

· 综述 ·

喷雾干燥在中药粉体研究中的应用进展

戴胜云¹, 杨茂蕊², 李文静², 郑健¹, 徐冰^{2*}, 乔延江^{2*}

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629;

2. 北京中医药大学中药学院, 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室,
教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心, 北京 102488)

[摘要] 喷雾干燥技术历经100多年发展,技术愈加成熟、使用日益广泛,在中药领域的应用更为突出。喷雾干燥制备的中药粉体是中药配方颗粒的原料药,其粉体学性质对后续成型过程及产品质量有重要影响。配方颗粒作为一种新型饮片形式,已纳入中药饮片管理范畴,预示着更广阔的应用市场,关于中药粉体研究的重要性也已达成共识。基于此,笔者总结了喷雾干燥在中药粉体研究中的应用进展,包括影响喷雾干燥过程的因素,如料液性质、工艺参数和装备因素,以及计算流体力学和热力学模型在喷雾干燥过程模拟仿真中的应用。介绍了部分用于中药粉体改性的常用药用辅料,如采用麦芽糊精或微粉硅胶改善黏壁、提高收率,采用微晶纤维素提高可压性,采用聚维酮或羟丙甲纤维素提高粉体的稳定性等。此外,喷雾干燥技术也可作为微囊、固体分散体等中药新型给药系统的制备技术。梳理后笔者发现中药喷雾干燥技术的后续研究可从基于“药辅合一”共处理辅料的应用规律、喷雾干燥粉体“结构-性质”的关系、计算机模拟和设计的应用等方面开展,以进一步丰富该技术在中药粉体领域的应用。

[关键词] 喷雾干燥; 质量源于设计(QbD); 物性表征; 粉体改性; 药用辅料; 计算流体力学(CFD); 药辅合一

[中图分类号] R22;R94;R28;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0200-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211954

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211011.1312.001.html>

[网络出版日期] 2021-10-11 14:19

Spray Drying in Research of Traditional Chinese Medicine Powders: A Review

DAI Shengyun¹, YANG Maorui², LI Wenjing², ZHENG Jian¹, XU Bing^{2*}, QIAO Yanjiang^{2*}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China;

2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing Key Laboratory for
Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine,
Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and
New Drug Development, Ministry of Education, Beijing 102488, China)

[Abstract] After more than 100 years of development, spray drying technology has become more mature and widely used, and it is of great importance in the field of traditional Chinese medicine (TCM). TCM powders prepared by spray drying is the raw material of dispensing granules, and the powder properties have an important influence on subsequent molding process and product quality. As a new form of TCM, dispensing granules have been included in the management category of TCM decoction pieces, indicating a broader application market, and a consensus has also been reached on the importance of TCM powder research. Based on

[收稿日期] 2021-08-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074033); 中华中医药学会青年人才托举工程项目(2019-QNRC2-C11)

[第一作者] 戴胜云, 博士, 从事民族药质量评价研究, E-mail: daisy@nifdc.org.cn

[通信作者] * 徐冰, 副教授, 从事中药质量和先进工艺控制研究, Tel: 010-53912118, E-mail: xubing@bucm.edu.cn;

* 乔延江, 教授, 博士生导师, 从事中药信息学研究, Tel: 010-53912117, E-mail: yjqiao@263.net

this, the author summarized the application progress of spray drying in the study of TCM powders, including the factors affecting spray drying process, such as liquid properties, process parameters and equipment factors, as well as the application of computational fluid dynamics (CFD) and thermodynamic model in spray drying process simulation. Moreover, some commonly used pharmaceutical excipients for the modification of TCM powders were also introduced such as maltodextrin, microcrystalline cellulose and povidone. In addition, spray drying technology can also be used as a preparation technology for new drug delivery systems such as microcapsules and solid dispersions. Through the summary of this paper, the author suggests that the future research direction of spray drying of TCM can be carried out from the aspects of application rule of the coprocessing auxiliary materials based on the "unification of medicines and excipients", the "structure-property" relationship of spray-dried powders and the application of computer simulation and design, so as to further enrich the application of spray drying in the field of TCM powders.

[Keywords] spray drying; quality by design (QbD); physical characterization; powder modification; pharmaceutical excipients; computational fluid dynamics (CFD); unification of medicines and excipients

喷雾干燥最早提出于19世纪初期^[1],以瞬时干燥、适用范围广、可连续化操作等特点广泛用于医药和食品领域^[2-3]。在喷雾干燥过程中,液体经雾化作用形成雾滴,热空气(或氮气)与雾滴接触并使其瞬间干燥,干燥过程集浓缩、干燥、粉碎等步骤于一体,耗时短^[4-5],且制得粉体均匀^[6]。由于雾滴与热空气的接触时间短且蒸发过程中放热,物料的温度不超过高温空气湿球温度,因此不会影响物料内在质量,适于中药热敏性物质的干燥^[7]。

中药提取液成分复杂,部分中药提取液含较多糖类物质,溶液黏性大、喷雾干燥过程易发生黏壁,并且由于糖类中多羟基的存在,导致干燥粉末易吸湿^[8];喷雾干燥后的粉体粒子粒径较小、比表面积大,导致流动性较差^[9]。针对喷干粉体物理性质存在的这些问题,目前喷雾技术已经从单纯的干燥去除水分转为定向粒子设计^[10],即在质量源于设计(QbD)理念指导下,根据物料特性,通过添加辅料改变处方组成和优化喷雾干燥工艺参数,以实现获得满足需要的粉体性质的目标^[11]。随着粉体日渐成为一种常用的物料形式,尤其对于中药,如配方颗粒的原料为中药浸膏粉,中药浸膏粉通过喷雾干燥制备得到,因此喷雾干燥技术对制备得到的粉体有着至关重要的作用。基于此,笔者拟梳理影响喷雾干燥粉体性质的因素,包括料液性质、工艺参数、装备因素等方面;介绍描述喷雾干燥过程的机制模型,如计算流体力学(CFD)、热力学模型等;并总结近年来喷雾干燥技术在中药粉体制备和粉体改性中的应用,以期更好地促进该技术在中药生产过程中的应用。

1 中药喷雾干燥过程影响因素

喷雾干燥过程包括3个步骤,即雾化、干燥和分离。料液泵入雾化器中,雾化器将溶液分散成细小液滴,与高温的干燥介质接触后,溶剂挥发而干燥,成为粉末状、颗粒状、空心球状等形态的干燥制品,随后这些干燥制品被气流带入旋风分离器收集。喷雾干燥过程的影响因素包括料液性质、工艺参数和装备因素等,通过调控相关参数可实现粉体结构的修饰和改进^[12],进而影响粉体理化性质和产品性能。

1.1 料液性质

1.1.1 料液黏度 喷雾干燥技术以其高效的干燥效率,已经成为了中药生产中常用的干燥方法,尤其是在中药提取物的干燥中应用广泛,如中药配方颗粒的生产过程。但中药经提取、浓缩后得到的浓缩液中含糖类、胶类或黏液质较多时,会导致溶液黏度增大^[13-14],而高黏度液体会阻碍液体蒸发,影响喷雾干燥的效果。陈建文等^[15]发现黏度是雾化过程中液滴分散的阻力,当液体黏度较大时,大液滴不易被打碎,雾化效果降低。李佳璇等^[16]研究了66种中药水提液物理性质与雾滴粒径分布的关系,发现中药水提液的动力黏度是雾化过程中雾滴粒径变化的重要因素,并且可根据动力黏度推算雾滴的中位粒径。而料液浓度、相对密度等其他物理性质对雾滴粒径则无显著影响。

1.1.2 料液表面张力 在喷雾干燥过程中,雾化液滴表面张力与粉体形成过程密切相关,会影响粒径大小与形态^[17-18]。王维德^[19]发现与溶液黏度、密度等参数相比,表面张力直接影响传质面积,进而影响传质过程。宋勇等^[20]研究结果表明液体表面

张力较小时,分子间吸引力降低,容易被雾化成小液滴,并导致颗粒粒径细化。BREINLINGER等^[21]使用离散元法与CFD结合对颗粒形成过程进行模拟,发现溶液表面张力与黏度会影响粒子形态;当表面张力大于黏度时,液体表面受到收缩作用力,导致粒子间接触产生塑性变形,经重排后,粒子间连接紧密,产生致密的粒子结构。

1.1.3 料液浓度 提取液的料液浓度也是影响喷雾干燥制得粉体的收率、粒径和水分等的关键因素^[22-23]。对于中药提取液来说,浓度较大时,单位体积内固体含量多,粒子易聚集在一起,导致粒径增大,且粉体存在干燥不完全、水分超标的风险。料液浓度过低时,单位体积内固体含量较低,导致收率降低。孙静涛等^[24]对枸杞子浆进行喷雾干燥时发现,进料体积分数为25%可使集粉率最高,粉体水分含量最低;而进料体积分数<25%或>25%均会导致枸杞子浆干燥不完全,集粉率降低,粉体水分含量高且黏壁现象严重。

1.1.4 料液组成 料液组成成分及其比例可在一定程度上决定料液的理化性质^[25-26]。在中药提取物中,除有效成分外,尚存在一些无活性但可影响药物物理性质的伴生物质^[27],如淀粉、多糖、果胶等。伴生物质与有效成分协同参与喷雾干燥过程,可起到保护有效成分不受损失、改变颗粒结构等作用,体现中药“药辅合一”特点。如在部分中药醇提物中,大分子糖类的去除使小分子糖和有机酸的比例增多,导致醇提物黏壁现象相比水提物更为明显^[28]。在中药提取液中加入适当辅料进行喷雾干燥共处理,可改善粉体结构和性质。GOËLO等^[29]使用果胶、菊粉和黄原胶等多糖类物质作为包封材料,运用喷雾干燥法制备姜黄素微球,结果表明该载体系统可明显提高姜黄素的稳定性,其中菊粉制备的微球释放速率最高。MAHBOUBEH等^[30]在黑桑葚提取物中加入水溶性强的麦芽糊精较多时,麦芽糊精-黑桑葚复合粉体的水溶性增加,麦芽糊精可以在粉体表面形成一层膜,阻碍蒸发,加入比例过多则会导致产品的干燥不完全,因此需对麦芽糊精的加入比例控制在合适范围内。

1.2 工艺参数^[31-33]

1.2.1 进料速度 进料速度对喷雾干燥的收率会产生影响,当进料速度较大时,单位时间内进入干燥室的雾滴量增加,干燥空气并不能立即将液体干燥成固体,导致液体干燥不完全,粉体水分增加,收率降低^[34-35]。对于黏性较大物料,进料速度过慢时,

物料在进料管中沉淀黏结,导致物料浪费和干燥不均匀的问题,若物料沉积在雾化器内,会导致雾化器堵塞,使操作无法顺利进行。

1.2.2 雾化压力 在喷雾干燥生产中,按照雾化原理的不同可将雾化器分为气流式、压力式和离心式3种^[36]。中药提取液黏度较大,多使用气流式和离心式雾化器^[37]。以气流式雾化器为例来说明压力对喷雾干燥的影响,气流式雾化器是利用压缩空气(或水蒸气)高速从喷嘴喷出与另一通道输送的料液混合,利用空气(或水蒸气)与料液两相间相对速度不同产生摩擦力,把料液分散成雾滴^[38]。压缩空气压力对喷雾干燥效果的影响主要有两方面^[39],一方面是对收率的影响,如随着压力增大,喷雾角度减小,减少粉体黏壁几率,从而提高收率。另一方面是对粒径的影响,喷雾压力增大时,用以打碎雾滴的能量增加,可以雾化成更小的微滴,水分蒸发后粉体的粒径也小^[40]。王俊杰等^[41]研究不同雾化压力在不同雾化垂直距离下对粒径的影响时,发现同一垂直距离下,随着雾化压力的增加,雾滴粒径减小。FOCAROLI等^[42]采用响应面法得出了相似结论,即在雾化压力、料液浓度、给料速度3个影响粒径的因素中,雾化压力对粒径的影响最大,且雾化压力增大,粉体粒径减小。

1.2.3 进风温度和出风温度 喷雾干燥过程进风温度多控制在120~200℃,进风温度高低与输入能量大小有关,会影响喷雾干燥过程的效率和能耗^[43-45]。进风温度越高,蒸发能量则越大,不仅可使颗粒干燥充分、水分少,而且所得粉体黏结性较低、粒径分布均匀、收率高;反之粉体黏性增强,甚至出现聚集现象^[46],导致收率降低。但也有研究表明随着温度的增加,收率反而降低^[47],原因主要与物料的玻璃化转变温度(T_g)有关,当进风温度高于物料的 T_g 时,粉体变黏,导致干燥室黏壁较多,收率降低。此外,进风温度会影响粒子的形态,如进风温度高时,颗粒表面瞬间干燥,产生具有光滑坚硬表面的粒子,而较低的进风温度,粒子表面较潮湿,进入到干燥塔低温区域时内部产生收缩,导致产生皱缩颗粒^[39,48]。出风温度通常受进风温度的影响,增加进风温度可以使出风温度随之增加^[49]。由于排出气体与最终喷干粉体直接接触,为防止高温对粉体成分的影响,通常将出风温度控制在50~90℃。

1.3 装备因素 喷雾干燥装备参数如雾化器和干燥器的几何形状等也会影响干燥效果^[50]。李翔宇等^[51]模拟了不同的雾化器材质和气体进入干燥塔

方式对干燥效果的影响,结果表明旋流式干燥塔比直流式干燥塔的干燥效果好;且液滴的尺寸和分布受材料阻力系数的影响,据此可开发不同的喷头来控制雾滴尺寸。黄安涛^[52]以DC300型干燥塔为研究对象,通过干燥塔内的耦合流场研究,提出了塔体最小有效尺寸概念,优化了塔体结构,为干燥塔的合理设计提供了依据。喷雾干燥粉体的粒径较小,导致操作过程易产生跑粉现象,即粉体随气体排出,不易收集,造成收率降低。可根据粒径特点研发合适的收集器,常规的喷雾干燥旋风分离器收率在30%~50%,纳米喷雾干燥高压静电分离器收率则可达到90%以上^[53]。

2 中药喷雾干燥过程模拟模型

在实际操作中,由于喷雾干燥过程较为复杂且操作环境密闭,无法对该过程直接研究,因此对于喷雾干燥过程的研究目前多采用模型模拟的方法。该过程属于典型的气-固两相问题,国内外学者多使用CFD、热力学模型进行过程建模仿真和机制研究,除此之外,也有使用分子尺度粗粒化模型预测颗粒表面形貌的演变过程^[54]、采用群体粒数衡算模拟液滴粒度分布的变化规律^[55]、运用比能耗模型分析影响喷雾干燥能耗的因素^[56]等。

2.1 CFD CFD通过使用计算机求解流体流动过程中动量、能量及质量的方程组,近似模拟流场各个位置变化规律^[57]。CFD可用来模拟喷雾干燥行为、优化过程和装备参数^[58-59]。HUANG等^[60]使用CFD对旋转喷雾雾化场进行模拟,运用标准 κ - ϵ 模型、重正化群(RNG) κ - ϵ 模型、可实现 κ - ϵ 模型和雷诺应力模型4种不同模型进行测试比较,模拟了两相湍流流动,结果表明模拟气流速度、温度、气流分布和液滴轨迹等与实验结果一致,说明RNG κ - ϵ 模型的预测精度最高。吴中华等^[61]将气-粒两相理论与CFD相结合,建立了喷雾干燥室内气-粒两相湍流流动模型,模拟了脉动燃烧喷雾干燥过程(由脉动燃烧器产生高速脉冲气流将料液雾化成雾滴),得到了气流温湿度分布图和颗粒运动轨迹图。喷雾干燥过程中易发生物料的黏壁,通过模拟干燥塔内的气流分布情况,可以减少物料的黏壁现象。ALESSANDRO等^[62]选择不同规格麦芽糊精(DE12型和DE21型)为研究对象,根据颗粒位置随时间的变化,使用CFD模型确定了每个颗粒达到黏性温度的时间间隔和位置,识别出可能的黏性区域。研究发现黏结区域的大小取决于物料 T_g 及液体流速等操作条件。DE21型麦芽糊精具有较低的 T_g ,黏结性

较大,其黏结区域随液体流量的增加而增大。

2.2 热力学模型 喷雾干燥属于高耗能过程,且热力学机制复杂,采用模型模拟热力学参数的变化,可为过程节能提供参考。戴命和等^[63]根据质平衡原理、热平衡原理和牛顿定律推导了逆流喷雾干燥过程的一维双向静态热力学数学模型,使用MATLAB软件仿真分析后,发现增大空气量比、提高进风温度能取得更好效果。AGUIRRE-ALONSO等^[64]使用状态空间热力学模型研究氮气(N_2)-乙醇-水-固体三相间界面的作用关系,发现热泵- N_2 的添加相比传统喷雾干燥系统,可将热效率由30%提升到50%。

3 喷雾干燥在中药中的应用

3.1 制备中药粉体 近年来,喷雾干燥技术在中药复方和单味中药粉体制备中的应用均有报道,如秦艽配方颗粒^[65]、参蒲盆炎颗粒^[66]、温经止痛方^[67]等复方制剂中间体的制备,以及金盏菊花提取物^[68]、玫瑰茄提取物^[69]、菊芋提取物^[70]等单味中药或药用植物提取物粉体的制备。制备的中药粉体的性质与喷雾干燥过程参数密切相关,需综合考虑各类参数以制备得到满足目标的粉体。徐思宁等^[71]采用QbD建立了秦七风湿方喷雾干燥工艺设计空间,确定在进风温度140~150℃,料液质量浓度0.2~0.3 g·mL⁻¹的条件下,可制备具有良好水溶性和润湿性的粉体。

3.2 中药提取物的改性 在中药提取液中加入适宜辅料进行喷雾干燥共处理,对中药粉体结构和性质进行物理修饰,可产生具有良好粒径、粒形、颗粒孔隙,以及优良的流动性和可压性的粉体^[72-73]。如针对中药提取液喷雾干燥过程黏壁问题,肖兰英等^[74]利用响应面法优选喷雾干燥工艺条件,以料液密度1.10 g·mL⁻¹、进料速度20 r·min⁻¹、进风温度150℃、辅料(β -环糊精)占比17%的工艺制备了不黏壁、收率高的黄芪通便颗粒。表1总结了中药粉体改性示例^[75-78]。如在熟地黄提取液中添加麦芽糊精、微粉硅胶等,可降低粉体的黏性和吸湿性;在金银花提取物中添加麦芽糊精可改善水溶性等。

3.3 制备微囊 微囊是指利用天然或人工合成的高分子材料作为囊材,将固体或液体包裹在其中形成微型胶囊^[79]。针对易氧化、易挥发、吸湿性较强且不易保存的药物成分,使用淀粉、改性淀粉、阿拉伯胶、芦荟胶、壳聚糖等聚合物作为囊材包裹^[80],可提高药物稳定性,方便运输和储存。喷雾干燥制备微囊的主要方法包括液滴喷雾干燥和流化床喷雾

表1 喷雾干燥辅料在中药粉体改性中的应用示例

Table 1 Application examples of spray drying excipients in modification of traditional Chinese medicine powders

研究对象	辅料	辅料作用	参考文献
巴戟天、枸杞子、熟地黄提取物	麦芽糊精、微粉硅胶、微晶纤维素	抗黏、提高可压性、降低吸湿性	[75]
金银花提取物	麦芽糊精	增强水溶性	[76]
猕猴桃提取物	羧甲基纤维素钠、阿拉伯胶、海藻酸钠、麦芽糊精	助干剂、降低水分含量、改善黏壁	[77]
忍冬藤、甘草、大血藤等提取物	聚维酮、羟甲基淀粉钠	快速崩解、增加生物利用度	[78]

干燥。液滴喷雾干燥将囊心和囊材混合液分散成雾滴,遇热气流迅速蒸发干燥成微囊^[81],是微囊制备最常用的方法。FERREIRA等^[82]使用葛根淀粉与阿拉伯胶混合作为囊材保护物理稳定性不强的黑莓提取物,优化干燥条件后,以进风温度143℃和药辅比1:1.78得到高收率、水溶性较强、吸湿性低的微囊,提高了黑莓提取物的保存期。中药含有大量生物碱类、萜类和黄酮类物质时,会导致药物的苦味较强,患者较难接受,王俊杰等^[41]以复方双黄连为模型药物,采用Eudargit E100作为囊材,优化喷雾干燥工艺条件,结果制备的微囊的掩味效果良好,基本无苦味,且载药量较大,易于生产。此外,微囊类制剂可以定位靶细胞,延长药物释放而对正常组织无损害,常用于癌症的治疗。

3.4 制备无定形固体分散体 无定形固体分散体是指药物以无定形形态分散于固体载体中,产生单一、均相的分散体系^[83-84]。高度分散产生的无定形粉体相对于晶体药物而言,不受晶格的束缚,与溶剂的接触面积增加,可提高亲水性,改善药物的溶出性能^[85]。喷雾干燥是制备固体分散体的有效技术,可实现极快的溶剂蒸发,从而将含活性药物组分(API)的溶液快速蒸发转变为含API的固体颗粒,溶剂蒸发动力学有助于固体分散体的形成^[84]。某些中药活性成分具有溶解性、稳定性差的缺点,导致生物利用度较低,如作为天然食物着色剂的姜黄素具有低亲水性、pH和热不稳定性特点,限制其在富含水分的食品系统中的应用。喷雾干燥技术制备包含有不同聚合物和表面活性剂的姜黄素固体分散体,可提高姜黄素分散体的亲水性^[86-87],根据加入聚合物的不同(聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等)可不同程度降低分散体对pH和温度的敏感性^[88]。除姜黄素外,穿心莲内酯^[89]、葛根素^[90]、山楂叶总黄酮^[91]等中药有效成分或有效部位,均可通过制备固体分散体来提高生物利用度。

3.5 制备肺部吸入制剂 肺部吸入制剂中空气动力学直径在1~5 μm的粒子可有效沉积在肺部,进

而发挥作用^[92],但该范围内的粒子由于粒径较小,导致粒子间易黏结,流动性、分散性差。为解决这个问题,通常使用辅料与药物共同混合制备以改善药物粉体物理性能,不同制备方法会产生辅料包覆效果不同的粒子,喷雾干燥制备的粒子具有载药量高^[93]、流动性强、分散性好的特点,且辅料对药物的包覆作用优于简单混合。在肺部吸入制剂的制备中,目前使用喷雾干燥结合冷冻干燥技术较多,主要是保证药物成分不受损失同时粉体粒径能满足要求,制备过程是通过雾化器将溶液雾化成小液滴,经低温作用,液滴被冷冻,形成冻结颗粒,最后升华过程使冻结颗粒变为干燥颗粒,制得粒子具有粒径小、分布窄、流动性好的特点^[94]。目前胰岛素^[95-96]、返魂草素^[97]、穿山龙薯蓣皂苷^[98]等成分已被开发为吸入粉雾剂以治疗糖尿病、肺水肿等疾病。

4 总结及展望

本文综述了影响喷雾干燥效果的多种因素,包括料液性质、工艺参数和装备因素。介绍了CFD和热力学模型在喷雾干燥过程虚拟仿真中的应用。目前在QbD理念指导下,通过设计并优化工艺条件,可制备得到满足目标需求的复方和单味中药粉体。同时,进一步介绍了部分用于中药粉体改性的常用药用辅料,如采用麦芽糊精或微粉硅胶改善黏壁、提高收率,利用微晶纤维素提高可压性,运用聚维酮或羟丙甲纤维素增加制得粉体稳定性等。此外,喷雾干燥技术可作为微囊等中药新型给药系统的制剂技术。

针对中药喷雾干燥研究和应用现状,以下内容值得关注:①借鉴材料科学四面体(MST)^[99]方法分析喷雾干燥过程、粉体结构、粉体性质和目标产品性能之间相互作用关系,见图1,对喷雾干燥过程而言,产品性能(如粉体流动性、可压性、稳定性等)由粉体基本性质(如粒径分布、机械性质、静电性质等)决定,而粉体性质则是由粉体的材料结构(如核壳结构、多孔结构等)决定,“结构-性质”的关系是MST的核心^[12],而目前中药喷雾干燥研究多聚焦于

喷雾干燥过程对产品性能的影响,对于中药复杂成分体系的喷雾干燥过程如何影响中药粒子结构,进而影响粉体宏观性质,尚需深入研究。②为了克服中药粉体物性缺陷,在料液中添加辅料进行喷雾干燥共处理,以改变或改善粉体产品的性能,是中药喷雾干燥研究的热点,如何根据中药提取液组成和性质筛选适宜的辅料和用量尚需进一步总结规律,为中药粉体定向设计提供指导。③采用CFD等计算机模拟和仿真方法研究过程机制,促进喷雾干燥装备设计改进、能源的循环利用等,以降低能耗和提高生产效率。

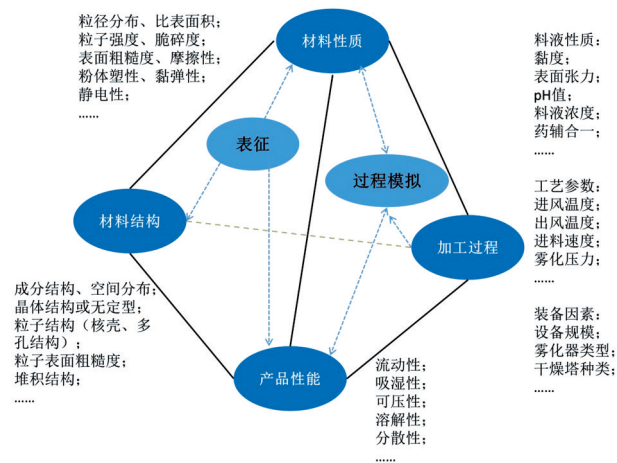


图1 喷雾干燥过程影响因素的材料科学四面体分析

Fig. 1 Analysis of factors affecting spray drying process based on tetrahedron analysis in material science

[参考文献]

[1] 周铁桩,王磊,黄帅,等. 喷雾干燥技术研究进展和展望[J]. 辽宁化工,2019,48(9):907-910.
[2] 陈光宇,瞿昊宇,何群,等. 五汁饮干浸膏粉喷雾干燥工艺的优化[J]. 中成药,2020,42(11):3004-3007.
[3] 唐婷范,黄芳丽,梁杰婷,等. 葛根素微胶囊的制备及其性质研究[J]. 食品工业科技,2021,42(8):179-185.
[4] 耿焰,陶建生. 喷雾干燥技术及其在中药制药中的应用[J]. 中成药,2004,26(1):66-68.
[5] 姚淑娟,刘落宪. 论喷雾干燥技术在中药生产中的优势[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(15):192-193.
[6] 郑婧,张贵君. 喷雾干燥技术在制药工艺中应用的研究进展[C]//中国商品学会. 第四届中国中药商品学术大会暨中药鉴定学科教学改革与教材建设研讨会论文集:2015年卷. 北京:出版者不详,2015:318-321.
[7] 蔡薇,韩静,李智. 喷雾干燥技术在中药领域中的应

用及进展[J]. 沈阳药科大学学报,2006,23(9):613-616.
[8] 张芳,韩丽,张定堃,等. 乳糖微粉研磨改性降低白芷提取物吸湿性的工艺筛选及机制探究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(3):6-9.
[9] SALAMA A H. Spray drying as an advantageous strategy for enhancing pharmaceuticals bioavailability [J]. Drug Deliv Transl Res,2020,10(1):1-12.
[10] WU Z X, WALDRON K, ZHANG X C, et al. Spray-drying water-based assembly of hierarchical and ordered mesoporous silica microparticles with enhanced pore accessibility for efficient bio-adsorption [J]. J Colloid Interface Sci,2019,556:529-540.
[11] 徐冰,史新元,吴志生,等. 论中药质量源于设计[J]. 中国中药杂志,2017,42(6):1015-1024.
[12] EVANS R C, BOCHMANN E S, KYEREMATENG S O, et al. Holistic QbD approach for hot-melt extrusion process design space evaluation: Linking materials science, experimentation and process modeling [J]. Eur J Pharm Biopharm,2019,141:149-160.
[13] 陈学志,廖传华,王宗濂. 高黏度物料喷雾干燥的实践与分析[J]. 干燥技术与设备,2011,9(4):204-209.
[14] MURTAZA Q, STOKES J, ARDHAOU M. Experimental analysis of spray dryer used in hydroxyapatite thermal spray powder [J]. J Therm Spray Technol,2012,21(5):963-974.
[15] 陈建文,张志伟,王长周,等. 液体黏度和表面张力对雾化颗粒粒径的影响[J]. 东北大学学报:自然科学版,2010,31(7):1023-1025.
[16] 李佳璇,赵立杰,冯怡,等. 中药水提液物理特性对双流体雾化器雾化效果的影响[J]. 上海中医药大学学报,2019,33(4):89-95.
[17] FANG Z X, BHANDARI B. Comparing the efficiency of protein and maltodextrin on spray drying of bayberry juice [J]. Int Food Res J, 2012, 48(2):478-483.
[18] KAWAKAMI K, SUMITANI C, YOSHIHASHI Y, et al. Investigation of the dynamic process during spray-drying to improve aerodynamic performance of inhalation particles [J]. Int J Pharm, 2010, 390(2):250-259.
[19] 王维德. 表面张力对传质过程的影响[J]. 化学工程,2004,32(2):14-18.
[20] 宋勇,夏侯炳,宋淑然,等. 液体张力对风场中雾滴特性影响的试验研究[J]. 农机化研究,2020,42(10):130-137.
[21] BREINLINGER T, HASHIBON A, KRAFT T. Simulation of the influence of surface tension on

- granule morphology during spray drying using a simple capillary force model [J]. Powder Technol, 2015, 283: 1-8.
- [22] CURTIS W P, ERIC B, BRIAN F, et al. The effect of feed solids concentration and inlet temperature on the flavor of spray dried whey protein concentrate [J]. J Food Sci, 2014, 79(1): C19-C24.
- [23] POROWSKA A, DOSTA M, HEINRICH S, et al. Influence of feed composition and drying parameters on the surface composition of a spray-dried multicomponent particle [J]. Dry Technol, 2015, 33 (15/16): 1911-1919.
- [24] 孙静涛, 刘文玉, 史学伟, 等. 枸杞粉喷雾干燥工艺优化研究[J]. 中国调味品, 2020, 45(6): 69-73.
- [25] KALUŠEVIĆ A M, LEVIĆ S M, ČALIJA B R, et al. Effects of different carrier materials on physicochemical properties of microencapsulated grape skin extract [J]. J Food Sci Tech, 2017, 54(11): 3411-3420.
- [26] FARÍAS-CERVANTES Y, SALINAS-MORENO Y, CHÁVEZ-RODRÍGUEZ, et al. Stickiness and agglomeration of blackberry and raspberry spray dried juices using agave fructans and maltodextrin as carrier agents [J]. Czech J Food Sci, 2020, 38(4): 229-236.
- [27] 唐志书. 伴生物质对三七总皂苷生物药剂学特性影响的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [28] 施晓虹, 杨日昭, 赵立杰, 等. 醇沉处理前后中药水提液理化性质的变化及其与喷雾干燥黏壁的关系[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 846-853.
- [29] GOËLO V, CHAUMUN M, GONCALVES A, et al. Polysaccharide-based delivery systems for curcumin and turmeric powder encapsulation using a spray-drying process [J]. Powder Technol, 2020, 370: 137-146.
- [30] MAHBOUBEH F, ZAHRA E D, AHMAD K A, et al. Effect of spray drying conditions and feed composition on the physical properties of black mulberry juice powder [J]. Food Bioprod Process, 2012, 90 (4): 667-675.
- [31] CHAHAL H K, MATTHEWS S, JONES M I. Effect of process conditions on spray dried calcium carbonate powders for thermal spraying [J]. Ceram Int, 2020, 47 (1): 351-360.
- [32] AHMAD Z, AHAMD B A, LUIS P, et al. Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches [J]. Eur J Pharm Sci, 2019, 127: 300-318.
- [33] 唐正馨, 李婉婷, 曹君杰, 等. 颗粒粒径对中药二元混
合粉体密度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 113-120.
- [34] LUCA B, DENIS P, CATHERINE L, et al. A statistical approach to optimize the spray drying of starch particles: Application to dry powder coating [J]. AAPS PharmSciTech, 2010, 11 (3): 1257-1267.
- [35] HIMMETAGAOGLU A B, BERKTAS S, CAM M, et al. Optimization of spray drying process in microencapsulated cream powder production [J]. J Dairy Res, 2020, 87(3): 375-378.
- [36] JONATHAN J O, EVE-ANNE N, JAMES A O, et al. Atomisation technologies used in spray drying in the dairy industry: A review [J]. J Food Eng, 2019, 243: 57-69.
- [37] 邵杰, 张爱丽, 施静, 等. 木贼配方颗粒喷雾干燥工艺优化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 19-22.
- [38] 胡洪, 黄虎, 狄留庆. 中药喷雾干燥技术的分析与研究进展 [J]. 干燥技术与设备, 2009, 7(5): 199-206.
- [39] TONON R V, BRABET C, HUBINGER M D. Influence of process conditions on the physicochemical properties of açai (*Euterpe oleraceae* Mart.) powder produced by spray drying [J]. J Food Eng, 2008, 88 (3): 411-418.
- [40] DHRITIMAN S, SAROJ K N, DEEP N Y. Optimization of spray drying process parameters for production of groundnut milk powder [J]. Powder Technol, 2019, 355: 417-424.
- [41] 王俊杰, 冯怡, 徐德生. 中药复方掩味技术初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1285-1288.
- [42] FOCAROLI S, MAH P T, HASTEDT J E, et al. A design of experiment (DoE) approach to optimise spray drying process conditions for the production of trehalose/leucine formulations with application in pulmonary delivery [J]. Int J Pharm, 2019, 562: 228-240.
- [43] POONAM M, SANJAY M, CHARU L M. Effect of maltodextrin concentration and inlet temperature during spray drying on physicochemical and antioxidant properties of amla (*Emblica officinalis*) juice powder [J]. Food Bioprod Process, 2014, 92(3): 252-258.
- [44] JACKLINE A O, BORIS K, LILIANA B, et al. Influence of inlet drying air temperature and milk flow rate on the physical, optical and thermal properties of spray-dried camel milk powders [J]. Food Bioprocess Technol, 2019, 12(5): 751-768.
- [45] LEE K C, YOON Y S, LI F Z, et al. Effects of inlet air temperature and concentration of carrier agents on

- physicochemical properties, sensory evaluation of spray-dried mandarin (*Citrus unshiu*) beverage powder [J]. *Appl Biol Chem*, 2017, 60(1):33-40.
- [46] CORTÉS-ROJAS D F, SOUZA C R F, OLIVEIRA W P. Optimization of spray drying conditions for production of *Bidens pilosa* L. dried extract[J]. *Chem Eng Res Des*, 2015, 93:366-376.
- [47] SPYRIDON E P, CHRYSYSAVGI G, CONSTANTINA T. Spray drying of raisin juice concentrate [J]. *Dry Technol*, 2006, 24(2):173-180.
- [48] 李翔宇. 喷雾过程及干燥进风方式的数值模拟研究[D]. 大连:大连理工大学, 2019.
- [49] SEABRA P F C, ROSINELSON D S P. Optimization of spray drying process parameters for tucupi powder using response surface methodology [J]. *J Food Sci Technol*, 2017, 54(11):3459-3472.
- [50] SINGH A, MOOTER G V D. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 100:27-50.
- [51] 李翔宇, 杜健军, 樊江莉, 等. 不同进风方式喷雾干燥过程的CFD模拟研究[J]. *现代化工*, 2020, 40(1):202-206.
- [52] 黄安涛. 喷雾干燥中耦合流场的数值模拟及塔体性能参数的分析[D]. 长沙:中南大学, 2007.
- [53] 陈娟, 杨志强, 张坤, 等. 纳米喷雾干燥技术的特点及其在药物制剂领域中的应用[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(5):519-524.
- [54] 尚良超, 陈晓东, 肖杰. 喷雾干燥颗粒表面形貌形成过程粗粒化模拟[J]. *化工学报*, 2019, 70(6):2153-2163, 2409.
- [55] 吕凤, 张扬, 马才云, 等. 甘露醇喷雾干燥过程中液滴粒度分布变化的群体粒数衡算模拟和实验研究[J]. *化工进展*, 2019, 38(2):772-778.
- [56] 金熹, 杨海东, 李洪丞, 等. 喷雾干燥比能耗模型仿真与参数分析[J]. *计算机仿真*, 2019, 36(1):243-249.
- [57] 张伟, 任广跃, 段续, 等. CFD在食品干燥过程及其干燥设备设计中的应用[J]. *干燥技术与设备*, 2013, 11(6):31-35.
- [58] LANGRISH T A G, HARRINGTON J, HUANG X, et al. Using CFD simulations to guide the development of a new spray dryer design [J]. *Processes*, 2020, 8(8):932.
- [59] JUBAER H, AFSHAR S, MEJEAN S, et al. Computationally inexpensive simulation of agglomeration in spray drying while preserving structure related information using CFD [J]. *Powder Technol*, 2020, 372:372-393.
- [60] HUANG L X, PASSOS M L, KUMAR K, et al. Simulation of a spray dryer fitted with a rotary disk atomizer using a three-dimensional computational fluid dynamic model [J]. *Dry Technol*, 2004, 22(6):1489-1515.
- [61] 吴中华, 刘相东. 喷雾干燥过程的CFD模型[J]. *中国农业大学学报*, 2002, 7(2):41-46.
- [62] ALESSANDRO G, CHRISTELLE T, DENIS F, et al. CFD modeling and simulation of maltodextrin solutions spray drying to control stickiness [J]. *Food Bioprocess Technol*, 2010, 3(6):946-955.
- [63] 戴命和, 孙宁, 黄金标. 喷雾干燥过程的热力学建模及仿真[J]. *桂林电子工业学院学报*, 2001, 21(4):47-50.
- [64] AGUIRRE-ALONSO R O, HUESCA-OSORIO C A, SALGADO-CERVANTES M A, et al. State-space thermodynamic modeling of vanilla ethanolic extract spray drying with heat pump and N₂ [J]. *J Food Eng*, 2019, 243:70-81.
- [65] 郭超, 焦淑珍, 徐超, 等. 秦艽配方颗粒制备过程中标准汤剂与其不同方法干燥品质量相关性分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(24):118-123.
- [66] 王星星, 张艳军, 朱秀辉, 等. 基于质量源于设计理念优化参蒲益炎颗粒喷雾干燥工艺[J]. *中草药*, 2019, 50(6):1334-1340.
- [67] 朱宇超, 程建明, 颜媛媛, 等. 基于混料设计的温经止痛方提取液喷雾干燥工艺研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(1):98-105.
- [68] 王雪竹, 王文静, 纵伟, 等. 金盏菊花提取物粉喷雾干燥工艺条件研究[J]. *中南药学*, 2018, 16(2):183-186.
- [69] DIEGO A, FRANCO V, JAIME J G, et al. Physical and functional properties of roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) extract spray-dried with maltodextrin-gum arabic mixtures [J]. *J Food Process Pres*, 2019, 43(9):e14065.
- [70] ZHU Z Z, WU M L, CAI J, et al. Optimization of spray-drying process of jerusalem artichoke extract for inulin production [J]. *Molecules*, 2019, 24(9):1674.
- [71] 徐思宁, 唐志书, 刘红波, 等. 基于QbD理念建立秦七风湿方提取液喷雾干燥工艺及其浸膏粉理化性质[J]. *中成药*, 2021, 43(1):168-173.
- [72] RATHOD P, MORI D, PARMAR R, et al. Co-processing of cefuroxime axetil by spray drying technique for improving compressibility and flow property [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(5):767-774.
- [73] FRANC A, VETCHÝ D, VODÁČKOVÁ P, et al. Co-processed excipients for direct compression of tablets

- [J]. Czech Slov Farm, 2019, 67(5/6):175-181.
- [74] 肖兰英,刘洋,刘盼盼,等. 基于响应面分析法优化黄芪通便颗粒喷雾干燥工艺[J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(1):65-69.
- [75] 施之琪,陈桂生,付建武,等. 改善中药提取液喷雾干燥时黏壁的方法以及辅料组合物:中国, CN106581685A[P]. 2020-04-07.
- [76] 贾东升,温春秀,谢晓亮,等. 澄清型金银花固体饮料及其制备方法:中国, CN106071622B[P]. 2020-03-20.
- [77] 周亚军,程森耀,张苏苏,等. 一种软枣猕猴桃果粉喷雾干燥的制备方法:中国, CN106072111A[P]. 2019-12-24.
- [78] 苏军峰. 一种妇炎舒片剂及其制备方法:中国, CN106692089A[P]. 2017-05-24.
- [79] 刘斌斌,简晖,田佳明,等. 中药矫味与掩味技术的研究进展及问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16):229-234.
- [80] LUCAS J, RALAIVAO M, ESTEVINHO B N, et al. A new approach for the microencapsulation of curcumin by a spray drying method, in order to value food products[J]. Powder Technol, 2020, 362:428-435.
- [81] 舒予,李小芳,刘玲,等. 五味子多糖微囊的制备及其体外释药特性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5):27-31.
- [82] FERREIRA N G, GABRIEL P M L, FARAYDE M, et al. Microencapsulation of blackberry pulp with arrowroot starch and gum arabic mixture by spray drying[J]. J Microencapsul, 2018, 35(5):482-493.
- [83] 李思佳,王森怡,李凌晖,等. 基于聚合物无定形固体分散体技术的难溶性药物口服固体制剂开发[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(3):169-176.
- [84] 侯天凌,张琦,刘丽花,等. 聚维酮联用轻质碳酸钙用于槲皮素固体分散体的制备及评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10):17-21.
- [85] PAUDEL A, WORKU Z A, MEEUS J, et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations[J]. Int J Pharm, 2013, 453(1):253-284.
- [86] AVINASH B G, HARISH S K, SHARADCHANDRA D J, et al. Enhanced solubility and dissolution of curcumin by a hydrophilic polymer solid dispersion and its insilico molecular modeling studies[J]. J Drug Deliv Sci Tec, 2015, 29:226-237.
- [87] LI B, KONECKE S, LINDSAY A W, et al. Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices [J]. Carbohydr Polym, 2013, 98(1):1108-1116.
- [88] LEIMANN V F, GONCALVES O H, SORITA G D, et al. Heat and pH stable curcumin-based hydrophilic colorants obtained by the solid dispersion technology assisted by spray-drying[J]. Chem Eng Sci, 2019, 205:248-258.
- [89] 欧丽泉,曾庆云,赵国巍,等. 不同载体材料、制备方法对穿心莲内酯固体分散体稳定性的影响[J]. 中成药, 2020, 42(12):3117-3122.
- [90] 雷华平,张珂榕,汪杰,等. 葛根素固体分散体制备方法的比较[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(3):354-357.
- [91] 张锴,王珂,徐英楠,等. 基于固体分散技术的山楂叶总黄酮缓释胶囊的研制及释药机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3):378-384.
- [92] PARDESHI S, PATIL P, RAJPUT R, et al. Preparation and characterization of sustained release pirfenidone loaded microparticles for pulmonary drug delivery: Spray drying approach[J]. Dry Technol, 2020, 39(3):337-347.
- [93] 梁铮林,王秀花,倪睿,等. 布地奈德缓释干粉吸入剂的制备及乳糖用量的影响[J]. 药学学报, 2015, 50(9):1180-1185.
- [94] 王珏,朱壮志,张晓红. 喷雾冷冻干燥技术及其在吸入制剂中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8):1083-1090.
- [95] 游好,赵春红,赵敏,等. 胰岛素吸入粉雾剂的制备及其体外沉积性质[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(4):243-248.
- [96] 何光杰,李宏,李静,等. 吸入胰岛素粉雾剂 Afrezza: 新型抗糖尿病药[J]. 药物评价研究, 2016, 39(5):899-908.
- [97] 何艳. 返魂草素吸入粉雾剂的研究[D]. 大连:大连医科大学, 2013.
- [98] 巨红叶,杨宁梅,焦莹,等. 基于响应面优化的穿山龙薯蓣皂苷吸入粉雾剂的制备工艺研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11):5176-5181.
- [99] SUN C C. Materials science tetrahedron-a useful tool for pharmaceutical research and development [J]. J Pharm Sci, 2009, 98(5):1671-1687.

[责任编辑 刘德文]