量系统分类

根据定量系统,吸入粉雾剂装置可分为3类:单剂量、多剂量和多剂量储库型。单剂量吸入装置包括装有制剂的硬胶囊^[2],在吸入前必须刺破胶囊,吸入后弃去胶囊。单剂量粉雾剂的优点在于患者能够清楚地看到药品被吸入,反馈给患者已经正确用药;而其他类型的装置并不能达到这样的目的。缺点是操作步骤较多,有些需要14个操作步骤才能完成药物吸入。目前市场上的Handihaler(Boehringer Ingelheim公司产品)^[3]和Breezhaler(Novartis公司产品)^[4]等都是这类装置。

多剂量储库型装置中含有1个储药仓,在重力作用下通过内置装制对药粉进行分配并定量单个剂量^[2],例如Clickhaler(Vectura公司产品)^[5]和Turbuhaler(Astra Zeneca公司产品)^[6]就是这种类型的装置。多剂量装置还可以预先将定量好的药粉储存在单独密封的保护性包装(例如泡罩或圆盘)中,使用的时候撕破泡罩,由患者吸入,Diskhaler和Diskus(Glaxo Smith Kline公司产品)^[7]都是这种装置。预定量多剂量装置比储库型多剂量装置能够提供更稳定的剂量^[7]。

1.2 根据分散机制分类

粉雾剂装置根据分散机制可分为主动型和被动型吸入装置,目前市场上主要是被动型吸入装置。被动型吸入装置的优点在于不需要在递送时与患者吸入协调,依靠患者吸气流速产生的能量来使粉末流化和分散,但是这种类型的装置会有不同的气流阻力,需要患者用力吸气^[8]。高流阻装置对粉末的分散更有效,但是装置内部压差较高,需要患者更加努力地吸气,不适合患有严重肺部疾病的患者^[9];低流阻装置内部的压差较低,对患者吸气流速的要求较低。被动型吸入装置主要依靠颗粒间的碰撞和颗粒与装置间的碰撞使原料药微粒从载体上分离下来。许多新型DPIs装置使用了旋风分离机制^[10],当患者吸药时装置内部会形成气旋,气旋产生的离心力延迟了大颗粒离开装置的时间,从而在装置内产生了更多的碰撞,增加了雾化效率,例如Novolizer(Meda AB公司产品)^[11]就是采用上述机制分散的。

主动型吸入装置可以使用内部压缩空气来雾化粉末,对患者吸气能力依赖较小。在压缩空气雾

化药物后,需要患者及时吸气,以达到协同。主动型装置适用于儿童和晚期肺部疾病患者。Exubera(Pfizer公司产品)是第一个被美国食品药品监督管理局(FDA)批准的主动型吸入粉雾剂装置,用于向糖尿病患者递送胰岛素^[12],但是这个装置过于笨重。另外,监管机构关心的主要问题是主动型装置的能量源。

2 制剂处方研究

大多数DPI产品的处方中仅由药物微粒组成或者药物与载体混合而成,一般认为只有空气动力学粒径在1~5 μm 的颗粒才能进入肺部发挥药效^[13]。粒度如此小的药物颗粒的内聚力和黏附力对DPIs产品的微细粒子剂量起到重要作用,其物理性质如粒度分布、密度、形态、流动性等直接影响药物颗粒之间的作用力。所以在开发DPIs产品之前,充分了解药物和辅料颗粒的物化特性是非常重要的。

2.1 粒度分布

粒度分布是DPIs中粉体的最重要特性之一,它影响了药物-载体的分离和最终产品的性能^[14],当不同粒径的粉末混合时,原料药与载体之间的黏附力不同,直接影响DPIs的雾化特性。在气溶胶的质量控制中,空气动力学直径(MMAD)非常重要,MMAD与粒径<5 μm 的药物颗粒比例之间存在线性关系,它决定了药物在气道内沉积的水平和作用机制,并最终影响治疗效果^[15],MMAD是通过级联撞击器测试得到的。使用级联撞击器测试空气动力学粒径分布(APSD)的同时还能得到几何标准偏差(GSD)的数据,GSD表示气溶胶粒度分布的宽窄,较低的GSD表示粒径分布较窄。GSD也与雾化性能关系紧密,如果两种气溶胶的MMAD均为2 μm ,而GSD从1增加到3.5后,肺泡内药物沉积量将从60%减少到30%^[16],所以具有较窄粒径分布的气溶胶颗粒具有更高的生物利用度。但是,与体内发生的情况相比,级联撞击器极大地简化了整个吸入过程^[17-18]。

气溶胶的分散与API的粒径有直接关系,通常增加API的中位粒径(D_{50})会降低雾化性能^[19],对应体内会沉积在气道中更靠上的位置^[20]。根据以上推测,可以通过粒径来控制药物沉积在相应靶点的位置。对于 β_2 受体激动剂,一般认为肾上腺素受体在小气道中的浓度更高^[21],所以MMAD<2 μm 的气溶胶颗粒在哮喘治疗中是优选的^[20]。目前已经有半经验的测定方法,可以将气溶胶粒径与药物颗粒在肺部的沉积相关联,可用于评估不同粒径颗粒在肺部沉积位置^[22]。一般情况下认为只有MMAD在1~5 μm 的气溶胶颗粒才能到达下呼吸道^[23],但

实际上气溶胶颗粒的最佳粒径范围取决于所使用的药物和该药物在肺中的靶点。到目前为止,肺部受体的位置仍然没有完全明确^[24]。

2.2 颗粒形态

除了粒度大小,颗粒形状也影响DPIs制剂中粉末的稳定性和雾化性能^[25]。颗粒形态是粉末生产中最具挑战性的技术之一,使用不同的制备方法可以得到不同颗粒形状的药物,甚至对于类似的结晶方法也可以产生具有不同颗粒形状样品。颗粒形状的变化会影响颗粒的附着力,有报道称具有不规则形状的颗粒具有高黏附性;但是也有相反结果的报道,这种明显的差异可能是由于相互作用的粒子的相对位置不同^[26]。

气溶胶空气动力学粒径可以理解为被研究的粒子在空气中的沉降速度与单位密度(1 g/cm³)的球体沉降速度一致时,这种球体的直径即为目标粒子的空气动力学粒径,可以用下面的公式表示^[27]:

$$d_{\text{aer}} = d_g \sqrt{\frac{\rho}{\chi \cdot \rho_0}}$$

其中 d_{aer} 是MMAD, d_g 是几何直径, ρ 是颗粒密度, ρ_0 是单位密度(通常指水的密度), χ 是形状因子。从以上公式中可以看出,颗粒形状对空气动力学粒径具有显著影响,因此颗粒形状会影响气道内的颗粒沉积分布。另外,颗粒形态会通过粒子之间的距离影响粒子之间的作用力。

在制剂开发过程中可以用长径比(ER,即颗粒长度与宽度的比值)来评估颗粒形态,ER越高则形状越不规则。例如针状晶体的ER较高,其流动性较差,递送至肺部的药物量减少^[28]。

颗粒形貌是粉雾剂研究中具有挑战的内容,在实际工作中可以通过实验设计来修饰晶体的形态。晶体的极性面吸收极性溶剂,而非极性面吸收非极性溶剂^[29],了解分子结构可以预测晶体将在哪个轴上生长。因此,改变溶剂极性可导致晶体形态的变化。例如,增加溶剂极性,与极性基团建立氢键的晶体生长将得到增强,使其在一个方向上生长速度加快^[30]。

2.3 流动性

在DPIs产品中,粉末的分散与两个过程有关:粉末的流化与解聚,流动性差、内聚力大的粉末在吸入时会导致雾化性能较差^[31]。

Carr系数(CI)是用于表征粉体流动性的1个重要指标^[32]。CI定义为由于振动导致的恒定质量粉末的体积百分比变化。CI可以根据下式计算: $CI = (1 - D_b/D_t)$,其中 D_b 是自由沉降的体积密度, D_t 是振实密

度。粉末的体积密度和真实密度之间差异越大,粉末流动性越差。当CI大于25%时认为粉末流动性是差的,当CI低于15%时认为是流动性良好的。CI具有成本低的优点,是美国药典(USP)规定的方法,易于应用。但是CI只是一种经验技术,没有完善的理论基础。因此,CI的测量结果可能因所使用方法的精确度而有差异。

2.4 比表面积

由于药物微粒的粒径很小,导致气溶胶颗粒的比表面积非常大。小粒径药物更容易吸收水分、具有更高的电荷^[33],导致DPIs产品的稳定性降低。所以比表面积是DPIs处方开发中的关键要素,在研发和生产中发现药物微粒比表面积的任何改变都要仔细考虑,否则会影响最终的结果。

药物微粒的表面纹理和形态会影响比表面积。载体颗粒和药物颗粒的表面形态影响药物-载体间的吸附力,进而影响药物雾化性能。通常使用具有光滑表面形态的载体颗粒会降低药物与载体表面的吸附力,增加雾化性能。有报道称增加乳糖载体颗粒的表面光滑度可使硫酸沙丁胺醇的FPF增加^[34],原因是颗粒表面上高能位点减少,在吸入过程API更容易从乳糖上分离下来。但是也有文献报道了当载体颗粒分别具有平滑的^[35]和粗糙的^[36]表面纹理时,均得到了API低的FPF。可能的原因是存在颗粒的最佳粗糙度,能够提供最佳的体外气溶胶颗粒^[37]。

2.5 多晶型及结晶度

据报道,接近1/3的药物有多晶型现象^[38]。在药物研发的最初阶段,确定药物晶型是最重要的一项工作,尤其是仿制药研发中,为了做到一致性,必须与参比制剂的晶型一致,因为不同晶型的化合物具有不同的能量状态,导致不同的物化性质,包括稳定性、溶解性甚至不同的生物利用度。

在粉雾剂生产过程中,结晶态的药物颗粒经过高能粉碎后结晶度会下降,也就是说会产生无定型物。无定型物的吉布斯自由能高于结晶态,热力学不稳定,在长期放置过程中趋于向低能态转化(例如重结晶),重结晶后由于颗粒的表面性质发生了变化,粉雾剂的雾化性能会发生巨大变化。

3 质量研究

在药物研发过程中,需要详细研究递送剂量和微细粒子剂量,以确保药物产品质量的一致性^[39]。《中国药典》<0111>章节^[40]详细规定了递送剂量均一性(DDU)和APSD的标准测试方法、检测设备和两个检测项目的可接受标准。

递送剂量均一性:《中国药典》详细描述了该项检测的测试方法、检测设备和可接受标准,在10个递送剂量中至少有9个应该在平均值的75%~125%,且全部在平均值的65%~135%。检测过程中应使用恒定的气流速率进行检测,气流速率以能够在装置内部产生4 kPa压差为准。除流速以外,测试还要进行足够的时间,以便在测试流速下通过装置的气体体积达到4 L,测试时间由以下公式确定:

$$T=(4 \times 60)/Q_{out}$$

Q_{out} 为离开流量计的流量数值。本项测试的目标是对制剂递送剂量进行考察,制剂产品的每吸递送剂量差异性要控制在一定范围内。

APSD:粒径分布是DPIs产品最重要的药物特征之一,从装置递送出去的气溶胶颗粒的APSD决定了DPIs的性能。《中国药典》建议使用级联撞击器(CI)来评估吸入制剂的APSD。级联撞击器通过一系列收集盘或级段对药物颗粒进行空气动力学粒径分级并收集药品,以量化每个级段沉积的药品质量。《中国药典》收载了几种级联撞击器,包括双级双级撞击器(TI)、安德森药物撞击器(ACI)和新一代药物撞击器(NGI)。每个撞击器都有自己特定的设计规范和不同级段的截止直径,所以不应该比较来自不同级联撞击器的APSD数据^[41]。

吸入粉雾剂需要患者吸气提供释放剂量和雾化的能量,由于患者的呼吸能力和吸入速率各不相同,因此在研发过程中还需要模拟预期患者人群可达到的流速范围(28~100 L/min)以评价递送剂量均一性和微细粒子剂量。如果最小流速不能雾化药物,需要向专业医疗人员提供有关吸气流速对产品性能影响的信息。

4 结语

我国吸入制剂尤其是粉雾剂的研发仍然处在起步阶段,到目前为止还没有任何一个粉雾剂产品通过一致性评价。主要原因在于吸入制剂是一种复杂的制剂,在药物开发中要考虑到装置、处方和患者3方面因素,技术门槛高、仿制难度大。

我国在吸入装置设计方面远落后于发达国家,在装置的精密加工和制造方面还有一定的欠缺。计算流体力学(CFD)是一种较成熟的工具,可用于预测吸入装置的设计以及吸入气流对装置的分散性能的影响。电子流速监测设备是装置开发的另一个热点,可以提醒患者用药、检测肺功能、检测患者吸入过程中的流速,以评估患者用药的正确性,以及用药后对肺功能的改善。另外主动型装置的

研究有可能会成为未来的热点。

在制剂方面,我国吸入制剂辅料基本依靠进口,还没有国内企业生产的辅料用于该剂型。虽然能够生产吸入制剂使用的原料药,但是这些原料药的性能(例如粒度分布、晶型等方面)还需提高控制,才能满足吸入制剂的要求。在吸入制剂特性检测(例如APSD和递送剂量均一性)方面,都只能使用进口设备。在临床应用方面,缺乏对患者的培训,很多患者不知道如何使用该剂型的药物,导致达不到应有的临床疗效。

以上这些因素都导致了我国吸入制剂的发展缓慢。在未来,我国吸入制剂的发展需要医学、药学、材料学、精密装置加工和制造等多学科的交叉融合、协同合作,才能实现快速发展。

参考文献

- [1] Berger W. Aerosol devices and asthma therapy [J]. *Cur Drug Deliv*, 2009, 6(1): 38-49.
- [2] Villax P, McDerment I G, Bunce M. Simple inhaler [P]. US 8109267 B2, 2012.
- [3] Malcolmson R J, Embleton J K. Dry powder formulations for pulmonary delivery [J]. *Pharm Sci Technol Today*, 1998, 1(9): 394-398.
- [4] Richardson P C, Boss A H. Technosphere(R) Insulin technology [J]. *Diab Technol Therap*, 2007, 9: 65-72.
- [5] Thibert R, Parry-Billings M, Shott M. Clickhaler® dry powder inhaler: focused in vitro proof of principle evaluation of a new chemical entity for asthma [J]. *Int J Pharm*, 2002, 239(1/2): 149-156.
- [6] Tarsin W Y, Pearson S B, Assi K H, et al. Emitted dose estimates from Seretide® Diskus® and Symbicort® Turbuhaler® following inhalation by severe asthmatics [J]. *Int J Pharm*, 2006, 316(1/2): 131-117.
- [7] Son Y-J, McConville J T. Advancements in dry powder delivery to the lung [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(9): 948-959.
- [8] Al-Showair R A M, Tarsin W Y, Assi K H, et al. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? [J]. *Resp Med*, 2007, 101(11): 2395-2401.
- [9] Cegla U H. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers [J]. *Resp Med*, 2004, 98 (Suppl 1): 22-28.
- [10] Donovan M J, Kim S H, Raman V, et al. Dry powder inhaler device influence on carrier particle performance [J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(3): 1097-107.
- [11] Kohler D. The Novolizer®: Overcoming inherent problems of dry powder inhalers [J]. *Res Med*, 2004, 98 (Suppl 1): 17-21.

- [12] Harper N J, Gray S, De Groot J, et al. The design and performance of the Exubera® pulmonary insulin delivery system [J]. *Diab Technol Therap*, 2007, 9: 16-27.
- [13] Carvalho T C, Peters J I, Williams III RO. Influence of particle size on regional lung deposition: What evidence is there? [J]. *Int J Pharm*, 2011, 406(1/2): 1-10.
- [14] Chew N Y K, Chan H K. The role of particle properties in pharmaceutical powder inhalation formulations [J]. *J Aer Med*, 2002, 15: 325-330.
- [15] Stein S W, Myrdal P B. A theoretical and experimental analysis of formulation and device parameters affecting solution MDI size distribution [J]. *J Pharma Sci*, 2004, 93(8): 2158-2175.
- [16] Gonda I. Study of the effects of polydispersity of aerosols on regional deposition in the respiratory tract [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1981, 33(S1): 52.
- [17] Mitchell J, Newman S, Chan H K. *In vitro* and *in vivo* aspects of cascade impactor tests and inhaler performance: a review [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2007, 8(4): E110.
- [18] Newman S P, Chan H K. *In vitro/in vivo* comparison in pulmonary drug delivery [J]. *J Aer Med Pulmonary Drug Deliv*, 2008, 21(1): 77-84.
- [19] Louey M D, van Oort M, Hickey A J. Aerosol dispersion of respirable particles in narrow size distributions produced by jet-milling and spray-drying techniques [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(7): 1200-1206.
- [20] Clay M M, Pavia D, Clarke S W. Effect of aerosol particle size on bronchodilatation with nebulised terbutaline in asthmatic subjects [J]. *Thorax*, 1986, 41(5): 364-368.
- [21] Labiris N, Dolovich M. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(6): 588-599.
- [22] Mitchell J P, Nagel M W. Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: Their uses and limitations [J]. *J Aer Med*, 2003, 16(4): 341-377.
- [23] Elversson J, Millqvist-Fureby A, Alderborn G, et al. Droplet and particle size relationship and shell thickness of inhalable lactose particles during spray drying [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(4): 900-910.
- [24] de Boer A, Hagedoorn P, Kussendrager K, et al. *Investigating the relevant parameters for the performance of adhesive mixtures in an air classifier during inhalation* [M]. *Drug Delivery to the Lungs XIII*. London: The Aerosol Society, 2002.
- [25] Young P M, Cocconi D, Colombo P, et al. Characterization of a surface modified dry powder inhalation carrier prepared by "particle smoothing" [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54: 1339-1344.
- [26] Zeng X M, Martin G P, Marriott C, et al. The use of lactose recrystallized from carbopol gels as a carrier for aerosolised salbutamol sulphate [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2001, 51(1): 55-62.
- [27] de Boer A H, Hagedoorn P, Gjaltema D, et al. Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation: Part 1. Introduction of a novel force distribution concept (FDC) explaining the performance of a basic air classifier on adhesive mixtures [J]. *Int J Pharm*, 2003, 260(2): 187-200.
- [28] Kaialy W, Alhalaweh A, Velaga S P, et al. Effect of carrier particle shape on dry powder inhaler performance [J]. *Int J Pharm*, 2011, 421(1): 12-23.
- [29] Berkovitch-Yellin Z. Toward an ab initio derivation of crystal morphology [J]. *J Am Chem Soc*, 1985, 107(26): 8239-8253.
- [30] Di Martino P, Censi R, Malaj L, et al. Influence of solvent and crystallization method on the crystal habit of metronidazole [J]. *Cryst Res Technol*, 2007, 42(8): 800-806.
- [31] Begat P, Morton D A, Staniforth J N, et al. The cohesive-adhesive balances in dry powder inhaler formulations I: Direct quantification by atomic force microscopy [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(9): 1591-1597.
- [32] Carr R L. Evaluating flow properties of solids [J]. *Chem Engin*, 1965, 72(2): 163-168.
- [33] Van Campen L, Amidon G, Zografi G. Moisture sorption kinetics for water soluble substances I: Theoretical considerations of heat transport control [J]. *J Pharm Sci*, 1983, 72(12): 1381-1388.
- [34] Ganderton D. The generation of respirable clouds from coarse powder aggregates [J]. *J Biopharm Sci*, 1992, 3(1/2): 101-105.
- [35] Chew N Y, Chan H. Use of solid corrugated particles to enhance powder aerosol performance [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(11): 1570-1577.
- [36] Kawashima Y, Serigano T, Hino T, et al. Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder inhalation property of pranlukast hydrate [J]. *Int J Pharm*, 1998, 172(1): 179-188.
- [37] Vanderbist F, Baudier P, Maes P. Dry Power Inhaler Excipient, Process for its Preparation and Pharmaceutical Compositions Containing it [P]. WO/1998/050015, 2006.
- [38] Henck J O, Griesser U J, Burger A. Polymorphism of drug substances: an economic challenge [J]. *Pharm Indus*, 1997, 59(2): 165-169.
- [39] Chambers F, Ludzik A. *In vitro* drug delivery performance of a new budesonide/ formoterol pressurized metered-dose inhaler [J]. *J Aer Med Pul Drug Deliv*, 2009, 22(2): 113-120.
- [40] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [41] 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.