

基于多指标综合评分法优选连葛消渴提取液喷雾干燥工艺

王单单, 林帅军, 白淑贤, 陈雪平, 于晓涛, 王瑞* (漯河市中心医院临床药理科, 河南 漯河 462300)

摘要: 目的 利用多指标综合评分法优选连葛消渴提取液的喷雾干燥工艺条件。方法 以喷干粉的出粉率、含水率以及葛根素和盐酸小檗碱的含量为评价指标, 通过单因素试验确定喷雾干燥的影响因素; 结合单因素试验结果, 选取提取液相对密度、进风口温度、进液速度以及辅料加入量为考察因素, 采用正交试验法优选连葛消渴提取液的喷雾干燥工艺。结果 提取液相对密度、进风口温度、进液速度及辅料加入量对喷干粉的出粉率、含水量以及葛根素和盐酸小檗碱的含量均有影响, 其中进风口温度和进液速度对评价指标影响显著。经过优化, 最终优选出该处方喷雾干燥工艺: 进风口温度 160 ℃、提取液的密度为 1.07 g·mL⁻¹、进液速度 7.5 mL·min⁻¹、糊精加入量为 5%。结论 该优选工艺稳定、合理、可行, 可为连葛消渴方后期的工业化生产奠定基础。

关键词: 连葛消渴提取液; 喷雾干燥; 出粉率; 含水率; 葛根素; 盐酸小檗碱; 多指标综合评分法

中图分类号: R283 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)15-1962-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.15.007

引用本文: 王单单, 林帅军, 白淑贤, 等. 基于多指标综合评分法优选连葛消渴提取液喷雾干燥工艺[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(15): 1962-1966.

Optimization of Spray-drying Process for Liange Xiaoke Extract Based on the Multi-index Comprehensive Scoring Method

WANG Dandan, LIN Shuaijun, BAI Shuxian, CHEN Xueping, YU Xiaotao, WANG Rui* (Department of Clinical Pharmacology, Luohe Central Hospital, Luohe 462300, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize spray drying conditions of Liange Xiaoke extract by multi-index comprehensive score method. **METHODS** With spray powder flour yield, moisture content, content of puerarin and berberine as indexes, factors affecting spray drying were investigated by single factor test. With composite score of flour yield, moisture content, content of puerarin and berberine hydrochloride, orthogonal test was used to optimize spray-drying process with feeding speed, inlet air temperature, the amount of adjuvant and relative density of extract as factors. **RESULTS** The flour yield, moisture content, content of puerarin and berberine in Liange Xiaoke extract was directly influenced by feeding speed, inlet air temperature, the amount of adjuvant and relative density. Among these four process parameters, the inlet air temperature and feeding speed had significant effects. The optimal conditions were determined as follows: inlet air temperature 160 ℃, relative density of extract 1.07 g·mL⁻¹, feeding speed 7.5 mL·min⁻¹, and the amount of adjuvant 5%. **CONCLUSION** The optimized spray-drying process is stable, reasonable and feasible, it can be used as reference for industrial production.

KEYWORDS: Liange Xiaoke extract; spray drying; flour yield; moisture content; puerarin; berberine hydrochloride; multi-index comprehensive scoring method

连葛消渴方由《万病回春》中黄连地黄汤加减而来, 由黄连、葛根、黄芪及生地黄等 14 味药材组成^[1], 具有益气养阴、生津止渴之功效。方中黄连具有清热生津、泻火解毒的功效, 在治疗糖尿病方面有一定的应用历史, 黄连主要有效成分盐酸小檗碱不仅可有效控制改善血糖水平, 还可以改善糖尿病并发症^[2]; 葛根具有生津止渴的功效, 其主要成分葛根素具有降血糖、清除氧自由基等多种作用^[3]。近年来, 中医药在糖尿病的治疗

研究中逐渐增多并占有一定的优势^[4], 连葛消渴方组方合理, 临床疗效确切, 具有开发价值。但在连葛消渴方的干燥工艺研究中发现鼓风干燥或者真空干燥不仅耗时长, 并且会导致药粉颜色加深、结块严重, 且不同批次间主要成分如盐酸小檗碱、葛根素的含量差异大。

喷雾干燥通过将提取后的溶液分散成雾滴, 与热空气接触, 进行热传导, 从而获得粉状产品^[5]。喷雾干燥具有干燥时间短、有效成分破坏率低及

基金项目: 河南省科技攻关项目(222102310361); 河南省中药制剂现代技术研发与临床应用工程中心(豫发改高技 2019-569-50); 漯河市工程技术研究中心(漯科[2018]88 号); 漯河市创新型科技团队(漯科[2018]88 号); 漯河医学高等专科学校科技创新项目(2021LYZKJXM031)

作者简介: 王单单, 女, 硕士, 药师 E-mail: Wdd91106@163.com *通信作者: 王瑞, 男, 主任药师 E-mail: wangrui56116@163.com

粉末均一性好等优点^[6]。连葛消渴方提取液在喷雾干燥过程中黏壁现象严重,导致出粉率低。本研究利用综合加权评分法结合正交试验,以所得粉末的出粉率、含水率以及盐酸小檗碱和葛根素的含量为评价指标,通过考察浓缩液的相对密度、辅料加入量、进风温度以及进液速度,优选该处方喷雾干燥工艺参数,以期为该处方进一步工业化生产提供参考。

1 材料

1.1 仪器

HZ-1500 喷雾干燥机(上海辉展实验设备有限公司); LC-20A 高效液相色谱仪(日本岛津公司), KQ-600DE 数控超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司); 5810R 低温高速离心机(艾本德); JY2002 多功能电子天平(上海衡平仪器仪表厂); AUW120D 十万分之一电子天平(日本岛津公司); DHG-9030 鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司); Milli-Q 超纯水仪(美国 Millipore 公司)。

1.2 试剂

盐酸小檗碱(批号: DST191113-009; 含量 99.56%)、葛根素(批号: DST191001-002; 含量 99.3%)均购自成都德思特生物有限公司; 黄连、葛根等 14 味中药饮片均采购于安徽美誉中药饮片有限公司,由漯河市中心医院药学部制剂科于晓涛副主任中药师鉴定黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎炮制品,葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根炮制品,实验所用其他中药饮片经鉴定均符合中国药典 2020 年版标准。实验所用试剂甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 连葛消渴方工艺流程

称取处方量黄连、葛根、黄芪、生地黄、天花粉等 14 味药材饮片,加 8 倍量水回流提取 2 次,每次 1 h,合并滤液,真空浓缩,对浓缩液进行喷雾干燥,即得连葛消渴喷雾干燥粉末。

2.2 盐酸小檗碱和葛根素含量测定

2.2.1 色谱条件 Shimpack GIST C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相为水(0.2%甲酸-0.3%三乙胺)(A)-乙腈(B),梯度洗脱(1~10 min, 13%B; 10~13 min, 13%→14%B; 13~33 min, 14%→16%B; 33~40 min, 16%→30%B; 40~55 min, 30%→30.5%B; 55~60 min, 30.5%→90%B;

60~70 min, 90%B; 70~75 min, 90%→13%B; 75~85 min, 13%B); 流速 0.5 mL·min⁻¹; 检测波长为 267 nm; 柱温 22 °C, 进样量 10 μL。

2.2.2 混合对照品溶液的配制 精密称取盐酸小檗碱、葛根素适量,分别置于量瓶中,用甲醇溶解定容。精密移取盐酸小檗碱及葛根素对照品溶液至量瓶,加甲醇溶解定容,配制含盐酸小檗碱和葛根素浓度均为 2.00 mg·mL⁻¹ 的混合对照品溶液,备用。

2.2.3 供试品溶液制备 称取“2.1”项下连葛消渴方喷雾干燥粉 1.0 g,置于锥形瓶中加超纯水溶解后超声,取上清,离心,稀释 8 倍后即得。

2.2.4 阴性样品溶液制备 按处方量分别称取缺黄连、缺葛根的药材 2 份,按“2.1”“2.2.3”项下方法制备成黄连阴性、葛根阴性样品溶液。

2.2.5 测定结果 混合对照品溶液、供试品溶液及阴性样品溶液 HPLC 色谱图见图 1。阴性样品对供试品溶液 2 个主峰不产生干扰;且 2 个主峰分离度良好。

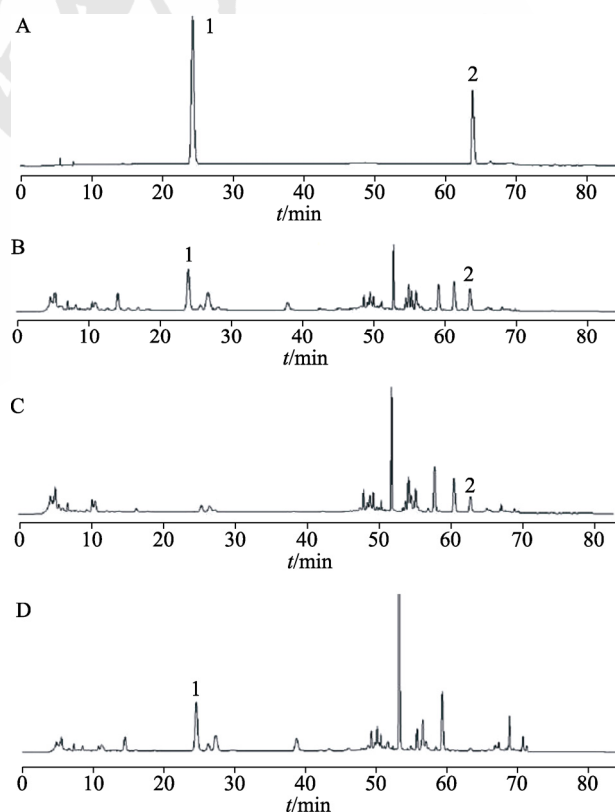


图 1 高效液相色谱图

A-混合对照品溶液; B-供试品溶液; C-葛根阴性样品溶液; D-黄连阴性样品溶液; 1-葛根素; 2-盐酸小檗碱。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-mixed reference solution; B-sample solution; C-negative sample solution without Puerariae Lobatae Radix; D-negative sample solution without Coptis Rhizome; 1-puerarin; 2-berberine hydrochloride.

2.2.6 线性关系考察 精密移取“2.2.2”项下混合对照品溶液，逐级稀释，进样测定。以混合对照品浓度为横坐标(x)，峰面积为纵坐标(y)，进行线性回归，盐酸小檗碱的回归方程为 $y=36\,152x-38\,776$ ， $r=0.999\,6$ ，线性范围 $5\sim100\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；葛根素的回归方程为 $y=20\,387x-95\,703$ ， $r=0.998\,9$ ，线性范围 $25\sim500\,\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.2.7 盐酸小檗碱和葛根素含量测定方法学考察 盐酸小檗碱和葛根素峰精密度 RSD 分别为 2.02%，1.50%($n=6$)；供试品溶液在 24 h 稳定，测定应在 24 h 内完成；重复性试验 RSD 分别为 1.8%，1.4%($n=6$)；平均加样回收率试验分别为 100.31%，99.44%，RSD 值分别为 1.25%，1.29% ($n=6$)。

2.3 水分测定

按照中国药典 2020 版附录 IX 水分测定法项下第一法测定^[7]。

2.4 出粉率测定方法^[8]

取相同体积的连葛消渴方浓缩液 2 份，1 份置于干燥至恒重的蒸发皿中，待其完全挥干，在 150 ℃烘箱中干燥 3 h，冷却后称重，所得干膏质量即为此体积浓缩液中固含物的量；另 1 份进行喷雾干燥，称定喷雾干燥后粉末的质量，即为粉末质量，计算出粉率：出粉率=(粉末质量/干膏质量)×100%。

2.5 数据处理

利用综合加权评分法^[9]，以喷雾干燥粉末的出粉率、含水率及盐酸小檗碱和葛根素的含量为评价指标，设定试验的最大值为 100 分，将各指标成分的总量转换成评分值，出粉率(a)、含水率(b)、盐酸小檗碱含量(c)和葛根素含量(d)的加权系数均为 0.25，将试验的各指标成分的评分值乘以相应的加权系数之后即求得综合评分值(y)。

$$y=(a_i/a_{\max}\times0.25+b_{\min}/b_i\times0.25+c_i/c_{\max}\times0.25+d_i/d_{\max}\times0.25)\times100$$

2.6 连葛消渴方喷雾干燥工艺单因素试验

本实验选取连葛消渴提取液的相对密度、进液速度、进风口温度及辅料加入量为喷雾干燥工艺的考察因素。

2.6.1 提取液相对密度 将加入 5%糊精的提取液，相对密度设定见表 1，进风口温度为 160 ℃，进液速度 $10\,\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 为喷雾干燥条件，记录喷雾干燥粉末的出粉率、含水率以及盐酸小檗碱和葛根素的含量，评价提取液的相对密度对喷雾干燥效果的影响，结果见表 1。

表 1 提取液相对密度考察试验结果

Tab. 1 Results of relative density test of extract

相对密度/ $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	出粉率/ %	含水率/ %	盐酸小檗碱/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	葛根素/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	综合 评分/分
1.06	80.33	5.35	20.31	18.72	97.80
1.07	81.94	5.42	21.12	19.31	99.70
1.08	76.92	5.56	20.34	18.99	96.23
1.09	72.85	5.62	20.92	18.79	95.15

连葛消渴提取液密度为 $1.06\sim1.07\,\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，随密度增加，出粉率逐渐降低； $1.06\sim1.09\,\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时含水率呈上升趋势，葛根素的含量先升高后降低，且密度为 $1.07\,\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时葛根素的含量达到峰值，盐酸小檗碱的含量变化趋势不明显，但在 $1.07\,\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 密度条件下时盐酸小檗碱的含量也达到了最高值，综合评分先增高后降低，密度为 $1.07\,\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时综合评分最高。

2.6.2 进液速度 将加入 5%糊精的提取液，相对密度为 $1.07\,\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，进液速度设定见表 2，进风口温度为 160 ℃，记录喷雾干燥粉末的出粉率、含水率以及盐酸小檗碱和葛根素的含量，评价进液速度对喷雾干燥效果的影响，结果见表 2。

表 2 进液速度考察试验结果

Tab. 2 Results of feed flow rate test

进液速度/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	出粉率/ %	含水率/ %	盐酸小檗碱/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	葛根素/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	综合 评分/分
5	81.71	5.02	21.07	19.21	100
7.5	76.86	5.61	20.37	19.08	94.89
10	74.22	5.66	20.54	18.93	93.88
12.5	72.26	5.73	20.90	18.71	93.16

连葛消渴提取液的进液速度在 $5\sim12.5\,\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ，随着进液速度的增加，出粉率及葛根素的含量呈下降趋势，喷雾粉末的含水率逐渐增高，盐酸小檗碱的含量先降低后又略微升高，综合评分呈下降趋势。

2.6.3 进风口温度 将加入 5%糊精量的提取液，相对密度为 $1.07\,\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，进风口温度设定见表 3，以 $10\,\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 进液速度为喷雾干燥条件，记录喷雾干燥粉末的出粉率、含水率以及盐酸小檗碱和葛根素的含量，评价进风口温度对喷雾干燥效果的影响，结果见表 3。

连葛消渴提取液的进风口温度在 $160\sim190\,^{\circ}\text{C}$ 内，随着进风口温度的增加，含水率及盐酸小檗碱的含量呈下降趋势，在 160 ℃条件下出粉率为最高值，在 170 ℃条件下葛根素含量达到峰值，在进风口温度为 180 ℃条件下综合评分最高。

表 3 进风口温度考察试验结果

Tab. 3 Results of inlet air temperature test

进风口 温度/℃	出粉率/ %	含水率/ %	盐酸小檗碱/ μg·mL ⁻¹	葛根素/ μg·mL ⁻¹	综合 评分/分
160	92.75	7.56	20.01	18.28	96.58
170	90.58	7.48	19.32	18.36	94.91
180	92.04	6.56	19.28	18.13	98.40
190	86.69	6.97	19.06	18.31	94.09

2.6.4 辅料加入量 提取液中辅料的加入量见表 4, 将其相对密度调整到 1.07 g·mL⁻¹, 进液速度为 10 mL·min⁻¹, 进风口温度设定为 160 ℃进液速度为喷雾干燥条件, 记录喷雾干燥粉末的出粉率、含水率以及盐酸小檗碱和葛根素的含量, 评价进风口温度对喷雾干燥效果的影响, 结果见表 4。

表 4 辅料量考察试验结果

Tab. 4 Results of the amount of adjuvant test

辅料量/ %	出粉率/ %	含水率/ %	盐酸小檗碱/ μg·mL ⁻¹	葛根素/ μg·mL ⁻¹	综合 评分/分
2.5	76.22	5.74	21.91	19.86	96.92
5	79.37	5.40	21.00	19.26	97.54
7.5	80.76	5.62	20.63	18.51	95.66
10	81.53	5.51	20.03	18.12	95.20

连葛消渴提取液的糊精加入量在 2.5%~10%, 随着糊精加入量的增加, 出粉率逐渐增加, 含水率又先降低又略微升高, 而盐酸小檗碱和葛根素的含量逐渐降低, 当辅料加入量为 5%时综合评分值最高。

2.7 喷雾干燥正交试验

基于单因素的考察结果, 以相对密度、进液速度、进口风温度以及辅料加入量为考察因素, 每个因素设置 3 个水平, 因素水平见表 5。以喷雾干燥

表 6 正交试验结果

Tab. 6 Results of orthogonal experiments

实验号	因素				评价指标				评分/分
	A 进风口温度	B 相对密度	C 进液速度	D 辅料加入量	出粉率/%	含水率/%	盐酸小檗碱/ μg·mL ⁻¹	葛根素/ μg·mL ⁻¹	
1	1	1	1	1	76.26	8.64	23.10	18.94	92.24
2	1	2	2	2	75.50	8.53	23.90	20.85	95.40
3	1	3	3	3	71.79	8.06	22.07	19.48	91.81
4	2	1	2	3	72.07	8.05	22.25	19.89	92.61
5	2	2	3	1	64.06	8.47	22.14	19.32	88.10
6	2	3	1	2	75.50	7.55	19.71	16.81	88.83
7	3	1	3	2	64.82	8.66	21.89	19.02	87.27
8	3	2	1	3	63.32	7.04	18.69	16.88	85.54
9	3	3	2	1	68.14	7.41	22.23	17.81	90.68
K ₁	279.44	272.12	266.61	271.03					
K ₂	269.54	269.04	278.68	271.49					
K ₃	263.49	271.31	267.18	269.95					
R	5.32	1.03	4.02	0.51					

粉末的出粉率、含水率以及盐酸小檗碱和葛根素的含量为评价指标, 按照 L₉(3⁴)正交表设计试验。取连葛消渴提取液 9 份, 每份 100 mL 进行喷雾干燥。正交试验结果见表 6, 方差分析结果见表 7。

表 5 正交试验因素水平表

Tab. 5 Factors and levels of orthogonal experiment

水平	A 进风口 温度/℃	B 相对 密度/g·mL ⁻¹	C 进液速度/ mL·min ⁻¹	D 辅料 加入量/%
1	160	1.07	5	2.5
2	170	1.08	7.5	5
3	180	1.09	10	7.5

通过直观分析, 各因素对喷雾干燥过程的影响顺序为 A 进风口温度>C 进液速度>B 相对密度>D 辅料加入量。选择偏离平方差和最小者 D 为误差项, 做近似估计^[10-11], 对正交试验结果进行方差分析, 结果显示, 因素 A 进风口温度以及因素 C 进液速度对连葛消渴提取液喷雾干燥工艺试验结果有显著影响, 而因素 B 提取液的密度以及因素 D 辅料加入量对正交试验结果的影响不显著, 结合实际生产以及考虑经济效益, 最终确定连葛消渴提取液的喷雾干燥的最佳工艺为 A₁B₁C₂D₂, 即进风口温度 160 ℃, 提取液的密度为 1.07 g·mL⁻¹, 进液速度 7.5 mL·min⁻¹, 糊精加入量为 5%。

2.8 验证试验

为进一步考察确定工艺的可靠性与稳定性, 取同批次的连葛消渴提取液 3 份, 每份 100 mL, 按上述优选出的工艺进行 3 次验证试验, 试验结果见表 8。3 组试验各指标比较 RSD 均<3%, 说明该工艺稳定, 重现性较好。

表7 方差分析表

Tab. 7 Variance analysis table

方差来源	偏差平方和	自由度	均方	F值
A	43.27	2	21.63	104.26
B	1.70	2	0.85	4.10
C	30.95	2	15.47	74.58
D	0.41	2	0.21	1.00
E(误差)	0.41	2		

注: $F(0.05)=19$, $F(0.01)=99$ 。Note: $F(0.05)=19$, $F(0.01)=99$ 。

表8 喷雾干燥优化验证试验

Tab. 8 Verification of optimized spray-drying conditions

序号	出粉率/%	含水率/%	盐酸小檗碱/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	葛根素/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
1	79.34	4.95	23.88	20.39
2	78.58	4.78	23.95	20.12
3	80.21	5.01	23.76	20.59
RSD/%	1.03	2.43	0.40	1.16

3 讨论

本研究通过多指标综合加权评分法结合正交试验优选连葛消渴方提取液的喷雾干燥工艺,最终确定该处方的喷雾干燥工艺:进风口温度 $160\text{ }^{\circ}\text{C}$,提取液的密度 $1.07\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$,进液速度 $7.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,糊精加入量5%。通过喷雾干燥,提取液由液体变为粉末,该方法具有瞬时干燥、过程简单、质量可控性强以及适于工业生产等特点,值得推广使用^[12]。

连葛消渴处方中含有乌梅、黄芪、生地黄及麦冬等,提取液中含有较多的小分子糖和有机酸,故在喷雾干燥过程中容易发生热熔型黏壁现象^[13]。进风口温度、进液速度、提取液的密度以及辅料的加入量等都会影响喷雾干燥的效果^[14]。喷雾干燥进风口温度是影响连葛消渴提取液喷雾干燥效果的关键因素之一。进风口温度可影响喷雾干燥粉的粒度、黏性以及溶剂残留量等,温度过低会造成干燥不充分,造成所得喷干粉的含水率偏高;由于提取液中含有小分子糖和有机酸,温度过高又将导致热熔型黏壁^[15]。进液速度可以决定物料在干燥室、分离器以及输送机中的停留时间,同时还会影响物料的雾化程度及液滴的大小,其为影响连葛消渴提取液喷雾干燥过程的另一重要因素。研究发现,进液速度高,药物提取液的处理量大,可以缩短喷雾干燥时间,但是,进液速度过高会导致溶剂蒸发不充分,降低出口温度,进而影响喷雾粉末的含水率以及出粉率^[16]。本次实验以出粉率、干粉的含水率以及小檗碱和葛根素的含量为评价指标,优选连葛消渴提取液喷雾干燥条件,为连葛消渴方后续的开发奠定了良好的

基础,同时也为其他中药提取液的喷雾干燥提供了一定的参考依据。

REFERENCES

- [1] YIN C, WANG P Y, HU Y Y, et al. Effect of Huanglian Dihuang decoction on the expression of CTGF and FN₁ in myocardium of rat with diabetic cardiomyopathy[J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药), 2020, 37(6): 698-703.
- [2] ZONG Y, DONG H L, CHEN T, et al. Mechanism of herb pair containing Scutellariae Radix and Coptidis Rhizoma on treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50(4): 888-894.
- [3] YANG F, DONG X X, GUO Y. Effects of puerarin on rats with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Appl Physiol(中国应用生理学杂志), 2019, 35(4): 355-358.
- [4] LYU H W, LUO M, LI Y X, et al. Overview on hypoglycemic active constituents of traditional Chinese medicine based on insulin receptor signaling pathway[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2019, 44(19): 4158-4164.
- [5] ZHANG L Z, WANG R Y, LIU Y. Formulation study for nifedipine spray dried dispersion with Taguchi design[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(9): 1303-1307.
- [6] ZHOU T Z, WANG L, HUANG S, et al. Research progress and prospects of spray drying technology[J]. Liaoning Chem Ind(辽宁化工), 2019, 48(9): 907-910.
- [7] 中国药典. 一部[S]. 2020: 附录IXH.
- [8] LI Y, YI L J, LIU L, et al. Optimization of spray drying technology for Yixintai compound concentrate by Box-Behnken response surface method combined with BP neural network[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2021, 30(18): 1715-1723.
- [9] LIN X, YAN G H, PAN X D, et al. Optimization for extraction technology of Qinhuang gel by multicriteria comprehensive assessment[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(12): 1502-1507.
- [10] HUANG Y, WEN M, YANG L, et al. Study on optimizing matrix formulation of Huayusan gel patch by orthogonal design[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(9): 1299-1302.
- [11] HE L J, XU X M, YAN Y H, et al. Optimization of preparation process of Compound Three Herbs Droplet by orthogonal experiment[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(9): 1355-1359.
- [12] YANG J Y, WANG R G, WANG C, et al. Research progress of spray drying[J]. Asia Pac Tradit Med(亚太传统医药), 2018, 14(9): 97-99.
- [13] LI J X, SHI X, ZHAO L J, et al. Correlation between chemical compositions of traditional Chinese medicine extracts and phenomenon of wall stickiness in spray drying[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2018, 43(19): 3867-3875.
- [14] CHEN G Y, SONG Y T, LIU Y J, et al. Optimization of low-temperature spray-drying process of sea-buckthorn strengthening tea granules by response surface methodology[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(12): 1516-1521.
- [15] GIRI S K, MANGARAJ S, SINHA L K, et al. Quality of spray dried soy beverage powder as affected by drying and feed parameters[J]. Nutr Food Sci, 2017, 47(4): 567-577.
- [16] GAURA K, WILLEMS G J, FRIJLINK H W, et al. A design of experiment approach to predict product and process parameters for a spray dried influenza vaccine[J]. Int J Pharmaceut, 2016, 511(2): 1098-1111.

收稿日期: 2021-12-10

(本文责编: 沈倩)