

## 基于水动力学尺寸调控中药多组分喷干粉的表面组成：以多糖和蛋白二元体系为例

韩星星<sup>1,2</sup>, 孟治平<sup>1,2</sup>, 陈轩宇<sup>1,2</sup>, 邓小敏<sup>1,2</sup>, 梁银妹<sup>1,2</sup>, 马欣艾<sup>1,2</sup>, 谢建君<sup>1,2</sup>, 付廷明<sup>1,2\*</sup>

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省植物药深加工工程研究中心, 江苏 南京 210023

**摘要:** 目的 探讨水动力学尺寸(水合粒径)与中药多组分喷干粉表面成分分布的关系, 以实现表面组分径向有序分布的调控。方法 选取具有特定相对分子质量的溶菌酶与葡聚糖代替中药提取液中含量丰富的蛋白和多糖2种高分子物质, 制备不同含量混合物溶液。采用激光光散射法测定其溶液状态下的水合粒径; 喷雾干燥后采用X射线光电子能谱测定喷干粉表面元素, 并将两者进行相关性分析。继而调节溶液环境, 观察水合粒径与表面元素变化情况。最后测定粉体稳定性、吸湿性及含水量等性质。结果 溶液环境导致物质粒径发生变化, 其中溶菌酶的水动力学尺寸随溶液离子强度或pH值的增加而增加, 葡聚糖的水动力学尺寸随溶液离子强度或pH值的增加而减小。X射线光电子能谱分析表明混合物喷干粉表面均存在蛋白表面富集现象, 其中高离子强度或高pH值下喷干粉的蛋白表面富集程度更高, 这与高离子强度或高pH值时溶菌酶水合粒径尺寸增加的趋势是一致的。颗粒性能测试实验表明对于以水为溶剂的葡聚糖-溶菌酶二元喷干粉, 溶菌酶的加入使得混合物的吸湿性降低、稳定性提高, 另外提高溶液离子强度或者pH值则使喷干粉稳定性进一步提高。结论 水动力学尺寸是影响蛋白富集于喷干粉表面的主要因素, 且由于低吸湿性蛋白在喷干粉表面的富集, 导致混合物吸湿性降低, 有效提高其物理稳定性。

**关键词:** 水动力学尺寸; 喷雾干燥; 表面组分; 粉体性质; 多糖; 蛋白; 溶菌酶; 葡聚糖; X射线光电子能谱

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)04-0962-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.008

## Controlling surface composition of multi-component spray-dried powder of traditional Chinese medicine based on hydrodynamic size: Taking binary system of polysaccharide and protein as an example

HAN Xing-xing<sup>1,2</sup>, MENG Zhi-ping<sup>1,2</sup>, CHEN Xuan-yu<sup>1,2</sup>, DENG Xiao-min<sup>1,2</sup>, LIANG Yin-mei<sup>1,2</sup>, MA Xin-ai<sup>1,2</sup>, XIE Jian-jun<sup>1,2</sup>, FU Ting-ming<sup>1,2</sup>

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Provincial Botanical Medicine Refinement Engineering Research Center, Nanjing 210023, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship between the hydrodynamic size (hydrated particle size) and the surface composition distribution of the multi-component spray-dried powder of traditional Chinese medicine, in order to realize the regulation of the radial orderly distribution of the surface components. **Methods** The lysozyme and dextran with specific molecular weight was selected to replace the two high molecular substances of protein and polysaccharide which were rich in Chinese medicine extract to prepare different mixtures. The laser light scattering method was used to determine the hydrated particle size in the solution state. After spray drying, X-ray photoelectron spectroscopy was used to determine the surface elements of the sprayed powder, and the correlation between them was analyzed. Then the solution environment was adjusted to observe the changes in hydrated particle size and surface elements. Finally, the properties of powder stability, hygroscopicity, and water content were measured. **Results** Different solution environments could cause changes in the particle size of the materials, in which the hydrodynamic size of

收稿日期: 2020-09-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81873013)

作者简介: 韩星星(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。Tel: 18851002868 E-mail: hxx0307@163.com

\*通信作者: 付廷明, 男, 硕士生导师, 副教授, 研究方向为药物颗粒与吸入给药技术。E-mail: futm@njucm.edu.cn

lysozyme increased with the increase of ionic strength or pH value in the solution, while the hydrodynamic size of dextran decreased with the increase of ionic strength or pH value in the solution. X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) analysis showed that there was protein enrichment on the surface of the powder, and the protein enrichment degree was higher at high ionic strength or high pH value, which was consistent with the increasing trend of lysozyme hydrated particle size at high ionic strength or high pH value. The particle performance test showed that for the dextran-lysozyme binary spray-dried powder with water as the solvent, the addition of lysozyme decreased the hygroscopicity and improved the stability of the mixture. Furthermore, the stability of the spray-dried powder was further improved by increasing the ionic strength or pH of the solution. **Conclusion** The hydrodynamic size is the main factor affecting the concentration of protein on the surface of the sprayed powder. Due to the enrichment of low-hygroscopic protein on the surface of the spray-dried powder, the hygroscopicity of the mixture is reduced and the physical stability is improved.

**Key words:** hydrodynamic size; spray drying; surface component; powder properties; polysaccharide; protein; lysozyme; dextran; X-ray photoelectron spectroscopy

喷雾干燥是将溶液、悬浮液或乳液雾化,再通入高温气体介质蒸发溶剂,使其一步转化为干粉的过程<sup>[1]</sup>。与其他干燥方式相比,喷雾干燥时间短,适用于热敏性物质,所得粉末均一性好<sup>[2-3]</sup>,对原料液的要求范围宽<sup>[4]</sup>,已成为中药制药行业中不可或缺的单元操作,是提取液常用的固液分离与制粒手段<sup>[5]</sup>。但经喷雾干燥制得的中药提取物粉末常常伴有吸湿性强、流动性差、黏结性大等缺点<sup>[6-9]</sup>,将给喷雾干燥过程本身以及后续的包装、混合、制粒等工序带来较大困难<sup>[10-11]</sup>。中药提取液组分复杂,除了含有多种脂溶性以及水溶性小分子活性组分外,还含有多糖、蛋白、果胶以及鞣质等大分子伴生物质<sup>[12]</sup>。前研究已经表明,上述4种高分子物质中,多糖的吸湿性最强而蛋白的吸湿性最差,因此通过控制喷干工艺与条件实现蛋白类成分在喷干粉表面的富集,预期能达到改善吸湿性、流动性以及防止结块等目的。遗憾的是,目前中药提取液各组分在喷雾干燥过程中的迁移规律尚不清楚,也无法实现对物质喷干过程的调控。

随着喷雾干燥技术的应用越来越广泛,其研究也不再仅仅停留于料液及工艺参数这种只关注起点和终点参数的阶段<sup>[13-15]</sup>,更多实验尝试探究物质在喷雾干燥过程中的粒子变化情况以及颗粒组成各向异性的竞争因素等微观方面。Mezhericher等<sup>[16]</sup>认为喷雾干燥过程主要分为3个步骤:(1)液滴初始加热阶段;(2)液滴蒸发阶段,温度恒定,液滴直径收缩,质量降低;(3)液滴尺寸减小,温度上升,外径不变,形成固体外壳。Boel等<sup>[17]</sup>认为喷雾干燥时首先是溶剂的蒸发,溶剂分子从中心向表面迁移,随后表面溶质浓度增加导致溶质从表面向内部迁移,外壳形成,干燥速率降低,液滴内外压差对最终颗粒形态有决定性影响。根据粒子形成过程的研

究,控制喷干粉表面组成异质性的影响因素成为一个令人感兴趣的热点。Chen等<sup>[18]</sup>选取模型药物及模型聚合物进行喷雾干燥,结果表明物质的表面张力会影响粒子表面富集或消耗,此外,组分的扩散速率和相互作用强度也有一定的影响。Momin等<sup>[19]</sup>通过控制喷干条件制备表面富含疏水性药物的颗粒,在降低其吸湿性的同时也提高了雾化效率。Wilson等<sup>[20]</sup>以肌红蛋白、蔗糖等为模型,探究含糖制剂对喷雾干燥蛋白质制剂表面组成及其基质异质性的影响。可见,若是能够明确影响喷干粉组分表面分布的重要因素,便在一定程度上掌握了调控喷干粉表面组分有序排列的方法,更有利于制备出满足不同要求的成品制剂。有文献指出 Peclet 数(对流速度与扩散速度之比)决定喷干颗粒表面组分的排列次序<sup>[21]</sup>。即当扩散速度较大时,物质从液滴表面迁移至内部,形成实心粒子,当对流速度较大时,物质趋向于表面分布。

本实验基于前期研究成果提出水动力学尺寸是影响喷干粉表面组分有序分布重要因素的科学假说。即当水动力学尺寸大时,对流速度较大而扩散速度较小,物质容易在表面富集,反之亦然。为验证该假说,本研究分别选取溶菌酶(hen egg-white lysozyme, HEWL)与不同相对分子质量( $M_w$ )的葡聚糖作为模型蛋白和模型多糖。将多糖与蛋白按不同比例混合形成溶液,测定其水合粒径。一定条件下进行喷雾干燥,观察粒子表面元素组成,分析两者相关性。继而通过调整溶液环境影响水动力学尺寸,观察喷干粉表面成分组成的变化情况,最后对喷干粉进行物理性质的表征和分析。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

FT4型多功能粉末流动性测试仪,英国Freeman

Technology 公司; B-290 型喷雾干燥仪, 瑞士 Buchi 公司; ZS90 型 Malvern 纳米粒径测定仪, 英国马尔文仪器有限公司; MS-105 型十万分之一电子天平, 瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司; 250xi 型 X 射线光电子能谱, Thermo Escalab 公司; EPED-E2-20TS 型实验室级超纯水器, 南京易普易达科技发展有限公司。

## 1.2 试剂

葡聚糖 T5 ( $M_w$  为 5000, 批号为 FY32B327)、T10 ( $M_w$  为 10 000, 批号为 FY32B359)、T70 ( $M_w$  为 70 000, 批号为 FY32B335), 以上均购自南通飞宇生物科技有限公司; 溶菌酶(蛋清)(批号为 A21J11G116334), 购自上海源叶生物科技有限公司; 氯化钠(NaCl, 批次 20200402)、乙酸钾( $\text{CH}_3\text{COOK}$ , 批次 20200312)、硫酸钾( $\text{K}_2\text{SO}_4$ , 批次 20200508)、溴化钠(NaBr, 批次 20200402)、无水碳酸钾( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 批次 20200508)、氯化镁( $\text{MgCl}_2$ , 批次 20200509)、氯化钾(KCl, 批次 20200512)、柠檬酸(批次 20140515)、柠檬酸钠(批次 20151222), 以上试剂均为 AR 级, 购自国药集团化学试剂有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 多糖与蛋白二元混合溶液的喷雾干燥

**2.1.1 多糖与蛋白混合溶液的制备** 溶菌酶的  $M_w$  为 14 000, 为更好地观察不同  $M_w$  葡聚糖对粒子表面组成的影响, 选取 3 种不同  $M_w$  的葡聚糖 T5、T10、T70 与溶菌酶分别制成混合溶液, 溶菌酶和葡聚糖的质量比分别为 1:9、1:4、1:1、4:1。多糖与蛋白混合溶液质量总质量分数为 2%。

**2.1.2 水动力学尺寸的测定** 采用激光光散射法分别对蛋白与多糖溶液以及混合物溶液的水动力学粒径进行测定, 观察其在溶液中的粒径分布, 以便后续分析粒径与表面元素分布的相关性。

溶菌酶在水溶液中的粒径主要集中在 2 个部分, 小部分在 10 nm 以下, 大部分位于 200~300 nm。T5 在水溶液中的粒径也主要集中在 2 个部分, 一部分在 10 nm 以下, 另一部分集中在 300 nm, 且这 2 部分的比例相差不大。当溶菌酶和 T5 发生混合时, 混合溶液的粒径同样集中在 2 个部分, 一部分在 10 nm 以下, 另一部分集中在 200~300 nm, 结果表明, 当溶菌酶比例越高时, 其 200~300 nm 的粒径分布比例越大(图 1-A)。

跟 T5 的结果类似, T10 在水溶液中的粒径也集

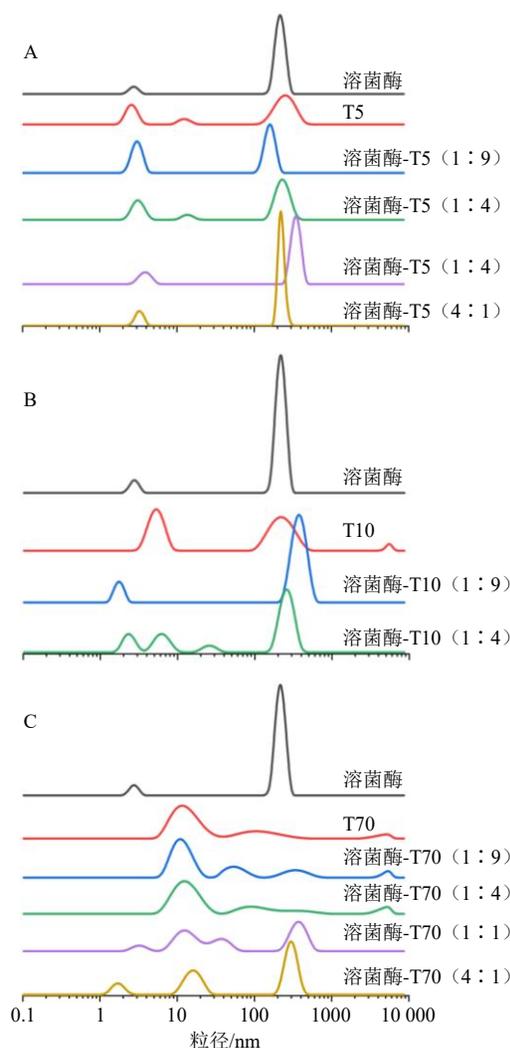


图 1 溶菌酶与葡聚糖 T5 (A)、T10 (B)、T70 (C) 按不同比例混合后的粒径分布

Fig. 1 Particle size distribution of HEWL and dextran T5 (A), T10 (B) and T70 (C) mixed in different proportions

中在 2 个部分, 一部分在 10 nm 以下, 另一部分集中在 200~300 nm, 且这 2 部分的比例也基本相当。

当溶菌酶与 T10 质量比为 1:9 时, 混合物中 10 nm 以下的粒径分布比例变小, 且大粒径分布比例变多, 基本位于 400~500 nm。当溶菌酶与 T10 质量比为 1:4 时, 混合物中小粒径分为 3 个部分, 主要集中在 2~20 nm, 大粒径集中在 200~300 nm (图 1-B)。

T70 在水溶液中的粒径主要集中在 10~30 nm。从混合物粒径分布来看, 当 T70 比例占大部分时, 其粒径分布趋势基本与 T70 类似, 当溶菌酶比例增加时, 混合物粒径会出现 200~400 nm 的分布, 且随着溶菌酶比例的增加, 大粒径分布比例也随之增加(图 1-C)。

**2.1.3 喷干粉制备** 使用前搭建好喷雾干燥仪，打开风机和空气泵，设定温度后开始加热。当实时温度达到设定值后，再将“2.1.1”项下制备的溶液放入进料区开始喷干。具体工艺参数：入口温度 160 ℃，出口温度 78~85 ℃，进料速度 3 mL/min，雾化气流量为 500 L/h。样品放置于干燥器中保存，备用。

**2.1.4 X 射线光电子能谱分析 (XPS)** X 射线光电子能谱技术是一种先进的表面分析技术，其原理是以 X 射线辐射样品，使原子或分子的内层电子或价电子受激发射出来，测定其光电子的能量，从而换取样品信息。该方法灵敏度高，对样品破坏非常小，分析深度约为 5 nm。为了表征蛋白质在粒子表面富集情况，采用该技术进行分析，以 0.05 eV 为步长，采集 O1s、N1s、C1s 光谱，并选取 N 元素为区分元素，以 N 元素在粒子表面的含量来间接反映蛋白质在表面富集程度。

由于 N 元素仅存在于溶菌酶而不存在于葡聚糖中，因此将所测的表面 N 含量与理论值相比较，可以得知成分在喷干粉表面的组成与分布。其中理论值为假设均匀分布的情况下，N 元素应该所占的元素比例。

根据表 1 结果所示，纯溶菌酶喷干粉的 N 元素含量实测值为 18.06%，较其理论值 20.76% 偏低，可能与溶菌酶纯度有关。溶菌酶与 T5 按照质量比 1:9、1:4、1:1、4:1 混合后喷干粒子表面 N 元素含量实测值分别为 7.57%、9.07%、12.38%、16.01%，其对应的理论值分别为 2.02%、4.05%、

10.22%、16.51%。溶菌酶与 T5 按照质量比 1:9 混合的喷干粉其表面 N 含量比理论值高出 5.51%，按照 1:4 混合的喷干粉其表面 N 含量比理论值高出 5.02%，按照 1:1 混合的喷干粉其表面 N 含量比理论值高出 2.16%，而按照 1:1 混合的喷干粉其表面 N 含量比理论值低 0.5%。根据上述结果，表明混合物喷干粉中的蛋白有一定的表面富集现象。并且从 N 元素含量变化率来看，蛋白占比越少，其表面富集程度越明显。而对于高蛋白含量的喷干粒子而言，表面 N 含量测量值与理论值相差不大，可能与其本身蛋白浓度占比较大有关。用大  $M_w$  葡聚糖 T10 和 T70 重复上述实验，实验结果相似。

由于蛋白与葡聚糖按照质量比 1:9 混合后的喷干粉存在明显的蛋白表面富集现象，故将溶菌酶与 T5、T10、T70 按质量比 1:9 混合后的喷干粉表面情况进行比较，以观察不同  $M_w$  葡聚糖对表面蛋白含量的影响。结果显示，其中溶菌酶与 T10 混合喷干粉表面蛋白富集程度最大，但各组间差别不大。在 1:4 比例下重复上述实验，得出相似结论。总之，由以上实验结果可得出 2 个结论。其一，对于蛋白与葡聚糖不同混合比例而言，蛋白所占比例越小，其喷干粉表面蛋白富集程度越明显。其二，对于不同  $M_w$  葡聚糖而言，其对于表面蛋白含量分布无明显影响。尽管 T70 的  $M_w$  为 70 000，远大于溶菌酶的  $M_w$ ，但是由于其在溶液中并未出现聚集现象，导致其水合粒径尺寸小于溶菌酶，因此在两者混合喷干粉的表面仍然是溶菌酶富集。

**2.2 不同溶液环境下的喷雾干燥**

溶液环境比如 pH 值、离子强度等也是影响溶液水合粒径以及喷干粒子表面成分分布的重要因素。为便于研究，选取溶菌酶及 T70 为研究对象，设置 3 种类型的溶液环境，分别测定蛋白（溶菌酶）和葡聚糖（T70）在该溶液环境下的粒径分布，再各自选取有代表性的条件制备喷干液进行喷干，采用 XPS 测定表面元素分布。

**2.2.1 不同 pH 值缓冲盐溶液** 先分别制备 0.1 mol/L 柠檬酸和柠檬酸钠溶液，再通过两者制备不同 pH 值的缓冲盐体系（表 2）。测定蛋白及葡聚糖在各自溶液环境下的粒径。结果见图 2。

**2.2.2 不同浓度的 NaCl 溶液** 分别制备 0.1、0.2、0.3、0.4 mol/L NaCl 溶液。测定蛋白及葡聚糖在各自溶液环境下的粒径。结果见图 2。

**2.2.3 不同价态盐离子溶液** 分别制备 0.1、0.2 mol/L

表 1 喷干粉的表面 N 元素含量结果

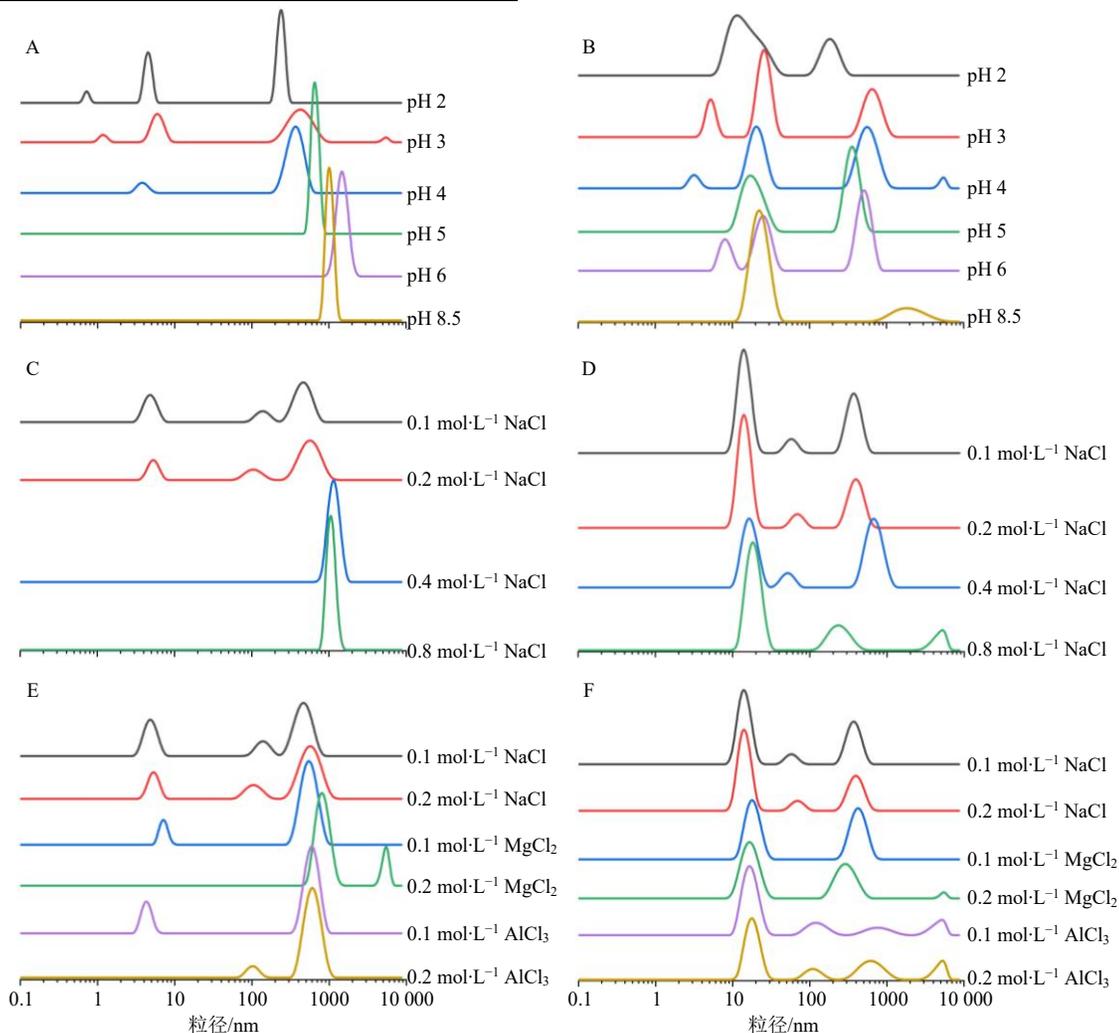
Table 1 Results of N element content on surface of spray-dried powder

样品	理论值/%	实际值/%
溶菌酶	20.76	18.06
溶菌酶-T5 1:9	2.02	7.57
溶菌酶-T5 1:4	4.05	9.07
溶菌酶-T5 1:1	10.22	12.38
溶菌酶-T5 4:1	16.51	16.01
溶菌酶-T10 1:9	2.02	8.95
溶菌酶-T10 1:4	4.05	10.75
溶菌酶-T70 1:9	2.02	8.26
溶菌酶-T70 1:4	4.05	8.65
溶菌酶-T70 1:1	10.22	14.54
溶菌酶-T70 4:1	16.51	14.22

表 2 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲盐的组成

Table 2 Preparation of citric acid-sodium citrate buffer salt

pH 值	柠檬酸/mL	柠檬酸钠/mL
2.0	20.0	0
3.0	18.6	1.4
4.0	13.1	6.9
5.0	8.2	11.8
6.0	3.8	16.2
8.5	0	20.0



A-不同 pH 值缓冲盐溶液下的溶菌酶粒径变化 B-不同 pH 值缓冲盐溶液下的 T70 粒径变化 C-不同浓度盐溶液下的溶菌酶粒径变化 D-不同浓度盐溶液下的 T70 粒径变化 E-不同离子强度下的溶菌酶粒径变化 F-不同离子强度下的 T70 粒径变化

A-changes of HEWL particle size in different pH buffered salt solutions B-changes of T70 particle size in different pH buffered salt solutions C-changes of HEWL particle size in different salt solutions D-changes of T70 particle size in different salt solutions E-changes of HEWL particle size in different ionic strength solutions F-changes of T70 particle size in different ionic strength solutions

图 2 溶液环境对多糖和溶菌酶水动力学尺寸的影响

Fig. 2 Effect of solution environment on hydrodynamic size of polysaccharide and HEWL

其在不同溶液环境下的水合粒径变化情况。

对于溶菌酶而言，0.1、0.2 mol/L NaCl 溶液下的粒径分布基本相同，主要分为 3 个部分，一部分

集中在 5 nm，另一小部分集中在 100~200 nm，剩余部分集中在 200~600 nm。0.4、0.8 mol/L 溶液的粒径分布类似，全部集中在 1000 nm 左右。说明

NaCl、MgCl<sub>2</sub>、AlCl<sub>3</sub> 溶液。测定蛋白及葡聚糖在各自溶液环境下的粒径。结果见图 2。  
上述实验考察了以水为溶剂时，蛋白与葡聚糖混合物中的水合粒径分布。为了进一步说明水合粒径与喷干粉表面元素分布的相关性，将尝试改变溶液环境，观察粒径变化，并比较喷干粉表面元素变化情况。根据上述实验结果，可以发现溶菌酶和 T70 的实验数据较为理想，因此为方便比较分析，后续实验将选取溶菌酶及 T70 为研究目标，并分别考察

集中在 5 nm，另一小部分集中在 100~200 nm，剩余部分集中在 200~600 nm。0.4、0.8 mol/L 溶液的粒径分布类似，全部集中在 1000 nm 左右。说明

NaCl 浓度越高, 蛋白可能更易出现聚集现象, 其水合粒径更偏向于大尺寸分布 (图 2-A)。0.1 mol/L MgCl<sub>2</sub> 溶液下的粒径部分集中在 2 部分, 小部分在 10 nm 以下, 剩余大部分在 500 nm, 而 0.2 mol/L MgCl<sub>2</sub> 溶液下的粒径明显偏大, 集中在 800 nm 和 5000 nm。0.1 mol/L AlCl<sub>3</sub> 溶液下的粒径和 0.1 mol/L MgCl<sub>2</sub> 溶液下的粒径分布相似, 而 0.2 mol/L AlCl<sub>3</sub> 溶液下的粒径集中在 100 nm 及 600 nm (图 2-C)。总之, Na<sup>+</sup> 的添加使得小粒径分布的比例增多, 而 Mg<sup>2+</sup> 和 Al<sup>3+</sup> 的增加使得粒径更偏向于大尺寸方向分布, 说明溶菌酶溶液的水合粒径尺寸随离子强度的增加而增加。

对于 T70 而言, 0.1、0.2 mol/L NaCl 溶液的粒径分布类似, 主要分为 3 个部分, 一部分集中在 10~20 nm, 另一小部分在 40~60 nm, 剩余部分集中在 400 nm。0.4 mol/L NaCl 溶液和 0.2 mol/L NaCl 溶液类似, 只是大粒径集中在 800 nm。而 0.8 mol/L NaCl 溶液粒径分布集中在 20、200、4000 nm (图 2-B)。NaCl 浓度越高, 粒径更集中于小尺寸分布。MgCl<sub>2</sub> 溶液下的粒径另一部分集中于 200~500 nm。AlCl<sub>3</sub> 溶液下的粒径剩余小部分集中于 100 nm, 几乎不可见大粒径分布, 而 0.2 mol/L AlCl<sub>3</sub> 溶液下存在部分粒径集中于 400~1000 nm (图 2-D)。综上, 葡聚糖 T70 溶液的水合粒径尺寸随着离子强度的增加而减小。

对于溶菌酶而言, pH 2 及 pH 3 溶液中出现 3 种粒径分布, 一部分在 1 nm 左右, 另一部分在 4~6 nm, 剩余部分在 200~400 nm。pH 4 出现 2 种粒径分布, 一部分在 10 nm, 剩余部分集中在 300 nm。其余 pH 值溶液中无小粒径出现, 大粒径集中在 600~2000 nm。可见, pH 值的变化对溶菌酶溶液水合粒径的影响较大, 随着 pH 值的增加, 溶菌酶倾向于聚集存在 (图 2-E)。对于 T70 而言, pH 2 溶液中粒径主要集中在两部分, 分别是 10~30 nm、100~300 nm。pH 3 和 pH 4 溶液中的粒径分布类似, 主要集中在 10 nm 以下、20~30 nm、600 nm 左右。pH 5 溶液的粒径集中在 20 nm 及 400 nm, pH 6 溶液的粒径集中在 10 nm 以下、30、500 nm 左右。pH 8.5 溶液中的粒径大部分集中在 20 nm, 小部分集中在 2000 nm 左右, pH 值增大会导致大粒径的出现 (图 2-F)。但总体而言, pH 值的变化对多糖溶液的水合粒径影响较对溶菌酶的影响要小。

**2.2.4 喷干粉制备** 根据粒径测定结果选取几种

具有代表性的溶液环境进行制备。将溶菌酶与 T70 按照质量比 1:9 混合制备喷干粉, 喷干条件同“2.1.3”项下条件。同时制备纯物质的喷干粉进行对比。

**2.2.5 X 射线光电子能谱分析 (XPS)** 同“2.1.4”项下, 以 0.05 eV 为步长, 采集 O1s、N1s、C1s 光谱, 并选取 N 元素为区分元素, 以 N 元素在粒子表面的含量来间接反映蛋白质在表面富集程度。

根据表 3 结果所示, 当以 0.1 mol/L NaCl 溶液为喷干溶剂时, 纯溶菌酶表面 N 含量的实际值为 15.26%, 比理论值 15.72% 低 0.46%, 而混合物表面 N 含量的实际值为 4.21%, 比理论值 1.54% 高出 2.67%。对于 0.4 mol/L NaCl 溶液而言, 纯溶菌酶及混合物表面 N 含量的实际值分别为 16.48%、8.38%, 分别比理论值 9.09%、0.90% 高出 7.39%、7.48%。结果表明, 0.1、0.4 mol/L NaCl 溶液条件下, 混合物 (溶菌酶与 T70 质量比为 1:9) 表面存在一定的蛋白富集现象。

当以纯水为喷干溶剂时, 纯溶菌酶表面 N 含量实际值为 18.06%, 比理论值 20.76% 低 2.7%, 而混合物表面 N 含量实际值为 8.26%, 比理论值 2.02% 高出 6.24%。以上结果相比可知, 高浓度 NaCl 溶液下的混合物喷干粉表面 N 含量富集程度较高, 纯水其次, 而低浓度 NaCl 溶液下的混合物喷干粉表面 N 含量富集程度最低。

当使用 pH 3 缓冲盐溶液为喷干溶剂时, 纯溶菌酶表面 N 含量的实际值为 12.53%, 比理论值 9.52% 高出 3.01%, 而混合物表面 N 含量的实际值为 12.05%, 比理论值 0.94% 高出 11.11%。对于 pH 6

**表 3 不同溶液条件下的喷干粉表面 N 元素含量及其变化率**  
**Table 3 Content and change rate of N element on surface of spray-dried powder under different solution conditions**

溶液条件	样品名	理论值/%	实际值/%	变化率/%
水	溶菌酶	20.76	18.06	-13.01
	溶菌酶-T70 1:9	2.02	8.26	308.97
0.1 mol·L <sup>-1</sup>	溶菌酶	15.72	15.26	-2.91
	NaCl 溶菌酶-T70 1:9	1.54	4.21	173.51
0.4 mol·L <sup>-1</sup>	溶菌酶	9.09	16.48	81.30
	NaCl 溶菌酶-T70 1:9	0.90	8.38	833.18
pH 3 缓	溶菌酶	9.52	12.53	31.55
	冲液 溶菌酶-T70 1:9	0.94	12.05	1 181.33
pH 6 缓	溶菌酶	8.22	13.75	67.32
	冲液 溶菌酶-T70 1:9	0.81	11.87	1 360.40

溶液而言, 纯溶菌酶及混合物表面 N 含量的实际值分别为 13.75%、11.87%, 分别比理论值 8.22%、0.81%高出 5.53%、11.06%。无论是 pH 3 的溶液还是 pH 6 的溶液, 纯溶菌酶和混合物喷干粉的表面 N 含量的实际值均比理论值高, 表明蛋白在其表面有一定的富集现象。

结合水溶液下的混合物(溶菌酶与 T70 质量比为 1:9)表面 N 含量的结果可以发现, 除了水溶液下和 0.1 mol/L NaCl 溶液下的纯溶菌酶表面不存在蛋白富集现象, 混合物均存在蛋白表面富集现象。另一方面, 高浓度 NaCl 溶液下的喷干粉其蛋白表面富集程度更高。较之于 pH 3 溶液下的喷干粉, pH 6 溶液下的喷干粉蛋白表面富集程度也明显更高, 这与在高离子强度、高 pH 值时溶菌酶水合粒径尺寸的增加趋势是一致的。

### 2.3 FT4 粉体流变仪测定粉体性质

FT4 粉体流变仪可以测量粉末的流动性、剪

切性质和包含压缩性、透气性和密度在内的粉体整体特性。由于其能意识到粉末在不同加工处理过程和实际应用中所处的不同环境, 因此, 在测量时能模拟这些环境, 并表征粉末针对不同的特定环境的反应。

**2.3.1 稳定性和可变流速** 稳定性程序旨在评估粉末是否会因流动而发生变化。测定时, 叶片以固定速率穿过粉末, 通过测量叶片所受阻力来评价样品稳定性。经过 7 个相同条件的测试后, 若粉末稳定性好, 则每次测量的结果应是相似的。可变流速程序旨在评估粉体流动性。粉末初始经受 100 mm/s 的标准流速, 测定其流动能量, 再降低流速并测定其能量变化, 共测定 4 次。通常来说, 黏性粉末比非黏性粉末对流速变化更为敏感。结果见表 4。

稳定指数 (SI) = 第 7 次测试能量/第 1 次测试能量

流速指数 (FRI) = 第 4 次测试能量/第 1 次测试能量

从稳定性来看, SI≈1 表明稳定性较好。以水

表 4 稳定性和可变流速测试结果

Table 4 Results of stability and variable flow rate tests

样品	水		0.1 mol·L <sup>-1</sup> NaCl		0.4 mol·L <sup>-1</sup> NaCl		pH 3		pH 6	
	SI	FRI	SI	FRI	SI	FRI	SI	FRI	SI	FRI
溶菌酶	1.33	2.73	1.65	3.30	1.30	4.00	0.95	3.94	1.02	2.65
T5	1.01	2.33	-	-	-	-	-	-	-	-
T10	0.85	1.95	-	-	-	-	-	-	-	-
T70	1.02	1.87	1.04	2.60	0.65	2.89	0.84	1.80	1.11	2.60
溶菌酶-T5 1:9	1.76	4.33	-	-	-	-	-	-	-	-
溶菌酶-T10 1:9	1.84	4.21	-	-	-	-	-	-	-	-
溶菌酶-T70 1:9	1.01	2.54	1.39	3.13	1.10	3.78	1.11	3.60	1.60	4.25
溶菌酶-T70 1:4	1.72	3.81	-	-	-	-	-	-	-	-
溶菌酶-T70 1:1	1.23	3.45	-	-	-	-	-	-	-	-

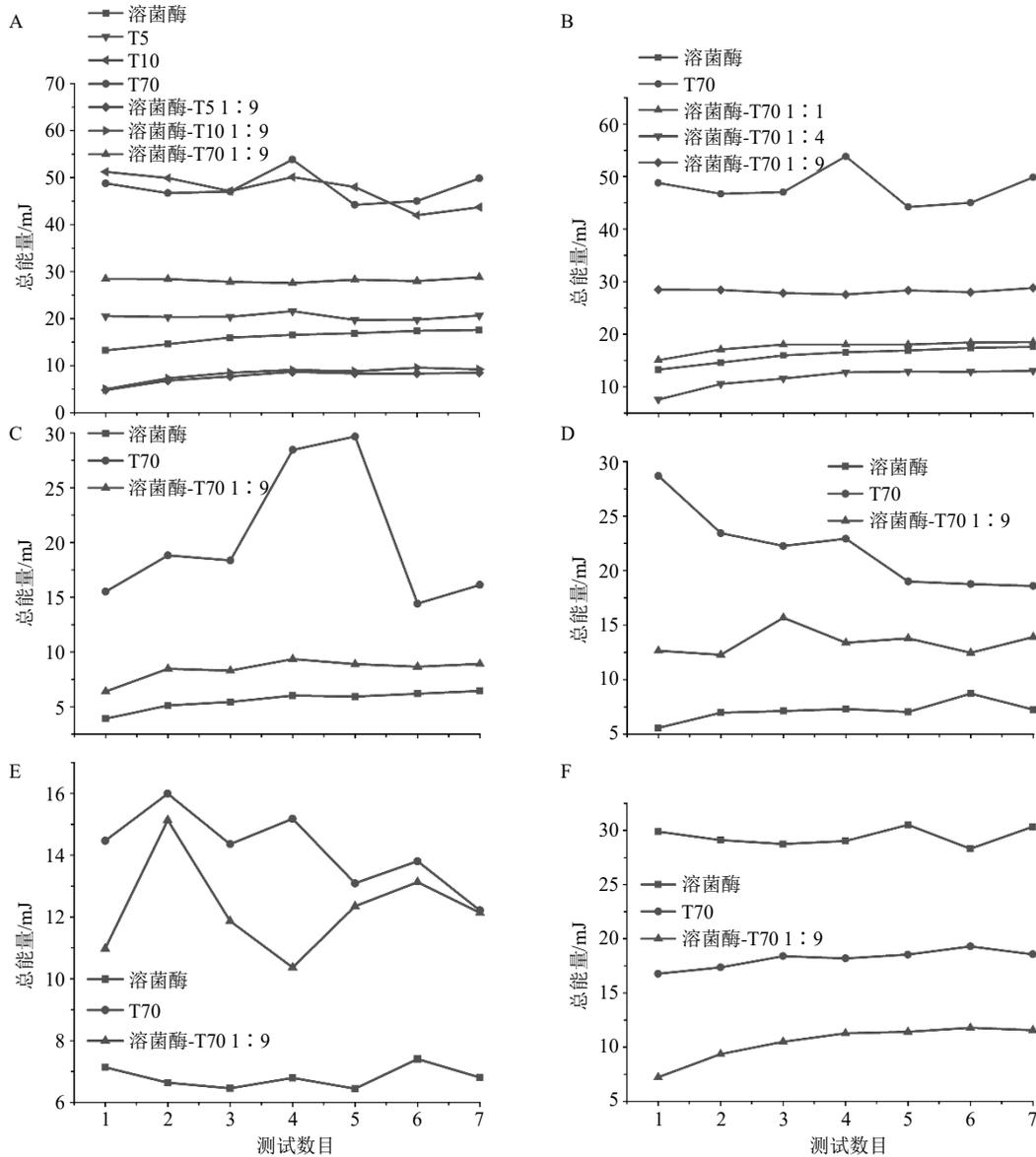
为溶剂的喷干粉溶菌酶、溶菌酶-T70 1:9 和溶菌酶-T70 1:1 的 SI 值分别为 1.33、1.01、1.23, 表明其稳定性较好。另外结合图 3-A, T10、T70 每次测定的总能量值波动较大, 稳定性较差。而溶菌酶-T5 1:9 和溶菌酶-T10 1:9 的 SI>1, 表明可能存在一定的团聚及吸附作用。从可变流速测试来看(图 4), FRI>3 表明有一定黏性, 即溶菌酶-T5 1:9、溶菌酶-T10 1:9、溶菌酶-T70 1:4、溶菌酶-T70 1:1 存在一定的黏性。

对于 0.1 mol/L NaCl 溶液条件来说, 其 T70 及混合物稳定性较好, 溶菌酶稳定性略差, 且溶菌酶及混合物有一定的黏性。对于 0.4 mol/L NaCl 溶液

条件来说, 其溶菌酶、T70 及混合物稳定性均较好, 溶菌酶及混合物同样有一定的黏性。

对于 pH 3 的溶液条件来说, 溶菌酶、T70、混合物稳定性均较好, 但是溶菌酶及混合物存在一定的黏性。对于 pH 6 的溶液条件来说, 溶菌酶、T70、混合物稳定性也均好, 但混合物存在一定的黏性。

**2.3.2 充气性** 由于颗粒之间充满空气, 因此其整体性质在一定程度上会受到空气的影响。充气性程序旨在评估粉末流动特性是否会由于粉末变得充气而改变。第 1 次测定时无空气供应, 第 2 次开始引入空气, 并逐次增加测试速度, 最大空气速度为 10 mm/s。

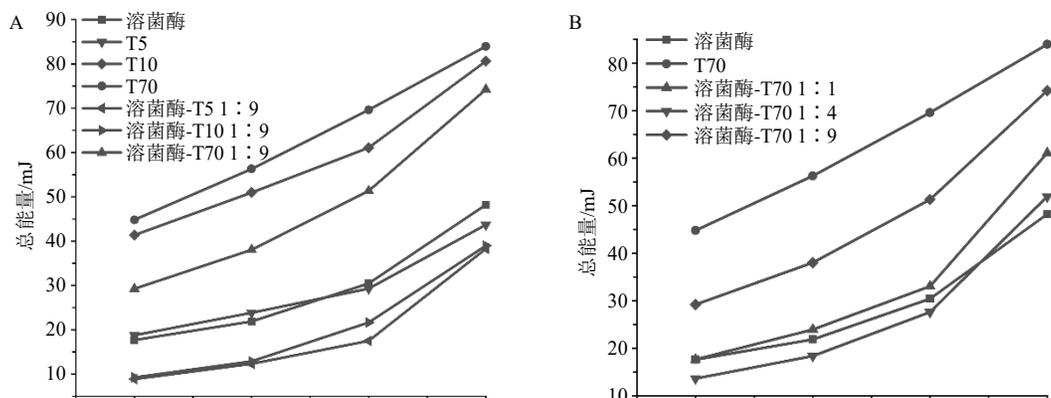


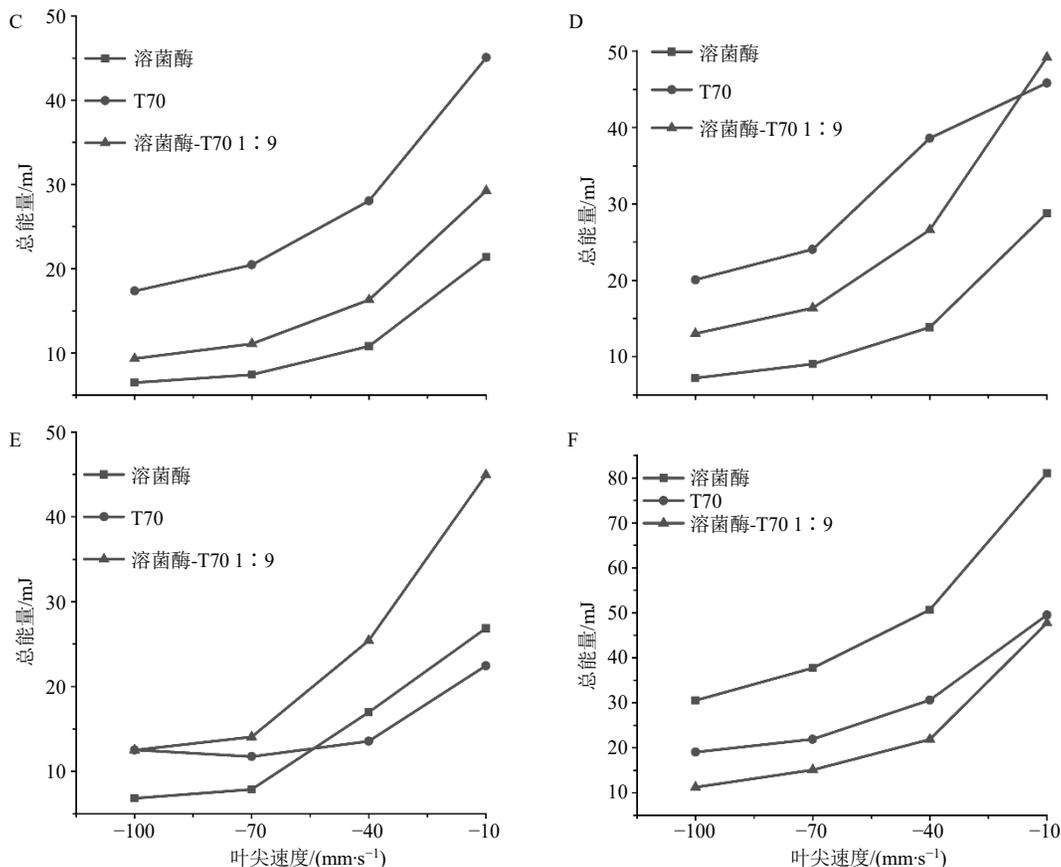
A-纯水溶剂下的溶菌酶与葡聚糖按1:9混合的喷干粉 B-纯水溶剂下的溶菌酶与T70按不同比例混合的喷干粉 C-0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaCl溶液下的喷干粉 D-0.4 mol·L<sup>-1</sup> NaCl溶液下的喷干粉 E-pH 3溶液下的喷干粉 F-pH 6溶液下的喷干粉

A-spray dry powder of HEWL and dextran in water solvent mixed at 1:9 B-spray dry powder mixed with HEWL and T70 in different proportions in water solvent C-spray dry powder under 0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaCl solution D-spray dry powder under 0.4 mol·L<sup>-1</sup> NaCl solution E-spray dry powder under pH 3 solution F-spray dry powder under pH 6 solution

图3 溶菌酶与葡聚糖二元喷干粉的稳定性测试曲线

Fig. 3 Test curve of stability of binary spray dry powder composed of HEWL and dextran





A-纯水溶剂下的溶菌酶与葡聚糖按1:9混合的喷干粉 B-纯水溶剂下的溶菌酶与T70按不同比例混合的喷干粉 C-0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaCl溶液下的喷干粉 D-0.4 mol·L<sup>-1</sup> NaCl溶液下的喷干粉 E-pH 3溶液下的喷干粉 F-pH 6溶液下的喷干粉

A-spray dry powder of HEWL and dextran in water solvent mixed at 1:9 B-spray dry powder mixed with HEWL and T70 in different proportions in water solvent C-spray dry powder under 0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaCl solution D-spray dry powder under 0.4 mol·L<sup>-1</sup> NaCl solution E-spray dry powder under pH 3 solution F-spray dry powder under pH 6 solution

图4 溶菌酶与葡聚糖二元喷干粉的可变流速测试曲线

Fig. 4 Test curve of variable flow rate of binary spray dry powder composed of HEWL and dextran

一般而言, 充气能比 (AR) 值越接近于 1, 表明粉末黏性较高, 即黏性粉末更不易于通气。

AR=风速为 0 时的能量/风速为 *n* 时的能量

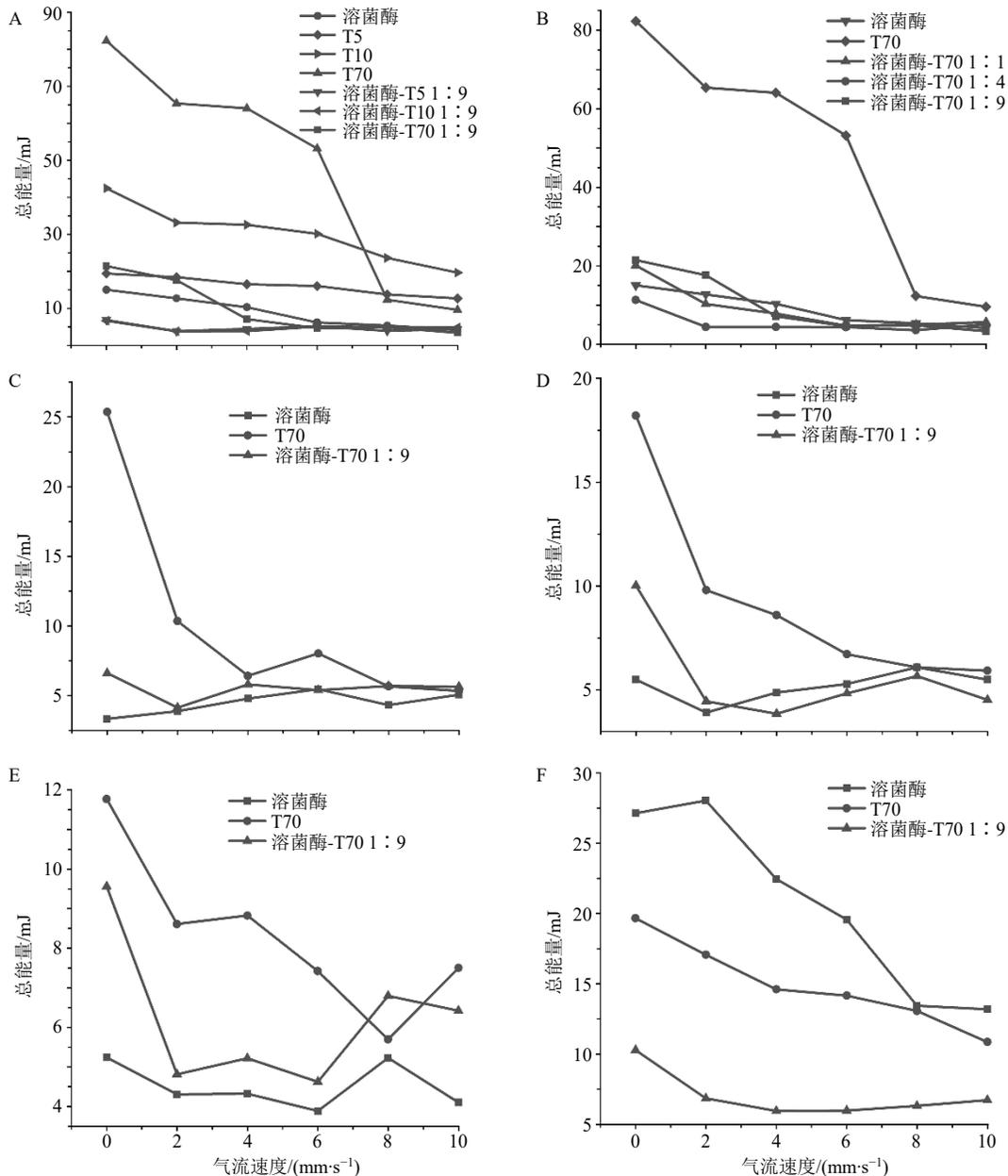
AR 测定结果见表 5 和图 5。AR<2 表明粉末具有一定黏性, 即 T5、溶菌酶-T5 1:9 有一定黏性。

其余粉体的 AR 在 2~20, 属于正常范围。0.1 mol/L

表5 二元喷干粉充气性测试 AR 值

Table 5 AR value of aeration test of binary spray dry powder

样品	AR 值				
	水	0.1 mol·L <sup>-1</sup> NaCl	0.4 mol·L <sup>-1</sup> NaCl	pH 3	pH 6
溶菌酶	3.62	0.70	1.00	1.28	2.06
T5	1.53	-	-	-	-
T10	2.16	-	-	-	-
T70	8.58	4.75	3.07	1.57	1.81
溶菌酶-T5 1:9	1.55	-	-	-	-
溶菌酶-T10 1:9	2.16	-	-	-	-
溶菌酶-T70 1:9	6.36	1.17	2.22	1.49	1.53
溶菌酶-T70 1:4	2.21	-	-	-	-
溶菌酶-T70 1:1	3.56	-	-	-	-



A-纯水溶剂下的溶菌酶与不同  $M_w$  葡聚糖按 1 : 9 混合的喷干粉 B-纯水溶剂下的溶菌酶与 T70 按不同比例混合的喷干粉 C-0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaCl 溶液下的喷干粉 D-0.4 mol·L<sup>-1</sup> NaCl 溶液下的喷干粉 E-pH 3 溶液下的喷干粉 F-pH 6 溶液下的喷干粉  
 A-spray dry powder of HEWL and dextran in water solvent mixed at 1 : 9 B-spray dry powder mixed with HEWL and T70 in different proportions in water solvent C-spray dry powder under 0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaCl solution D-spray dry powder under 0.4 mol·L<sup>-1</sup> NaCl solution E-spray dry powder under pH 3 solution F-spray dry powder under pH 6 solution

图 5 溶菌酶与葡聚糖二元喷干粉的充气性测试曲线

Fig. 5 Test curve of aeration of binary spray dry powder composed of HEWL and dextran

NaCl 溶液条件下，溶菌酶和混合物具有一定黏性，当在 0.4 mol/L NaCl 条件下时，仅有溶菌酶具有一定黏性。可能由于缓冲盐本身黏性较大，在该溶液条件下制备出来的喷干粉除了溶菌酶（pH 6 条件下）外均有一定黏性。

**2.3.3 透气性** 透气性程序旨在衡量流体（这里指空气）穿过材料的容易程度。一般而言，透气性的

好坏将影响粉末的填装与分装。

低气体压降意味着粉末容易溢出，透气性好。以水为溶剂时，所有喷干粉的透气性均在正常范围。0.1 mol/L NaCl 溶液条件下，纯溶菌酶透气性相比而言略差。0.4 mol/L NaCl 溶液条件下，所有喷干粉透气性均在正常范围。pH 3 溶液条件下，T70 透气性较好，溶菌酶透气性在正常范围，混合物透气

性略差。pH 6 溶液条件下，所有喷干粉透气性均在正常范围。结果见图 6。

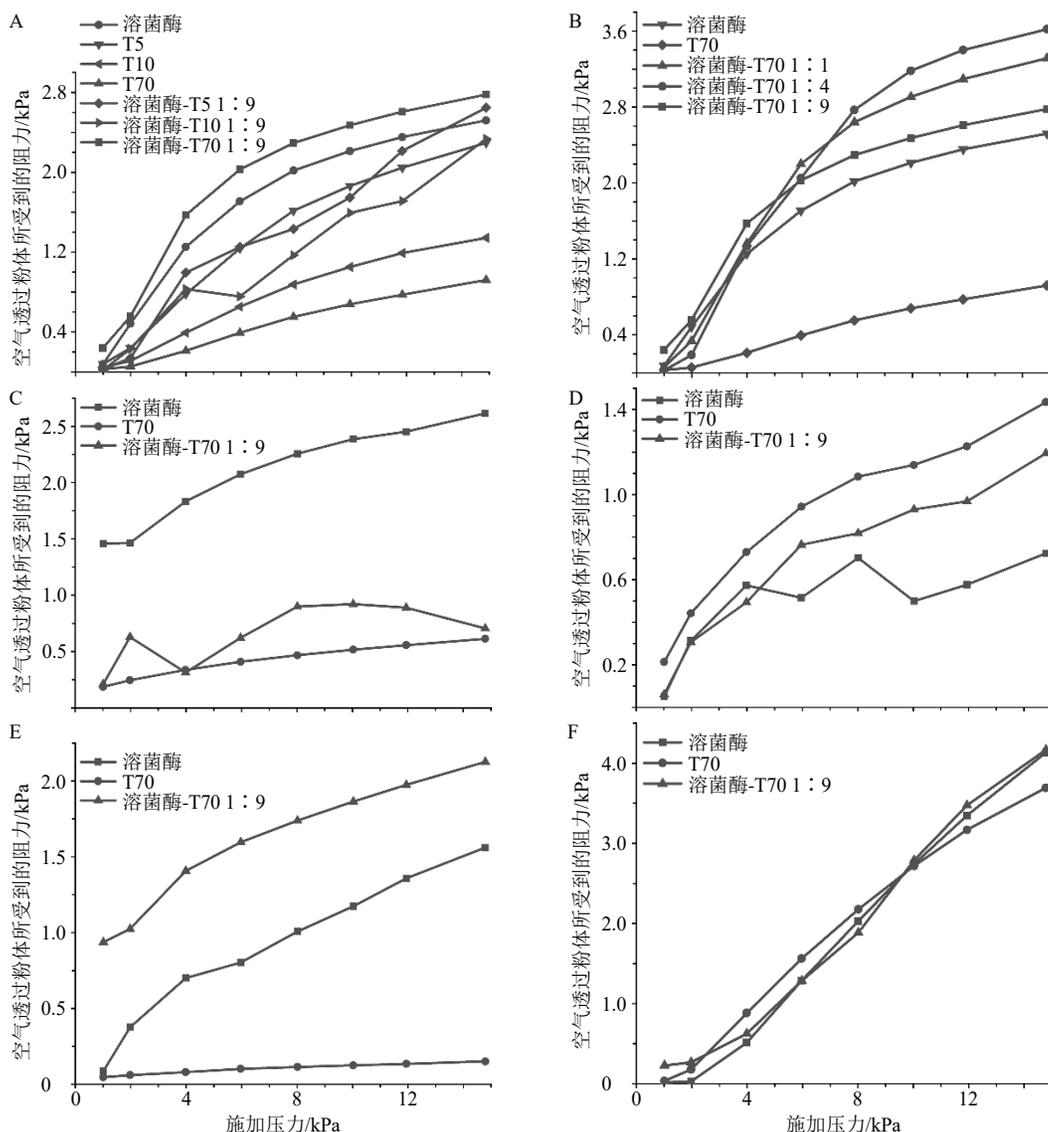
## 2.4 吸湿性与含水量

### 2.4.1 吸湿曲线

(1) 称量瓶的恒定质量：将清洗干净的称量瓶（瓶盖取下，置于称量瓶旁）置于 105 °C 烘箱，干燥数小时，盖好瓶盖取出，置于干燥箱中，室温放置 30 min，精密称量。再在上述条件下干燥 1 h，同样条件下精密称量。2 次称量结果差值在 0.3 mg 以下，即可。

(2) 供试品的恒定质量：称取供试品适量精密称定，平铺于已恒定质量的称量瓶中，平行 3 份。将装有供试品的称量瓶（瓶盖取下，置于称量瓶旁）放置于 105 °C 烘箱，干燥至恒定质量。

(3) 吸湿曲线的制定：将已恒定质量的装有供试品的称量瓶打开瓶盖，置于装有饱和盐溶液（相对湿度 75%）的干燥器中，于 25 °C 下保存，分别于 2、4、8、12、24、48 h 等时间段取出，精密称定，计算吸湿百分率。以吸湿率对时间作图得到吸湿曲线，并确定吸湿平衡时间。



A-纯水溶剂下的溶菌酶与不同  $M_w$  葡聚糖按 1 : 9 混合的喷干粉 B-纯水溶剂下的溶菌酶与 T70 按不同比例混合的喷干粉 C-0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaCl 溶液下的喷干粉 D-0.4 mol·L<sup>-1</sup> NaCl 溶液下的喷干粉 E-pH 3 溶液下的喷干粉 F-pH 6 溶液下的喷干粉

A-spray dry powder of HEWL and dextran in water solvent mixed at 1 : 9 B-spray dry powder mixed with HEWL and T70 in different proportions in water solvent C-spray dry powder under 0.1 mol·L<sup>-1</sup> NaCl solution D-spray dry powder under 0.4 mol·L<sup>-1</sup> NaCl solution E-spray dry powder under pH 3 solution F-spray dry powder under pH 6 solution

图 6 溶菌酶与葡聚糖二元喷干粉的透气性测试曲线

Fig. 6 Test curve of permeability of binary spray dry powder composed of HEWL and dextran

### 2.4.2 临界相对湿度 (CRH)

(1) 供试品恒定质量: 精密称取供试品适量, 平行3份, 恒定质量步骤同“2.4.1”项下操作。

(2) CRH 的测定: 将已恒定质量的供试品置于盛有不同饱和盐溶液的干燥器中, 于 25 °C 下吸湿至平衡时间, 取出称量瓶精密称定, 计算吸湿率。以吸湿率对相对湿度作图, 在两拐点作切线, 切线交点即为 CRH。不同饱和盐溶液分别为 CH<sub>3</sub>COOK、MgCl<sub>2</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaBr、NaCl、KCl、K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 其对应的 CRH 分别是 22.5%、32.8%、43.2%、57.6%、75.3%、84.3%、97.3%。结果见表 6。

**2.4.3 含水量** 采用烘干法进行水分测定。称取供试品适量精密称定, 平铺于已恒定质量的称量瓶中, 平行3份。将装有供试品的称量瓶(瓶盖取下, 置于称量瓶旁)放置于 105 °C 烘箱, 干燥 5 h, 盖好瓶盖取出置干燥器中, 室温放置 30 min 后精密称定, 再干燥 1 h, 室温放置 30 min 后精密称定, 至连续 2 次称定质量的差异不超过 5 mg 为止。根据缺失的质量计算供试品中含水量。结果见表 6。

考虑到若是引入了盐类物质会干扰关于溶菌酶及葡聚糖的实验分析, 因此, 吸湿性与含水量将针对以水为溶剂的蛋白多糖二元体系进行研究分析。从吸湿平衡时间的吸湿率来看, 溶菌酶的吸湿率最低, T5、T10、T70 吸湿率较高, 混合物吸湿率居中。

二元喷干粉的吸湿率顺序为 T70>溶菌酶-T70 1:9>溶菌酶-T70 1:4>溶菌酶-T70 1:1>溶菌酶, T70 吸湿率最高, 随着溶菌酶的加入, 混合物吸湿率逐渐降低。物质 CRH 越低说明其吸湿性越强, 根据 Elder 假说, 水溶性药物混合物的 CRH 约等于各成分 CRH 的乘积, 而与各成分的量无关, 即  $CRH_{AB} = CRH_A \times CRH_B$ 。

由上式可知, 混合物的 CRH 应该比其中任何一种物质的 CRH 值低, 即更易于吸湿。由表 6 结果可知, CRH 值: T10<T5<溶菌酶-T5 1:9<T70<溶菌酶-T10 1:9<溶菌酶-T70 1:9<溶菌酶-T70 1:4<溶菌酶-T70 1:1<溶菌酶。与 Elder 假说相悖的是, 虽然葡聚糖的 CRH 值低, 但是溶菌酶与葡聚糖混合物的 CRH 值比纯葡聚糖高, 说明吸湿性比纯葡聚糖略弱, 这可能与低吸湿性的蛋白在喷干粉表面存在富集有关。所有喷干粉的含水量在 6%~10%, 相差不大, 并且含水量与吸湿性非线性相关(图 7)。

表 6 各物质的 CRH 值及含水量

样品	CRH/%	含水量/%
溶菌酶	76.70	6.85
T5	63.44	8.05
T10	62.67	8.53
T70	69.78	8.56
溶菌酶-T5 1:9	64.02	7.48
溶菌酶-T10 1:9	70.05	9.22
溶菌酶-T70 1:9	72.88	7.48
溶菌酶-T70 1:4	74.10	8.47
溶菌酶-T70 1:1	75.66	6.75

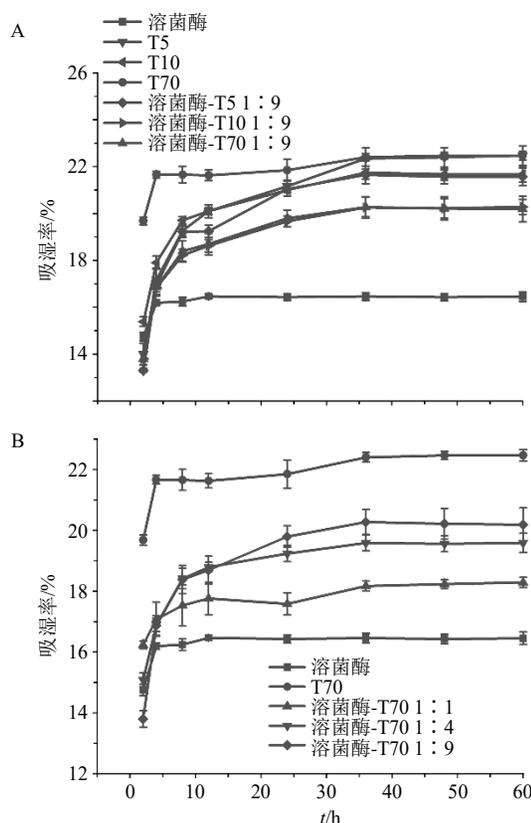


图 7 溶菌酶与不同  $M_w$  葡聚糖按 1:9 混合的喷干粉吸湿曲线 (A) 与溶菌酶与 T70 按不同比例混合的喷干粉吸湿曲线 (B)

Fig. 7 Moisture absorption curve of spray-dried powder mixed with HEWL and dextran of different molecular weight at 1:9 (A) and moisture absorption curve of spray-dried powder mixed with HEWL and T70 in different proportions (B)

### 3 讨论

本实验最初选取多种蛋白和葡聚糖进行实验是为了考察蛋白种类和葡聚糖  $M_w$  对整个实验有无

明确影响。根据以水为溶剂的喷干粉的研究结果,表明蛋白和葡聚糖种类无特大差异,则选取了溶菌酶和 T5、T10、T70 进行后续研究。

首先以水为溶剂,对蛋白及葡聚糖混合物进行喷干,采用 XPS 技术进行表面元素分析,同时观测粒径,分析两者相关性。通过结果可知,蛋白在混合物喷干粉表面有明显富集现象,且随着蛋白所占比例越低,该富集现象越明显。蛋白倾向于表面富集的原因可能与蛋白水动力学尺寸较大有关。由于尺寸较大,导致喷雾干燥过程中其扩散速度小于对流速度,因此趋向于表面富集。

调节溶液环境,比如改变离子强度以及 pH 值等,观测蛋白及葡聚糖的粒径变化,同时采用 XPS 分析表面元素。并且结合第一部分进行粒径与表面元素相关性的分析。实验结果表明,溶液环境的改变会导致物质水动力学尺寸发生变化,由此也引发了喷干粉表面蛋白含量的变化。当溶液中蛋白的水动力学尺寸较大时,其在喷干粉表面富集程度也越明显。

将所得喷干粉进行 FT4 测定,分析比较各样品粉体学性质。对于以水为溶剂的喷干粉,T10、T70 稳定性较差。除了溶菌酶-T70 1:9,其余混合物喷干粉均有一定黏性。同时,除了 T5、溶菌酶-T5 1:9 充气性略差,其余粉体充气性在正常范围。此外,所有粉体透气性均在正常范围。对于不同浓度的 NaCl 溶液,NaCl 浓度高时提高了喷干粉的稳定性,但增加了溶菌酶及混合物的黏性,黏性大也导致充气性变差。除了 0.1 mol/L NaCl 溶液下的纯溶菌酶透气性略差,其余在正常范围。对于不同 pH 值的缓冲盐溶液,所有喷干粉的稳定性均较好,但充气性一般,可能与盐本身存在一定黏性有关。除混合物在 pH 3 条件下透气性略差外,其余透气性在正常范围。

测定喷干样品的吸湿曲线以及临界相对湿度,尝试建立吸湿性与表面元素分布的相关性。为了免去盐对于混合物喷干粉的影响,接下来的测定只针对以水为溶剂的喷干粉。根据 Elder 假说,混合物 CRH 应该比任一物质的 CRH 更低,更易于吸湿。但实验结果表明,蛋白与葡聚糖混合物的 CRH 比纯葡聚糖高,比纯蛋白低,表明混合物吸湿性比纯葡聚糖低。这可能与低吸湿性蛋白在喷干粉表面富集有关。

综上所述,可以得出以下结论:(1)调节溶液

环境可以改变物质的水动力学尺寸;(2)当蛋白的水动力学尺寸较大时,相应的喷干粉表面蛋白富集程度越高;(3)当蛋白在混合物喷干粉表面出现富集现象时,混合物的吸湿性会有所改善。考虑到中药成分的复杂性及多样性,本研究是一次尝试,目的是从简单的二元体系着手,期望摸索出不同成分混合后其喷干粉表面元素变化的规律,为进一步研究实际中药体系的喷干行为打下基础,后期仍需要进行大量的实验加以验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Ziaee A, Albadarin A B, Padrela L, *et al.* Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 127: 300-318.
- [2] 王星星,张艳军,朱秀辉,等.基于质量源于设计理念优化参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺[J].*中草药*, 2019, 50(6): 1334-1340.
- [3] 詹娟娟,伍振峰,尚悦,等.中药浸膏干燥工艺现状及存在的问题分析[J].*中草药*, 2017, 48(12): 2365-2370.
- [4] 王如意,刘怡.喷雾干燥分散体的研究进展[J].*中国新药杂志*, 2018, 27(12): 1357-1363.
- [5] Davis M, Walker G. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs [J]. *J Control Release*, 2018, 269: 110-127.
- [6] 王云,王晶,高家荣,等.芪藤消浊颗粒喷雾干燥制粒与湿法制粒工艺对比研究[J].*现代中药研究与实践*, 2019, 33(6): 50-53.
- [7] 李佳璇,施晓虹,赵立杰,等.中药提取液化学成分与喷雾干燥黏壁现象的相关性研究[J].*中国中药杂志*, 2018, 43(19): 3867-3875.
- [8] 孟庆卿.丹参提取、浓缩及喷雾干燥过程的工艺研究与相关参数分析[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [9] 杜松,刘美凤.中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析[J].*中草药*, 2008, 39(6): 932-934.
- [10] 何雁,谢茵,郑龙金,等.空气湿度对中药浸膏喷雾干燥过程的影响及浸膏粉的稳定性预测[J].*中国中药杂志*, 2015, 40(3): 424-429.
- [11] 王优杰,冯怡,杨胤,等.辅料对改善强力宁提取液喷雾干燥粘壁现象的作用研究[J].*中成药*, 2012, 34(1): 34-38.
- [12] 唐志书,郭立玮,谢伟,等.伴生物质对三七总皂苷喷雾干燥适应性的影响研究[J].*现代中医药*, 2010, 30(4): 77-79.
- [13] 周扬,刘力,徐德生,等.纳米喷雾干燥技术用于生地黄低聚糖微粉的制备工艺研究[J].*中草药*, 2016,

- 47(1): 65-71.
- [14] 严红梅, 贾晓斌, 张振海, 等. 大豆多糖辅助淫羊藿总黄酮喷雾干燥及其对粉体学性质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(15): 2994-2998.
- [15] 宗杰, 邵琪, 张红芹, 等. 喷雾干燥条件对骨痹颗粒复方水提液喷干粉吸湿性能的影响及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 663-668.
- [16] Mezhericher M, Levy A, Borde I. Heat and mass transfer of single droplet/wet particle drying [J]. *Chem Eng Sci*, 2008, 63(1): 12-23.
- [17] Boel E, Koekoekx R, Dedroog S, *et al.* Unraveling particle formation: From single droplet drying to spray drying and electrospraying [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(7): 625.
- [18] Chen Z, Yang K, Huang C, *et al.* Surface enrichment and depletion of the active ingredient in spray dried amorphous solid dispersions [J]. *Pharm Res*, 2018, 35(2): 38.
- [19] Momin M A M, Tucker I G, Doyle C S, *et al.* Manipulation of spray-drying conditions to develop dry powder particles with surfaces enriched in hydrophobic material to achieve high aerosolization of a hygroscopic drug [J]. *Int J Pharm*, 2018, 543(1/2): 318-327.
- [20] Wilson N E, Mutukuri T, Zemlyanov D, *et al.* Surface composition and formulation heterogeneity of protein solids produced by spray drying [J]. *Pharm Res*, 2019, 37(1): 14.
- [21] Mosén K, Bäckström K, Thalberg K, *et al.* Particle formation and capture during spray drying of inhalable particles [J]. *Pharm Dev Technol*, 2004, 9(4): 409-417.

[责任编辑 郑礼胜]