

吸入粉雾剂中静电作用的影响因素概述

李志万¹, 王立宇¹, 李岩峰¹, 任树龙¹, 韩昆颖¹, 何光杰^{2*}

1. 天津药业研究院有限公司, 天津 300462

2. 天津金耀集团有限公司, 天津 300450

摘要: 应用于吸入粉雾剂(DPI)的药物活性成分通常是小粒径绝缘体, 容易在制备与运输过程中携带电荷, 增加药物之间以及药物-载体之间的黏附性, 影响药物在肺部的沉积。了解DPI中粘性粉末静电作用的影响因素是至关重要的, 影响因素包括粉末的电阻率、粒度分布、晶习、晶型、引湿性、环境因素、制备条件以及储存条件等。还探讨了静电力对DPI药物含量均一性、递送剂量、原料药与载体的黏附/解吸附能力以及药物在呼吸道的沉积行为的影响。对静电力的认知与理解有助于DPI产品的安全性、质量以及临床有效性的提高。

关键词: 静电作用; 理化性质; 吸入粉雾剂; 制备工艺

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)12-2337-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.009

A review of factors affecting electrostatic charging for dry powder inhalations

LI Zhiwan¹, WANG Liyu¹, LI Yanfeng¹, REN Shulong¹, HAN Kunying¹, HE Guangjie²

1. Tianjin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Tianjin 300462, China

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

Abstract: Active pharmaceutical Ingredients of dry inhalation powers (DPI) are typically insulators consisting of relatively small particles and usually charging in the unit operation of preparation and transportation, thus the increasing adhesive and cohesive mixture powders affecting the efficiency of the pulmonary delivery of drugs. This article reviews the factors affecting the electrostatic charging of pharmaceutical powders with a focus on DPI. The influences of particle resistivity, size distribution, crystal morphology, polymorph, hygroscopicity, environmental conditions, pharmaceutical processing, and storage on the electrostatic charge behaviors of powder mixtures. Moreover, the influence of electrostatic charging on the drug content homogeneity, the passage of drug through in inhaler device, drug-carrier adhesion/detachment, and drug deposition on the respiratory airways were discussed. The understanding of electrostatic charging is crucial to improving the safety, quality and efficiency of the DPIs products.

Key words: electrostatic charge; physicochemical properties; dry powder inhalations; pharmaceutical processing

固体粉末携带电荷的现象早已被发现,但由于静电力的复杂性,人们对它的理解尚不透彻。虽然目前还无法确定电荷通过何种方式进行转移,但通常认为电子是电荷转移的载体。接触起电是固体颗粒之间转移电荷的主要方式,当两个独立带电的固体颗粒接触后再分离,电荷从一个固体颗粒的表面传递到另一固体表面,该现象称为接触起电。如果颗粒分离后,分别带正电荷与负电荷则构成复杂的两极体系。当两个颗粒表面在接触的过程中表

面出现滑动、旋转、碰撞等而产生摩擦力而起电,则为摩擦起电。在药物生产过程中,单元操作很容易造成摩擦起电。当中性颗粒暴露于单电极离子环境中会被充电,带电电荷暴露于双离子环境中会放电,该现象称为电晕充电。通常运用电晕充电的方式使颗粒带一定量的目标电荷。

吸入粉雾剂(DPI)系指微粉化药物或与载体以胶囊、泡囊或多剂量贮存形式,采用特制的干粉吸入装置,由患者主动吸入雾化药物至肺部的制剂,

收稿日期: 2019-09-30

基金项目: 国家科技部重大专项(2017ZX09201002)

第一作者: 李志万 E-mail: niuhuanyinqiao@163.com

*通信作者: 何光杰,男,高级工程师,国务院政府特殊津贴专家。E-mail: hegj@tjpc.com.cn

亦称为干粉吸入剂。应用于粉雾剂的药物活性成分通常都是小粒径绝缘体,容易在制备与运输过程中携带电荷,增加药物之间以及药物-载体之间的黏附性,进而影响药物在肺部的沉积。因此了解粉雾剂中粘性粉末静电作用的影响因素是至关重要的,本文探讨了药物静电作用影响因素。本文还探讨了静电力对DPI药物含量均一性、递送剂量、原料药与载体的粘附/解吸附能力以及药物在呼吸道的沉积行为的影响。对静电力的认知与理解有助于DPI产品的安全性、质量以及临床有效性的提高。

1 药物静电作用影响因素

药物通常是绝缘体粉末,因此容易在粉末处理过程中带电。生产过程中粉末之间以及粉末与器壁之间的碰撞是无法避免的,因此造成静电荷的累积。粉末可以通过振动设备、高剪切混合与低剪切混合设备、干燥与运输过程摩擦起电。有效的除静电方法有:在操作设备中插入接地探头、运用放射性电离装置、对工作环境加湿以及使用防静电剂。

由于药物粉末的内在属性,很难预测药物在生产过程中究竟带了多少电荷。由于粉末内在属性与物理化学性质上的差异,不同的粉末的电性与带电量各异。起电与静电消除与药物粉末的表面电阻率、表面粗糙度、表面纯度、粒度大小、形貌和分子结构有关。静电力还受环境条件,如相对湿度与大气压、颗粒运动与碰撞以及摩擦力大小的影响。

1.1 逸出功

电荷转移是由于两个接触点的逸出功不同造成的。逸出功是颗粒表面的固有性质,它表示将固体表面边界层最弱的电子移动到真空环境所需要的最小能量,因此电荷应从低逸出功物质转移至高逸出功物质。当达到电荷平衡后,电荷转移结束。随后将这些物质分开,电荷在物质表面累积,最终使它们带有等量的相反电荷。

当两个带电电荷靠近时,根据它们的带电性,产生吸引力或排斥力。静电引力或排斥力的大小可用库仑力(F_{cl})表示^[1]。

$$F_{cl} = q_1 q_2 / 4\pi\epsilon_0 d^2$$

q_1 和 q_2 为两种颗粒的电荷量, ϵ 为相对介电常数, ϵ_0 为自由介电常数, $8.854 \times 10^{-12} \text{C}^2/\text{Nm}^2$, d 为两颗粒之间的距离

如果一个带电电荷接近不带电电荷,它们之间的静电力(F_c)可用公式表示。

$$F_c = q^2(1 - d/\sqrt{r^2 + d^2})/16\pi\epsilon d^2$$

q 为带电颗粒的电量; r 为相互作用粒子的半径; d 为两颗粒之间的距离

当两个不同逸出功的颗粒在真空条件下分离一小段距离时,电荷从逸出功低的颗粒传递至逸出功高的颗粒,直到二者的逸出功相等。二者之间的吸引力(F_w)可由公式计算。

$$F_w = \pi\epsilon r(\Delta U)^2/d$$

ΔU 为由不同的逸出功引起的势能差; r 为相互作用粒子半径

1.2 理化性质

在现有条件下很难研究单一理化性质对静电作用的影响,因为粉末的带电性通常是多个理化性质综合作用的结果,因此就较为重要的理化性质展开讨论。

1.2.1 表面电阻率 表面电阻率是指带电颗粒与其他界面接触时接受或失去电子的能力。表面电阻率高,静电荷消除速率慢,因此颗粒具有较高的静电效应。根据电阻率大小可以把物质分为3类:导体(电阻率小于 $10^{10} \Omega\text{m}$)、半导体(电阻率在 $10^{10} \sim 10^{13} \Omega\text{m}$)和绝缘体(电阻率大于 $10^{13} \Omega\text{m}$)。物质表面电阻率主要受环境相对湿度的影响,颗粒吸收水分后提供静电载体,影响材料的载电特性,因此物料电阻率通常随环境湿度的增加而降低。

1.2.2 粒度分布 两个绝缘体之间的电荷传递是与粒度相关的。对于不同粒度的物料,由于大颗粒的逸出功更低,因此电荷由大颗粒传递给小颗粒。一般情况下,混合粉末中小颗粒容易带负电荷,大颗粒容易带正电荷。粒度对静电的影响机理尚无定论,但从物理学角度分析为颗粒之间的碰撞使电子聚集在高能态的颗粒,随后电子由高能态颗粒转移至低能态颗粒。

当环境的相对湿度较低时,小颗粒的静电力要比范德华力大得多。因此小颗粒携带的静电力要远大于大颗粒,即静电力随粒度的增加而减小。例如在相同的流动状态下,甘露醇携带的静电荷随小颗粒质量分数的增加而增加^[2],同样在更早的一些研究中乳糖的静电荷也随粒度的减小而增加^[3]。这是因为颗粒粒度减小,单位质量的比表面积增加,从而小颗粒具有更高的表面静电荷比。但是需要指出的是粒度分布对静电的影响机理较为复杂。Gallo等^[4]认为逸出功的差异导致不同大小的颗粒带电量不同。不同粒度颗粒的表面特性(晶格、粗糙度、表面能和表面积)同样影响逸出功。与小颗粒相比,大颗粒表面更加粗糙、形状不规则、晶格排列不整齐、吸湿性更差。

1.2.3 晶习 晶习也称晶癖或晶体形貌,是指颗粒

的外在形态。颗粒的晶习是较难控制的。对于同一物料通过不同的生产工艺可能获得不同形貌的颗粒,然而使用同一工艺对相同物料处理,获得的颗粒形貌也有可能是不同的。晶习对粉末静电效应有很大影响。颗粒携带的电荷多少与形貌有关,球形颗粒与针状颗粒相比,带电量更少。Kaialy等^[5]测定具有不同晶体形貌但粒度分布(63~90 μm)相同的两批甘露醇的静电效应。其中球形甘露醇的静电(0.7 nC/g)远小于不规则形貌的甘露醇(3.7 nC/g)。

1.2.4 晶型 同一种化合物其晶格排列方式不同而形成的现象称为多晶型。大约1/3的药物都存在多晶型现象。晶型影响药物的带电特性。这是由于晶型不同,晶格排列、表面能、表面逸出功以及水分含量均存在差异,进而导致呈现不同的静电传递能力。但是诸多文献中针对结晶度对静电影响的想法不一。Carter等^[6]认为通过喷雾干燥获得的无定型乳糖与晶体乳糖相比携带更少的静电。而Kwok等^[7]的研究却表明无定型硫酸沙丁胺醇的静电力强于片状结晶物。

1.3 吸湿性

颗粒的吸水性取决于环境的相对湿度、物料的化学性质(亲水性或疏水性)与物理性质(如粉体比表面积)。物料吸水是一个其从环境吸收与释放水蒸气的动态平衡过程。如前所述水分影响颗粒表面电导率,因此颗粒的吸湿性与环境的相对湿度均对物料的静电特性有影响。相对湿度对静电力的影响非常复杂,取决于多个因素。许多研究证明在不考虑接触面积的情况下,静电随相对湿度的增加而降低。在高湿度的条件下,表面电阻率降低,静电迅速消散。建议在最优相对湿度条件下对气溶胶进行雾化,此时静电力与毛细管力达到平衡,使粒子之间的黏附力最小,提高DPI在肺部的有效沉积。

1.4 药物制备过程

1.4.1 研磨 研磨是降低药物粒度的重要单元操作。通常药物粒子的带电特性随机械能的增加而增加。经过研磨的颗粒通常带电量较高,带电量可由0.1 nC/g升高至100 nC/g,导致颗粒之间黏附力强,影响物料的流动性。机械研磨带电通常来源于颗粒之间、颗粒与器壁的碰撞与滑动。此外,研磨过程使颗粒粒度变小,因此研磨后的颗粒与未研磨相比细颗粒质量分数变多而容易带电。

1.4.2 喷雾干燥 喷雾干燥是将药物溶解于溶剂

中,并且将溶剂通过喷嘴喷出,在热气流的加热下蒸发获得细粉。一些研究评估了喷雾干燥产品的摩擦起电过程。喷雾干燥过程静电荷可从多个位置获得:喂料口、喷嘴以及干粉收集器。由于喷雾干燥过程中形成小液滴,并且迅速烘干,获得的颗粒静电较强。此外干燥前后颗粒的理化性质的差异,如晶型、粒度分布、多孔性和表面性质等,也会引起静电力的不同。

1.4.3 筛分 筛分是将药物颗粒依次通过由大孔径至小孔径由上至下罗列的筛网,以达到截留不同范围粒径颗粒的目的。筛分是粗略测定粒度分布的方法。对于药物-载体型DPI,载体颗粒通常过筛以获得63~90 μm或70~100 μm的颗粒。同时,在与载体混合之前,药物需要过筛去除聚集的大颗粒。Bechtold等^[8]的研究中表明过筛后的非诺特罗的静电力比未过筛的原料更强。用三油酸山梨坦对药物表面进行处理后可降低过筛后药物的静电力。

1.5 储存

随着放置时间的延长,粉末表面的静电逐渐消散。静电荷消除是一个复杂的过程,并且已应用许多检测方法进行了相关研究。静电消除所消耗的时间是一个重要的参数。如果药物静电消除速率慢,那么该药物就会具有更强的静电力。静电消除速率是指物质表面电荷迁移的速率。静电消除速率由许多因素决定,如带电材料的电导率、与其接触的物质材料的电导率以及环境相对湿度等。材料的电导率越低,静电消除时间就越长。当粉末与导体材料接触后其静电消除速率要快于绝缘体。

2 静电对吸入DPI的影响

2.1 药物、载体和接触面积

在雾化前,药物-载体吸入干粉的带电量和电荷正负与药物、载体、接触面以及药物-载体之间的相互作用有关。可吸入粒径的干粉(空气动力学直径小于5 μm)具有较大的比表面积,因此药物颗粒携带大量电荷。通常辅料的带电量低于药物。并且原辅料的电荷正负也不同。例如硫酸沙丁胺醇带负电,DPI常用载体如乳糖、葡萄糖和甘露醇通常带正电^[9]。载体的电荷量通常对DPI的雾化有较大的影响。Mackin等^[10]证明带电的乳糖载体和微粉化昔奈酸沙美特罗混合可降低沙美特罗的可吸入细粉分数(FPF)。

典型的DPI处方由药物与载体两个成分组成,构成了复杂的双极带电体系。Elajnaf等^[11]研究了

微粉化硫酸沙丁胺醇和异丙托溴铵与乳糖在混合过程中的摩擦起电过程。药物与乳糖的带电量在混合后出现了变化。当硫酸沙丁胺醇与不锈钢器壁接触时带大量的负电荷,当与聚合物容器接触时带正电荷。由于乳糖通常带正电,因此可以认为金属设备可以加强硫酸沙丁胺醇与乳糖的黏附力,而塑料吸入器则加剧雾化过程硫酸沙丁胺醇与乳糖的解聚。

2.2 吸入装置

由于DPI无需使用抛射剂即可实现肺部递送,因此受到了广泛的关注,目前DPI上市品种越来越多。DPI的雾化性能受到以下3个因素的影响:吸入装置、处方性质(药物与载体的理化性质决定)以及患者气流和吸入习惯。药物颗粒与载体的分离,或者药物与载体组成的干粉与吸入装置的分离,使颗粒表面带电。由于DPI系统的复杂性和干粉颗粒的非均相性,很难对静电对DPI雾化性能的影响进行透彻研究。但是可以确定的是高流阻的DPI装置(如Handihaler[®], Easyhaler[®]与Turbuhaler[®])比低流阻装置(如Totahaler[®]、Diskus[®]与Cyclohaler[®])携带的电荷多,这是因为干粉在高流阻装置中剪切力更强,从而摩擦起电。Byron等^[12]的研究表明运用Turbuhaler[®]对布地奈德进行雾化,产生较大的静电以至于能够影响药物沉积。

2.3 静电对DPI雾化性能的影响

2.3.1 混合与药物含量均一性

混合是一个耗能过程,它将多个成分的分散颗粒、轻微团聚物与重度团聚物再次分散以获得均匀的混合物。药物与载体的混合是制备DPI处方的关键步骤。干粉混合时发生聚集与解聚,对药物含量均一性产生影响。混合过程中颗粒之间和颗粒与器壁之间的摩擦起电也备受关注。粉末混合过程中,静电力逐渐累积导致粉末聚集,并且静电力的大小决定团聚物的数量。对粉末静电的适当控制可使混合效率达到最优。降低混合过程中的静电力,可以使颗粒之间的吸引力降低,团聚物减少。

可以将粉末混合过程分为随机混合与黏附混合。随机混合的对象是粒度相当的多元组分,对于该体系粉末的重力要大于颗粒之间的吸引力。黏性混合是指药物细粉与粗载体颗粒之间的混合,在混合过程中药物在载体表面黏附并难以分离。因此对于黏性混合,药物颗粒对载体吸附位点的吸引力要高于重力。载体表面的理化性质、处方与分散条件等决定载体的表面吸附位点的活性。

细药粉通过范德华力、毛细管力、静电力和机械力吸附于粗糙的载体表面。范德华力是药物与载体之间主要的相互作用力。但在制备过程中,药物与载体通常带电使黏附力增加,使药物难以从载体表面上脱离。最终混合粉末的性质由原料的理化性质与类型决定。Bennett等^[9]的研究表明混合之前将乳糖细粉($<10\ \mu\text{m}$)吸附于带电混合设备(不锈钢)的内表面,可减少药物与设备表面的相互作用,使药物之间的相互作用力变强。这种药物之间的相互作用使混合粉末构成非均相两极系统,并对混合后粉末携带电荷量产生影响。

粉雾剂的均匀性是制剂递送剂量一致性的重要因素。当细颗粒与粗颗粒混合时,药物之间的团聚力和药物-载体的吸附力形成竞争关系。对于药物细粉与粗载体的混合过程,吸附力占据主导。为了使药物均匀分布于载体中,药物与载体之间的吸附力应大于药物之间的团聚力。用团聚力与吸附力的比值(CAB)来表示两者之间的竞争关系。CAB对混合效果和最终DPI的雾化性能都有重要影响。均匀混合干粉的 $\text{CAB}<1$,即药物-载体的吸附力 $>$ 药物-药物的团聚力。相反,不均匀混合物的 $\text{CAB}>1$,即药物-载体的吸附力 $<$ 药物-药物的团聚力。

如果药物与载体带同种电荷(即同为正电荷或负电荷),吸附力降低,导致混合不均匀。因此携带相反电荷的药物与载体的吸附力更强,混合更为均匀并且药物含量均一性更好。Pu等^[13]将带有正电荷的乳糖与带有负电荷的硫酸沙丁胺醇混合,结果表明药物含量均一性得到改进。

原料药与载体的混合比例影响混合过程的摩擦起电行为。一些文献中报道了包含乳糖的双组分系统的静电行为。Elajnaf等^[11]将乳糖与硫酸沙丁胺醇混合,由于混合过程中乳糖吸附于混合器壁的内表面导致乳糖的静电荷降低。Rowley等^[14]的研究表明降低硫酸沙丁胺醇的比例,沙丁胺醇与乳糖混合物的静电增加。

药物生产对含量均一性有着严格的要求。静电力影响DPI产品的有效性和安全性。带电颗粒与其他颗粒之间存在吸引力与排斥力,导致粉末的聚集和解离,从而对混合后干粉的均一性产生影响。静电力使干粉不同区域的密度和流动性存在差异,导致递送剂量不一致。一些研究证明粉末带电量高,药物与载体的吸附力增强。Pu等^[13]运用不锈钢器壁和尼龙器壁分别对乳糖($90\sim 120\ \mu\text{m}$)-咖啡

因(40~90 μm)进行混合。实验结果表明,粉末的带电量越高,混合后粉末的均匀性越差。Kaialy等^[15]的研究表明增加载体甘露醇的电荷量,硫酸沙丁胺醇-甘露醇DPI处方的变异系数变大。以上两项研究均证明降低干粉的表面电荷有利于获得更均匀的混合物料。

2.3.2 雾化行为 对于药物-载体DPI系统,静电力对干粉的粘附、解离以及沉积有着显著影响。因此需要研究静态静电力(雾化前)与动态静电力(雾化过程)对DPI处方干粉以及雾化效率的影响。通常静电力大于重力,小于分散力。雾化前,DPI处方成分类型与处方的理化性质影响制剂的静电行为。

DPI干粉会在以下3个过程中摩擦起电: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高速撞击。DPI干粉的静电力会影响剂量一致性与雾化性能。吸入过程中粉末流化床通过吸入装置而摩擦起电。吸入气流越大干粉带电量越多。许多研究表明雾化压力与流速越高粉末的带电量越大。一些药物粉末通过湍动气流雾化使其静电力增加至少100倍。Staniforth等^[16]将带有0.63 nC/g电量的乳糖(500~700 μm)通过接地的铜制旋风分离器后电荷量增加至-470.0 nC/g。另一项研究^[17]运用Rotahaler对吸入级别粗乳糖进行雾化,结果表明随着吸入流速的增加雾化颗粒的静电荷增加。因为雾化带入的能量远高于混合,可以认为粉末混合后即雾化前干粉的带电量可以忽略不计。使用Aerolizer对不同带电量的甘露醇-硫酸沙丁胺醇粉末在60 L/min的流速下进行雾化,几乎对FPF无影响^[18]。Kaialy等^[19]使用Aerolizer在92 L/min流速下递送,结果表明不同带电量的筛分甘露醇对硫酸沙丁胺醇的雾化行为几乎没有影响。

药物-载体处方与单独的药物处方的带电行为不同。Easyhaler装载的乳糖-二丙酸倍氯米松雾化后,乳糖颗粒带正电,大部分的药物颗粒带负电^[20]。硫酸沙丁胺醇与乳糖载体通过Dryhaler和Rotahaler雾化,药物带负电^[21]。雾化时药物脱离载体的过程静电荷也会发生动态转移。气溶胶在雾化过程中容易形成双极带电体系。微粉化的药物对乳糖带电特性的影响较大,但该结论有待进一步验证。因为雾化过程中药物与载体携带的电荷相反也可能是由于细药物粉末在粗乳糖表面的位移造成的,并且也有研究表明雾化后药物脱离载体而失去电荷。

雾化过程颗粒的静电特性由多个因素决定,包括粉末的理化性质、吸入装置的类型与结构、药物

与载体类型、载药量、胶囊材料以及吸入速率。静电力使DPI干粉聚集,流动性变差,从而导致口咽处药物沉积增加,并且最终导致生物利用度下降,副作用增加。带电量高的粉末容易在吸入装置中沉积,这也是生物利用度降低的原因之一。Byron等^[22]发现雾化后的药物粉末与吸入装置的适配器携带相反的电荷。

2.4 静电对肺部沉积的影响

雾化颗粒的带电性影响药物在呼吸道中的沉淀特性,因此药物气溶胶带电量是处方优化的一个重要课题。气溶胶在呼吸系统内的沉降机理分为以下几种:惯性碰撞、截留、静电引力(带电颗粒)、沉积与布朗扩散。由静电引力而产生的药物沉降很少,几乎是总沉积量的10%以下。这是因为静电引力(库仑力)与颗粒距离的平方成反比。下呼吸道,特别是肺泡区域静电力对药物沉积的影响更强。因此DPI的处方设计中可以利用颗粒的静电荷改善雾化行为。一些研究发现带电量高的颗粒沉积在气道中的概率更大,因为他们的吸引力更强。

静电力分为如下两类:空间电荷与相电荷。空间电荷是指气流中相互排斥的电荷。空间电荷更容易出现在上呼吸道,但只是上呼吸道沉积量的一小部分,因为药物主要通过惯性碰撞而截留。制备过程中药物容易通过摩擦与接触带电。当这些电荷经过呼吸道内侧时(呼吸道内侧不带电但是为电导体),呼吸道内侧产生相反的相电荷。因为相电荷与颗粒所带电荷相反,因此呼吸道呈现的吸引力增加气溶胶在此区域的沉积。然而这种沉积方式在上呼吸道中也占有较小的比例。但相电荷对低密度颗粒在肺泡气道中的沉积较为重要。

3 结语

许多研究只对静电的影响因素进行逐个研究而没有综合考虑。因此需要建立一个方法在研究重要影响因素的同时考虑他们之间的相互作用。需要建立分离带正电颗粒与带负电颗粒的方法。目前缺少DPI设备中对静电的控制方法,即使运用摩擦的方式控制DPI干粉的电荷符号与电荷量的研究都未曾出现。目前仍没有在人体内研究静电对气溶胶颗粒雾化性能的影响。最后应在工业规模建立静电的检测方法。

颗粒之间与颗粒-器壁间的摩擦起电是粉雾剂较为常见的现象。静电现象是复杂的并且较难研究与把控。这是因为吸入干粉携带的电荷与粉末的理化性质、吸入装置的设计以及环境因素相关,

并且是许多因素综合作用的结果。因此粉末理化性质的微小变化或方法学的改变都将严重影响吸入干粉的静电行为。静电、处方与雾化变量之间的相互影响是普遍存在的。单元操作过程产生的静电荷使颗粒聚集并且给质量控制造成一系列问题。空间电荷与相电荷影响药物在呼吸道中的传递与沉积。因此对吸入干粉静电力的控制是改进粉雾剂品种质量的关键。虽然降低粉末的电荷量可以改善气溶胶的雾化性能,但是DPI雾化性能不只是静电荷作用的结果。因此还需要大量的工作研究粉雾剂药物与载体的静电特性。

参考文献

- [1] Seville J, Tüzün U, Clift R. Processing of particulate solids [M]. Dordrecht: Springer Netherlands, 1997.
- [2] Guardiola J, Rojo V, Ramos G. Influence of particle size, fluidization velocity and relative humidity on fluidized bed electrostatics [J]. J Electrostat, 1996, 37(1/2): 1-20.
- [3] Kaialy W, Alhalaweh A, Velaga S P, et al. Influence of lactose carrier particle size on the aerosol performance of budesonide from a dry powder inhaler [J]. Powder Technol, 2012, 227: 74-85.
- [4] Gallo C F, Lama W L. Electrostatic model for the correlation between the work function and the ionization energy of the metallic elements [J]. IEEE Trans Ind Applicat, 1974, IA-10(4): 496-500.
- [5] Kaialy W, Hussain T, Alhalaweh A, et al. Towards a more desirable dry powder inhaler formulation: large spray-dried mannitol microspheres outperform small microspheres [J]. Pharm Res, 2014, 31(1): 60-76.
- [6] Carter P A, Rowley G, Fletcher E J, et al. Measurement of electrostatic charge decay in pharmaceutical powders and polymer materials used in dry powder inhaler devices [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1998, 24(11): 1083-1088.
- [7] Kwok P, Chan H K. Solid forms and electrostatic properties of salbutamol sulfate [J]. Respir Drug Deliv, 2008, 3: 919-922.
- [8] Bechtold-Peters K, Rowley G, Nguyen H. Micronized or spray dried solid active ingredient (oxitropium or tiotropium salts which are soluble in water), and coating consisting of fatty acid, alcohol derivative, and poloxamer. U. S. [J]. Patent Application, 2005, 11/093, 491.
- [9] Bennett F S, Carter P A, Rowley G, et al. Modification of electrostatic charge on inhaled carrier lactose particles by addition of fine particles [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1999, 25(1): 99-103.
- [10] Mackin L A, Rowley G, Fletcher E J. An investigation of carrier particle type, electrostatic charge and relative humidity on in-vitro drug deposition from dry powder inhaler formulations [J]. Pharmacy and Pharmacology Communications, 1997, 3(12): 583-586.
- [11] Elajnaf A, Carter P, Rowley G. Electrostatic characterisation of inhaled powders: effect of contact surface and relative humidity [J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 29(5): 375-384.
- [12] Byron P R, Peart J, Staniforth J N. Aerosol electrostatics. I: Properties of fine powders before and after aerosolization by dry powder inhalers [J]. Pharm Res, 1997, 14(6): 698-705.
- [13] Pu Y, Mazumder M, Cooney C. Effects of electrostatic charging on pharmaceutical powder blending homogeneity [J]. J Pharm Sci, 2009, 98(7): 2412-2421.
- [14] Rowley G. Quantifying electrostatic interactions in pharmaceutical solid systems [J]. Int J Pharm, 2001, 227(1/2): 47-55.
- [15] Kaialy W, Nokhodchi A. Antisolvent crystallisation is a potential technique to prepare engineered lactose with promising aerosolisation properties: effect of saturation degree [J]. Int J Pharm, 2012, 437(1/2): 57-69.
- [16] Staniforth J N, Rees J E. Electrostatic charge interactions in ordered powder mixes [J]. J Pharm Pharmacol, 1982, 34(2): 69-76.
- [17] Chow K T, Zhu K W, Tan R B, et al. Investigation of electrostatic behavior of a lactose carrier for dry powder inhalers [J]. Pharm Res, 2008, 25(12): 2822-2834.
- [18] Adi H, Kwok P C, Crapper J, et al. Does electrostatic charge affect powder aerosolisation? [J]. J Pharm Sci, 2010, 99(5): 2455-2461.
- [19] Kaialy W, Martin G P, Ticehurst M D, et al. Characterisation and deposition studies of recrystallised lactose from binary mixtures of ethanol/butanol for improved drug delivery from dry powder inhalers [J]. AAPS J, 2011, 13(1): 30-43.
- [20] Palonen M, Murtomaa M. Measurement of electrostatic charge of a pharmaceutical aerosol by EPLI, IFC, and FS [J]. J Aerosol Med, 2003, 16: 216.
- [21] Zhu K W, Ng W K, Shen S C, et al. Design of a device for simultaneous particle size and electrostatic charge measurement of inhalation drugs [J]. Pharm Res, 2008, 25(11): 2488-2496.
- [22] Byron P R, Peart J, Staniforth J N. Aerosol electrostatics. I: Properties of fine powders before and after aerosolization by dry powder inhalers [J]. Pharm Res, 1997, 14(6): 698-705.