

中国医药工业杂志



2018-8
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊



关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣
您可信赖的供应商

www.colorcon.com.cn



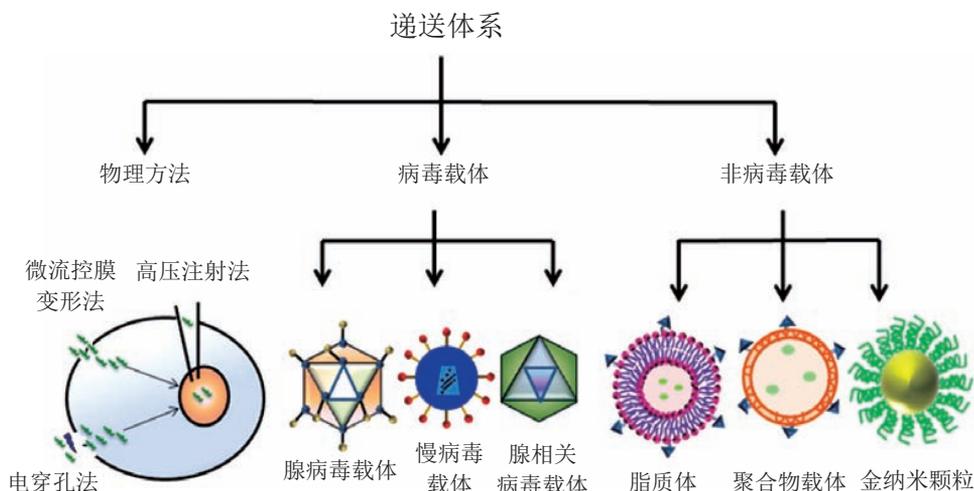
主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会



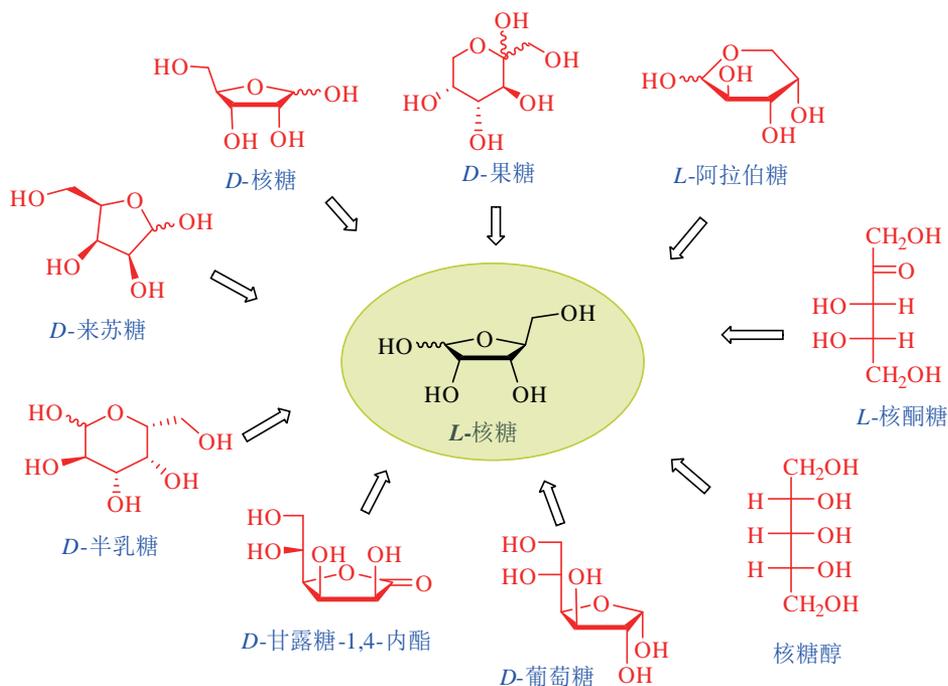
微信号 : cjph-cjph

· 专论与综述 ·

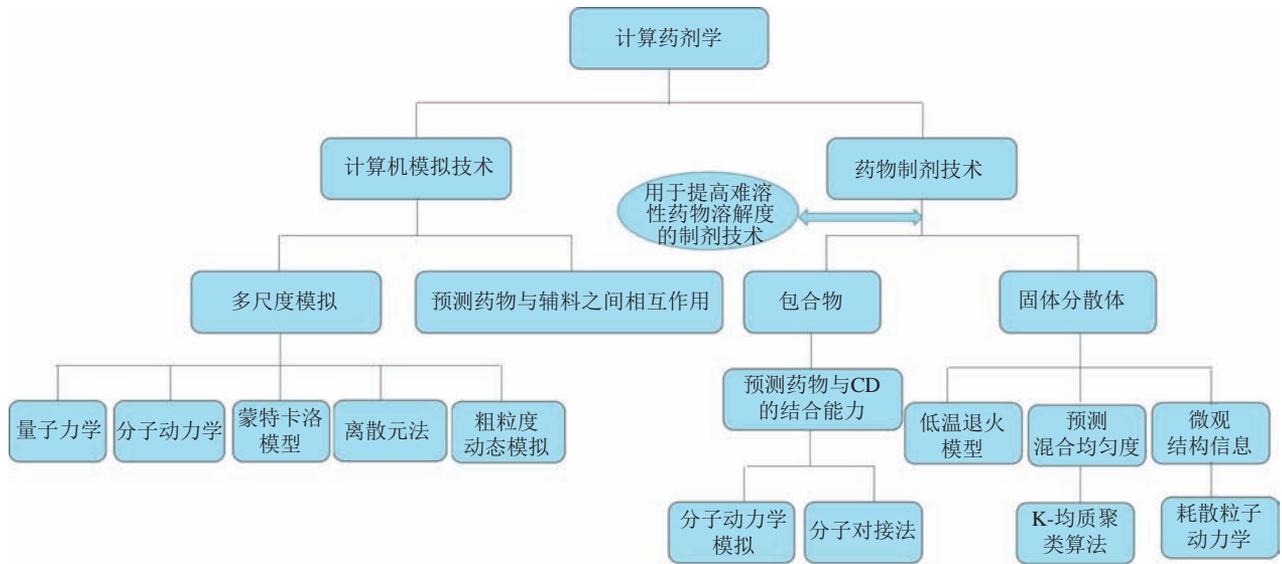
- 1041** CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



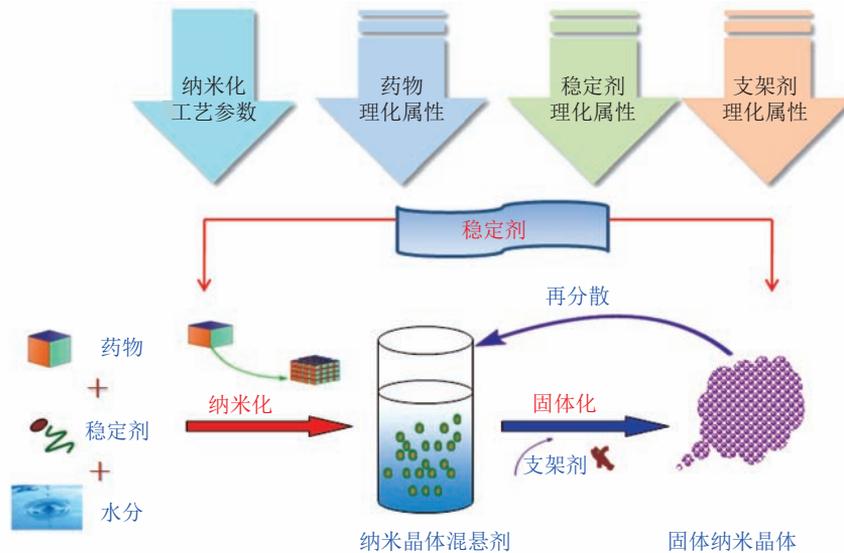
- 1053** L-核糖的合成研究进展.....邹晔, 苏为科*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002



1066 计算药剂学在提高难溶性药物溶解度中的应用.....王嘉新, 栾瀚森*, 王浩
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.003



1073 药物固体纳米晶体稳定性关键影响因素的研究进展.....刘阳, 谢锦, 许俊男, 岳鹏飞*, 杨明*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.004

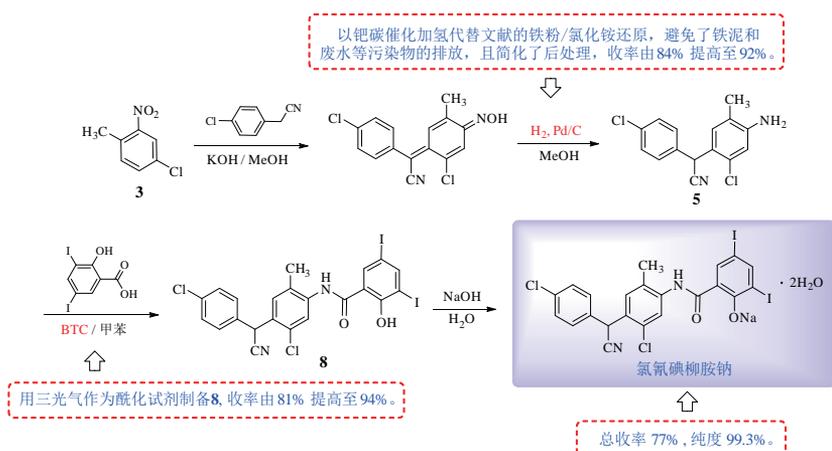


1083 喷雾冷冻干燥技术及其在吸入制剂中的应用.....王珏, 朱壮志, 张晓红*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.005

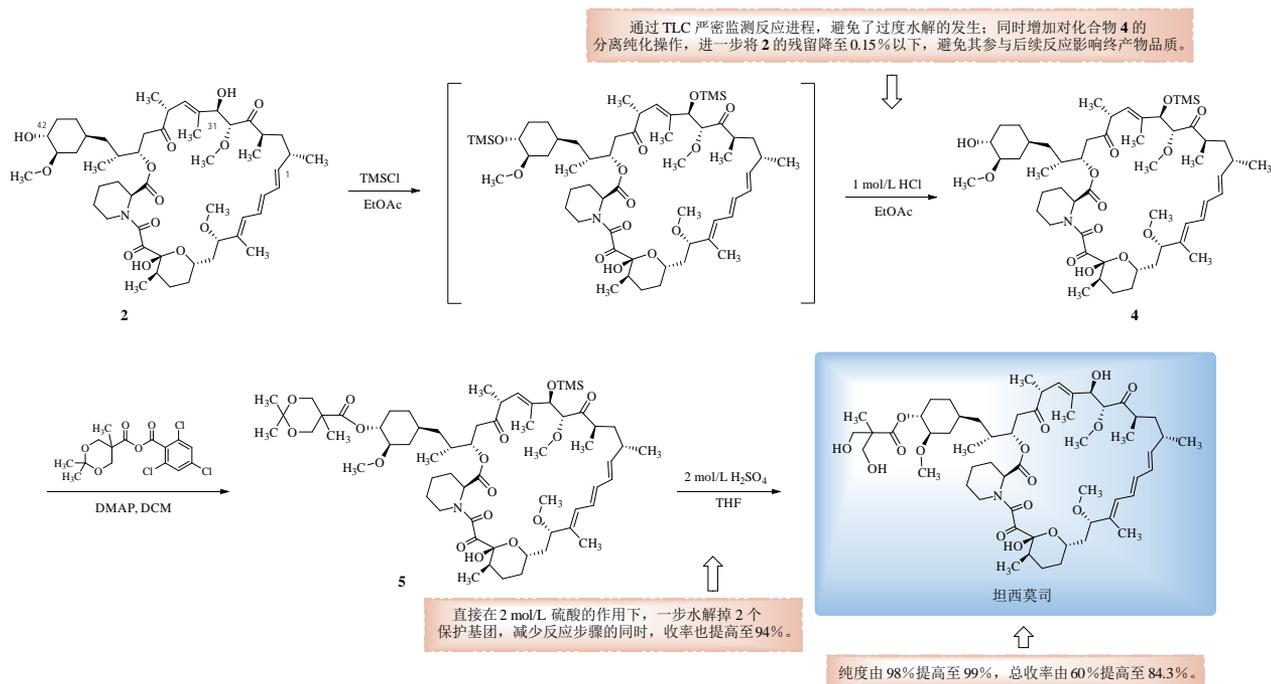


喷雾冷冻干燥 (SFD) 技术在吸入制剂中的应用

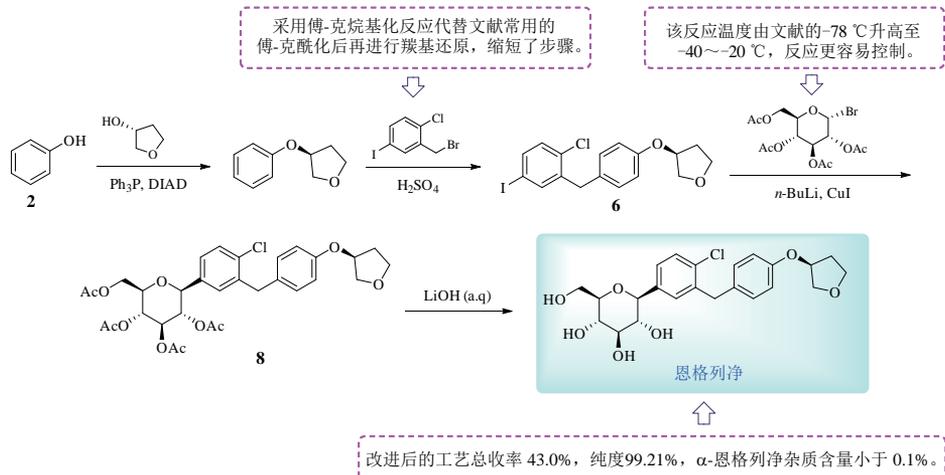
1091 氯氟碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹 晔, 李林玲, 陈仁尔, 苏为科*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



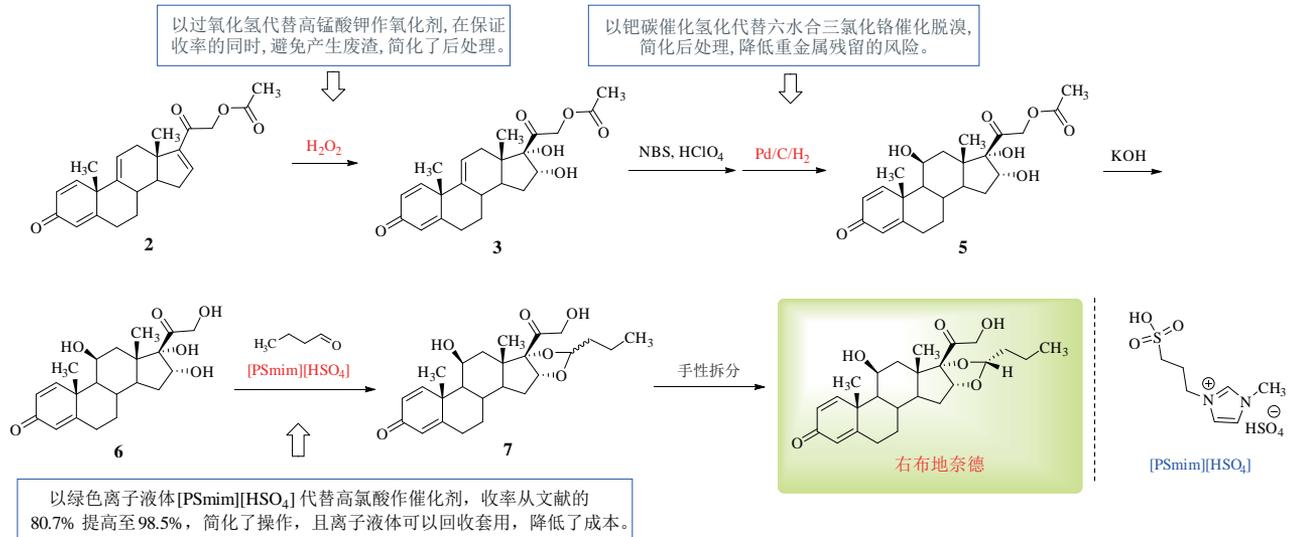
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦, 唐贞波, 宋传玲, 张贵民*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



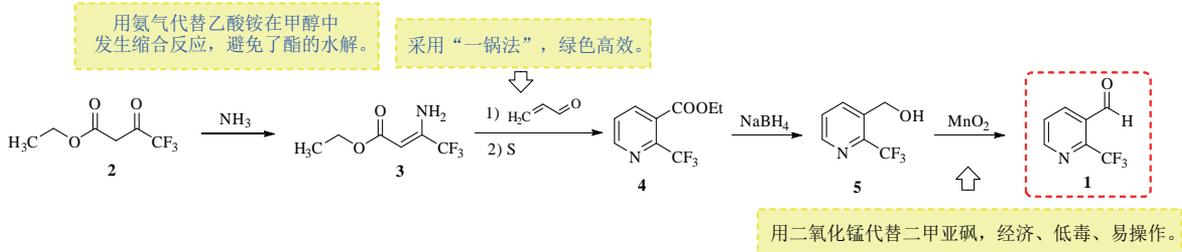
1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金, 陈 林*, 李江红, 任凤英, 杨 晨, 苟小军
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



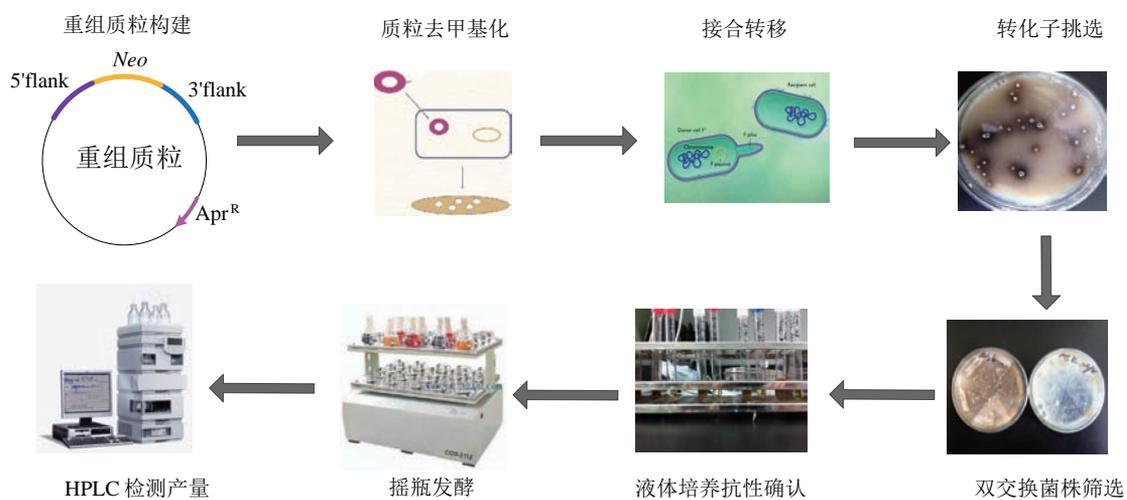
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆杨,王萍萍,钱超*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010

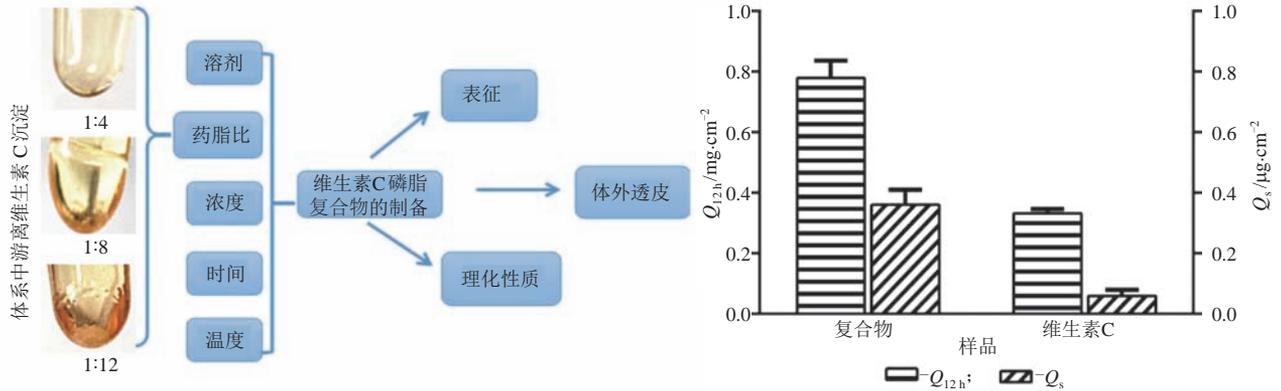


1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同PKS敲除菌株的构建.....孟令卓,王勇,储炬*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



基因敲除菌构建、发酵以及产量测定流程示意图

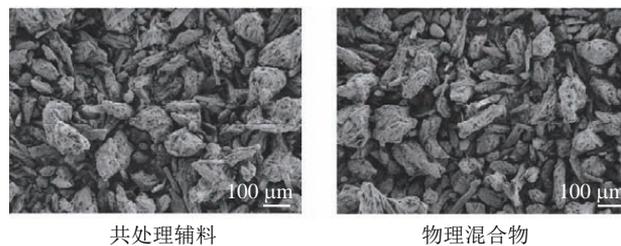
1121 维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察.....黄蓓, 黄传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



1129 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察.....李海刚, 徐佳敏, 徐康
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



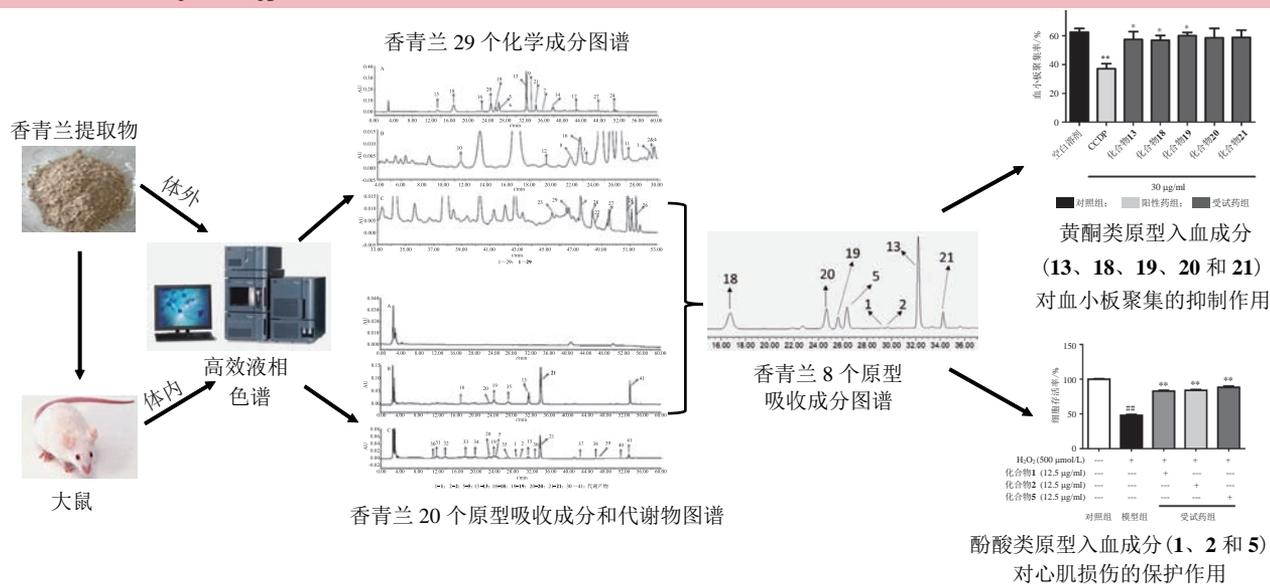
1136 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用.....蔡杰, 顾王文, 丁亚萍*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....

李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 彤, 刘 莉*

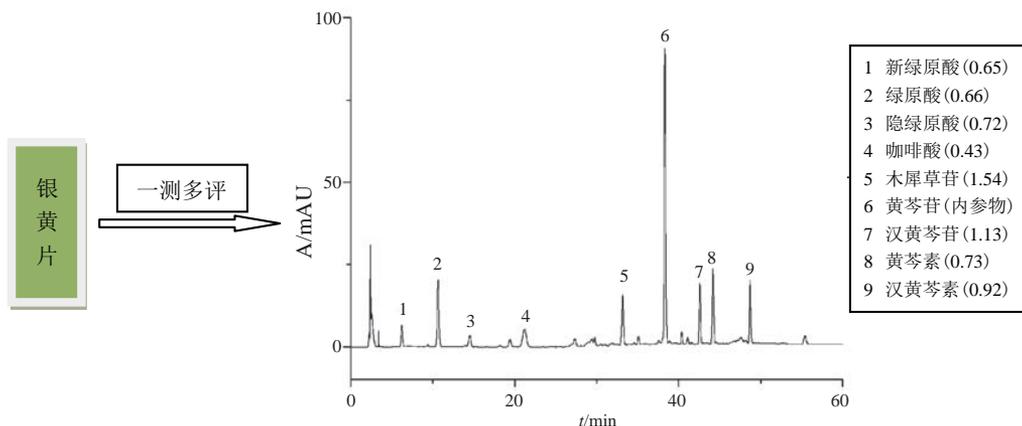
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....

宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林*

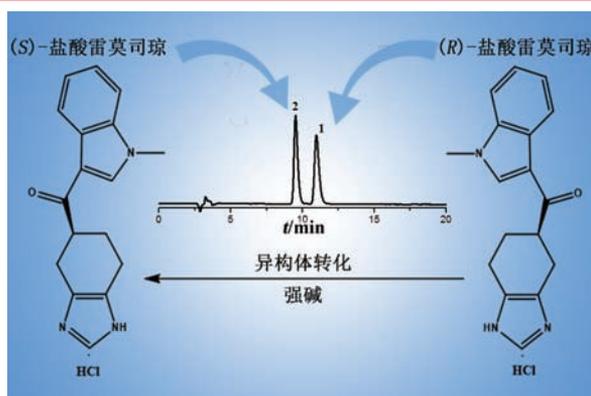
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



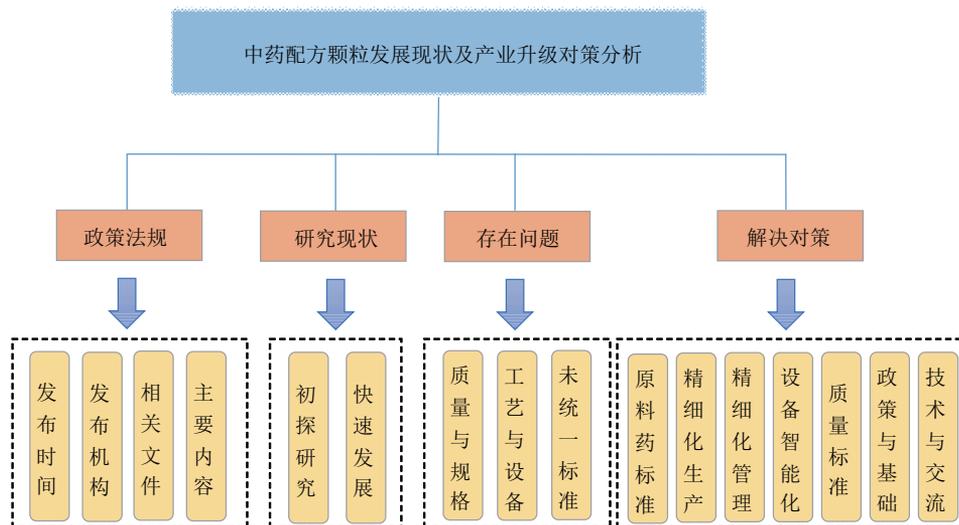
1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....

沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠*

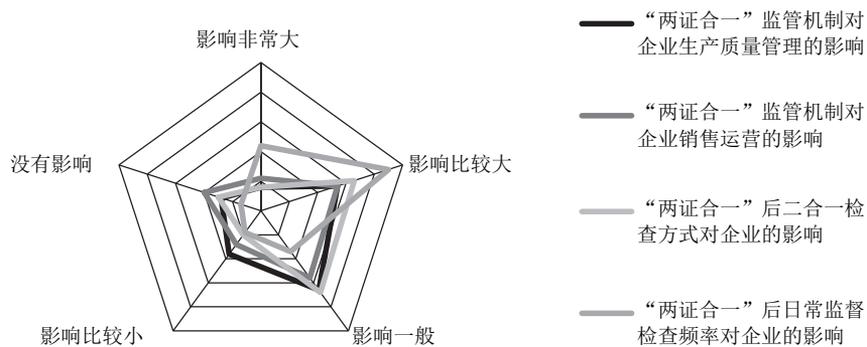
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



1161 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析.....林环玉, 伍振峰*, 曾丽华, 王学成, 杨明*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

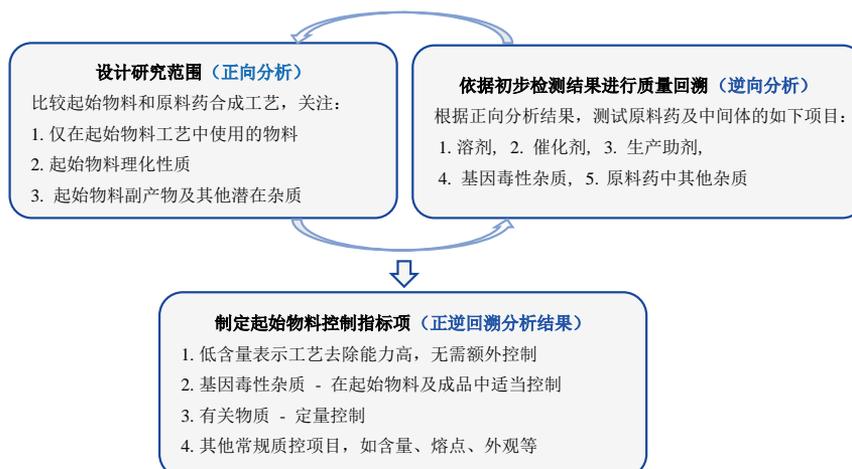


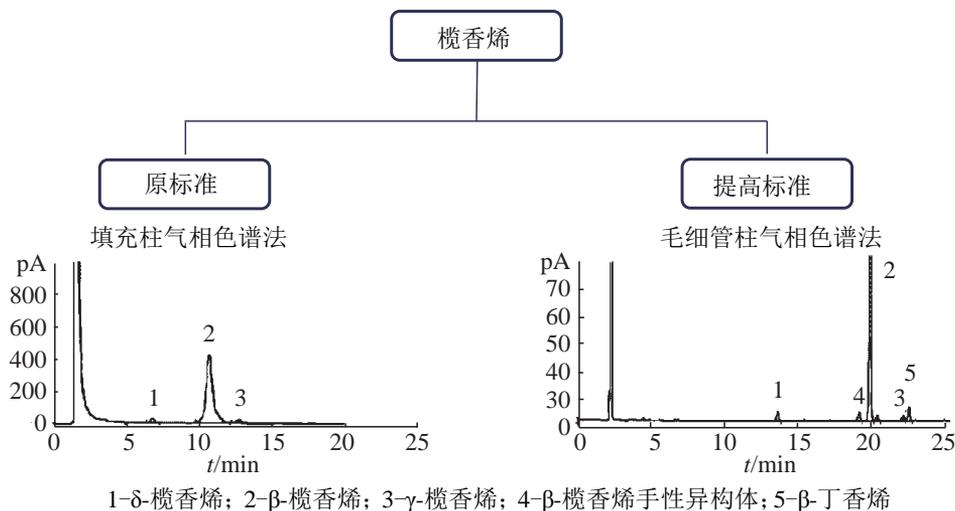
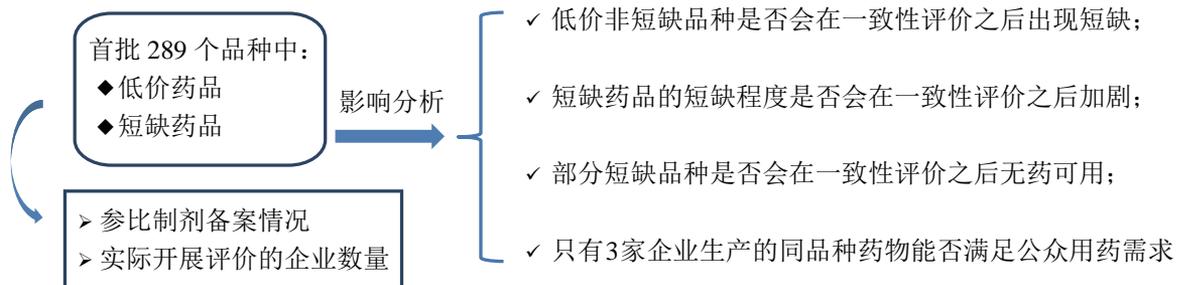
1166 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响.....颢孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019

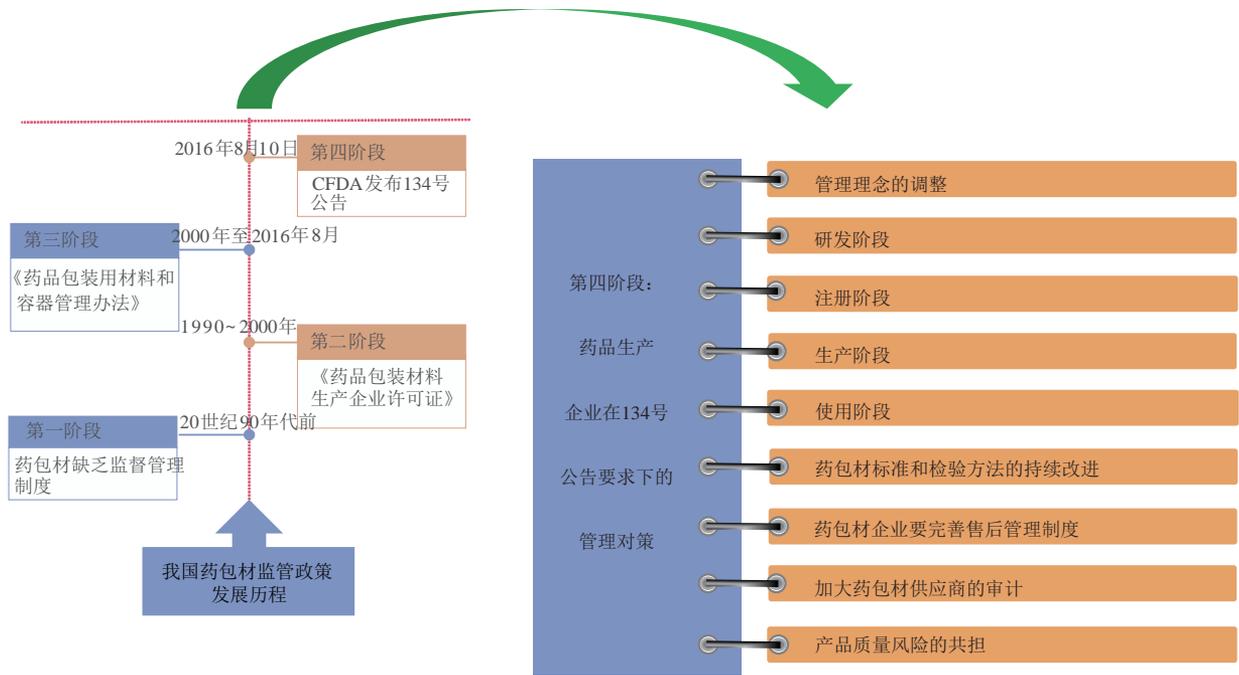


“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响

1172 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制.....杜爽, 梁毅*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







计算机化系统验证流程

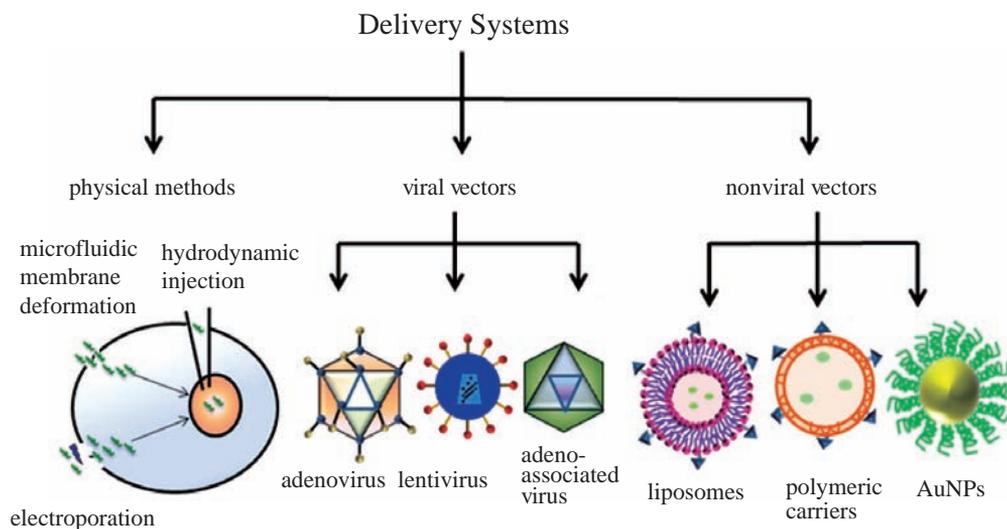
· 其他 ·

广告索引(1071)

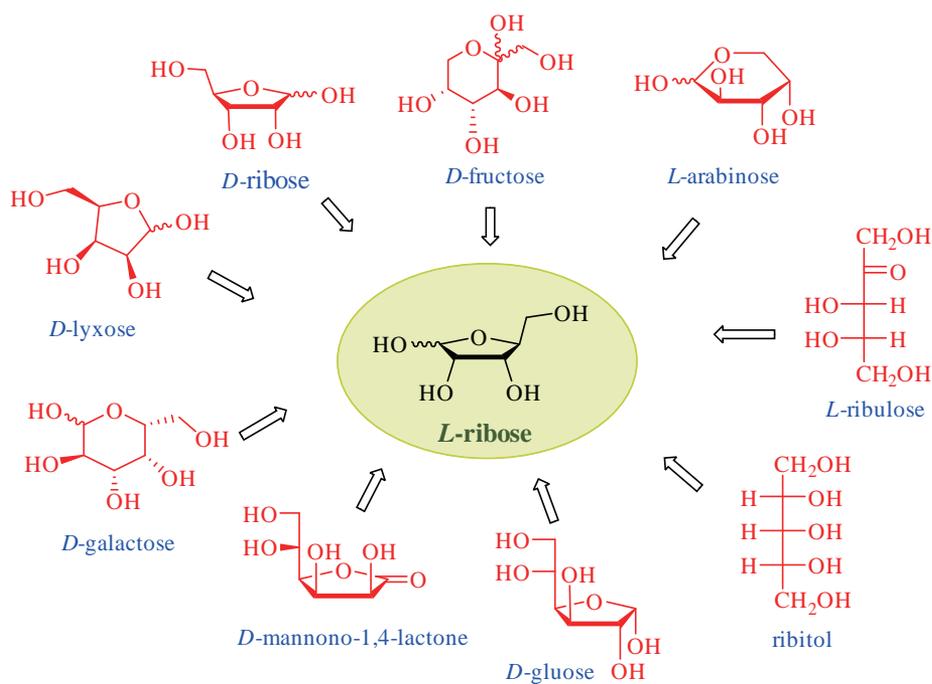
制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

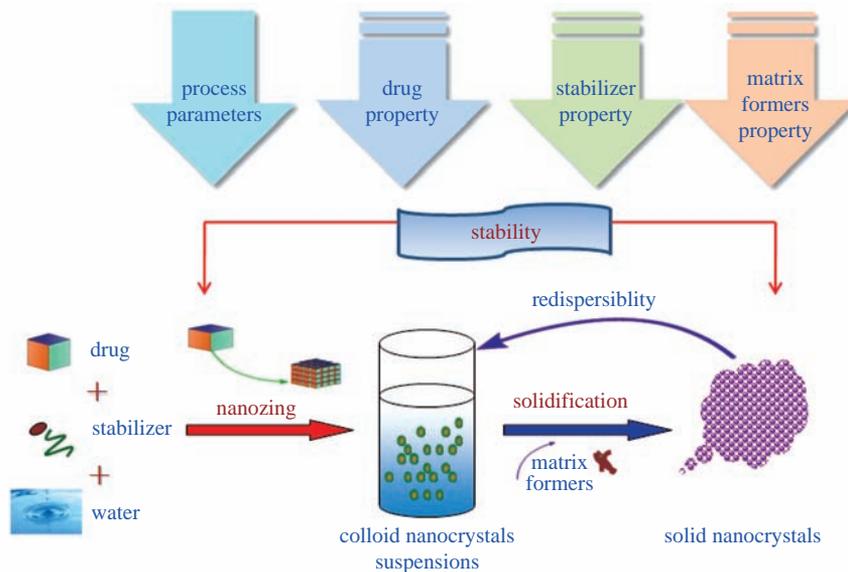
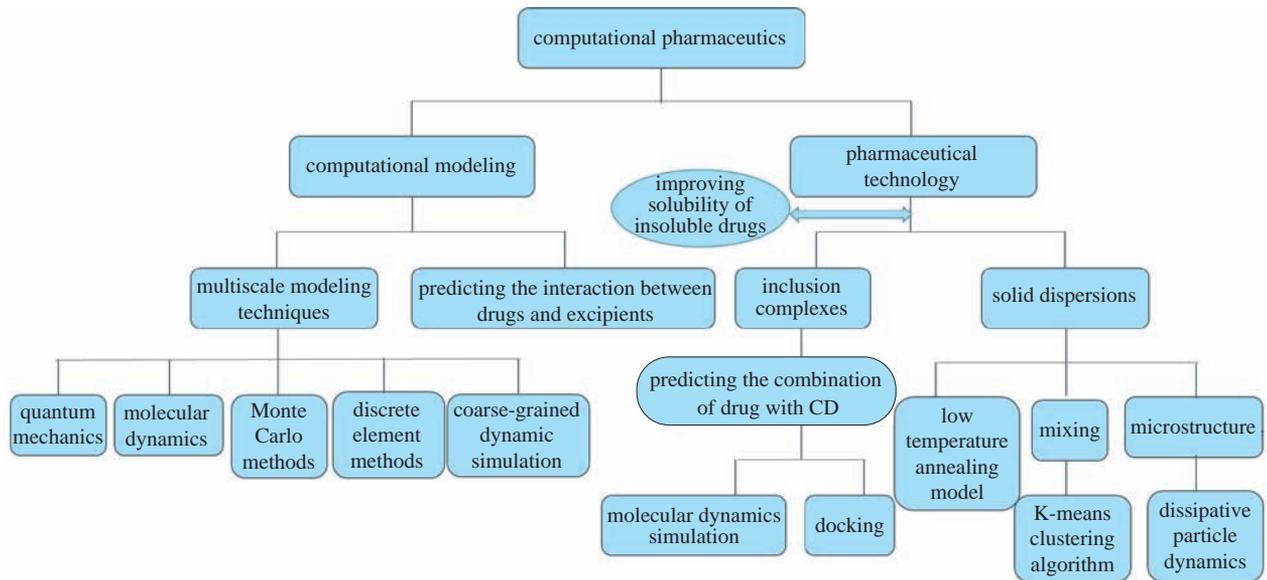
Perspectives & Review

- 1041** Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....*SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053** Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....*ZOU Y, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

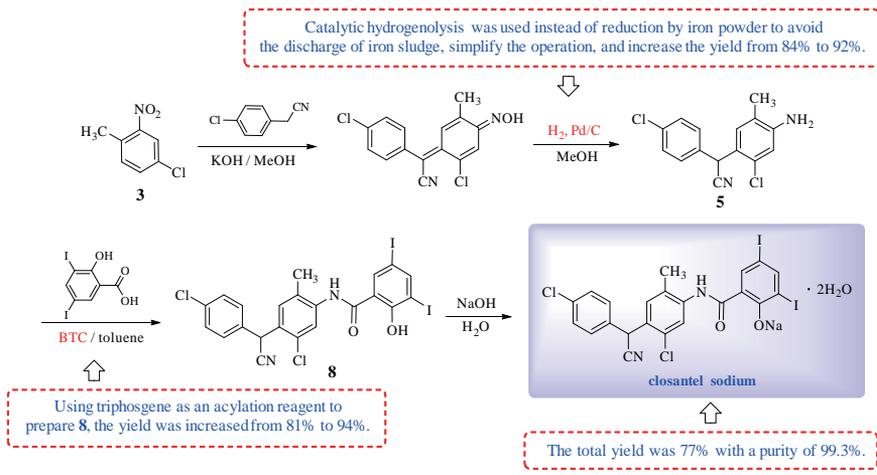




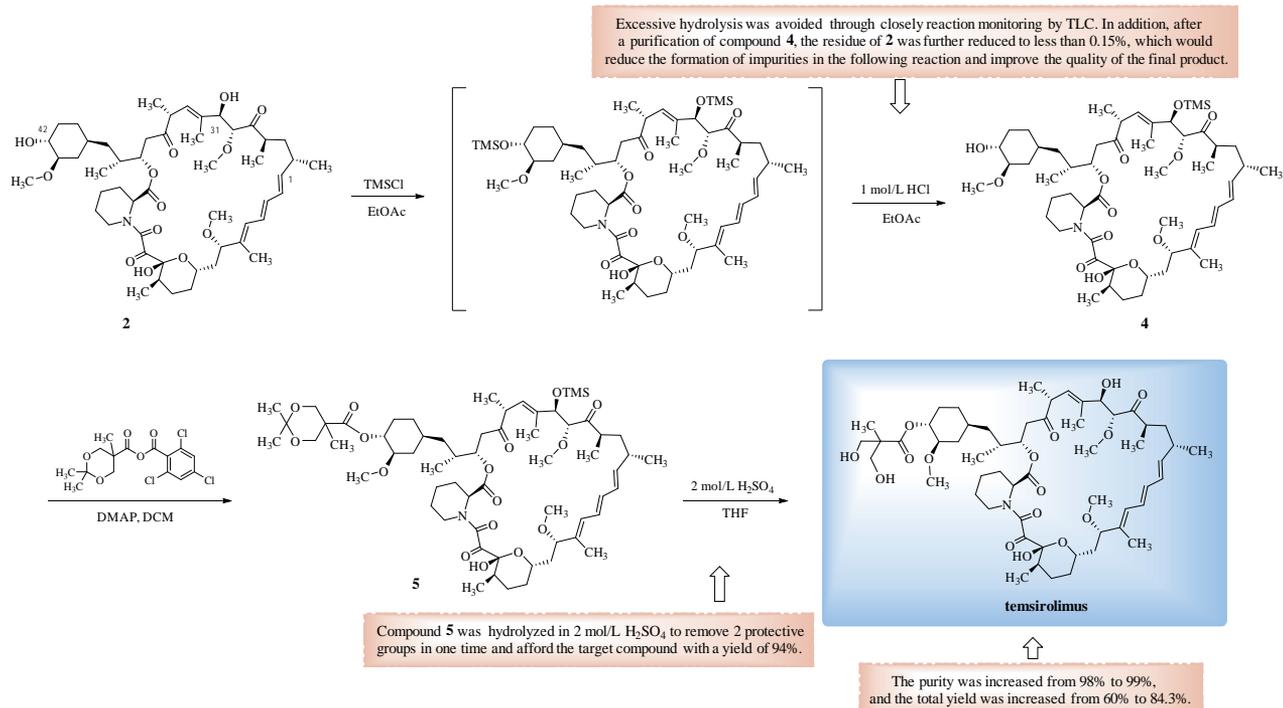
SFD	Dry Powder	Application
spray ↓ freeze ↓ dry	<ul style="list-style-type: none"> ➤ spherical ➤ low-density ➤ highly porous 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ small molecules ➤ peptides/proteins ➤ DNA/RNA ➤ vaccines

Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

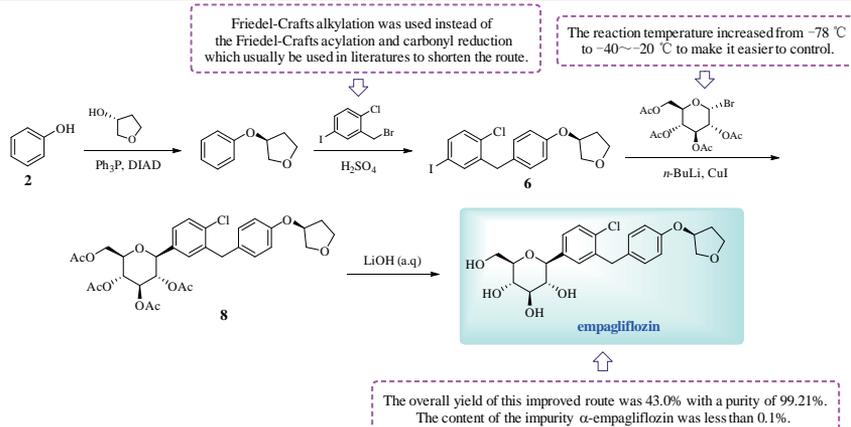
1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium.....*ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



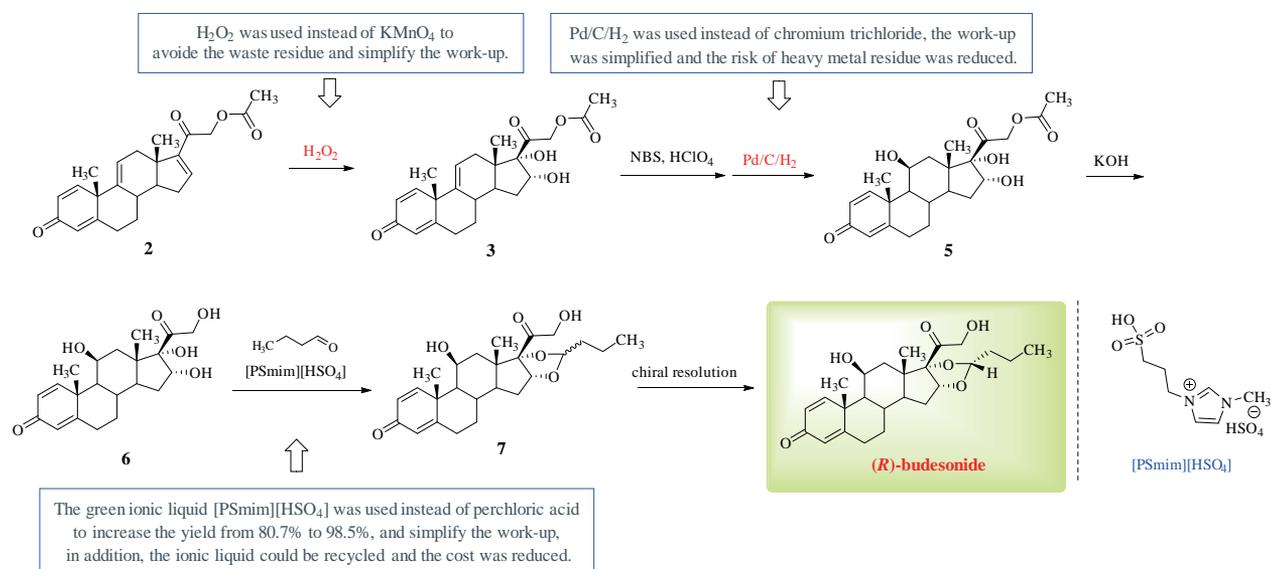
1095 Improved Synthesis of Temsirolimus.....*BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



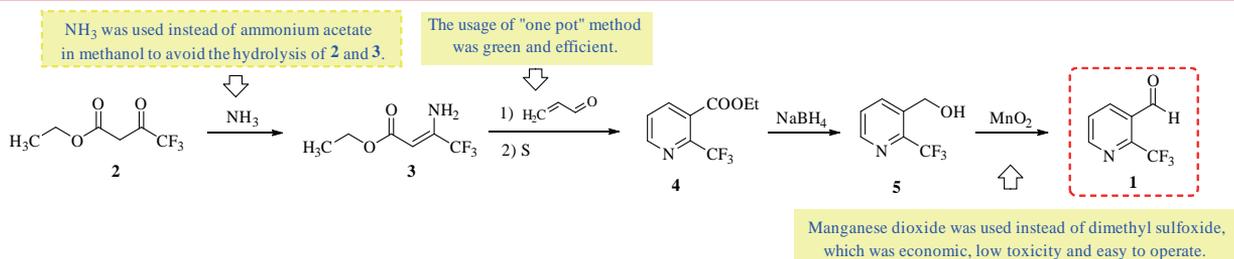
1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin.....
.....*SHI K J, CHEN L*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



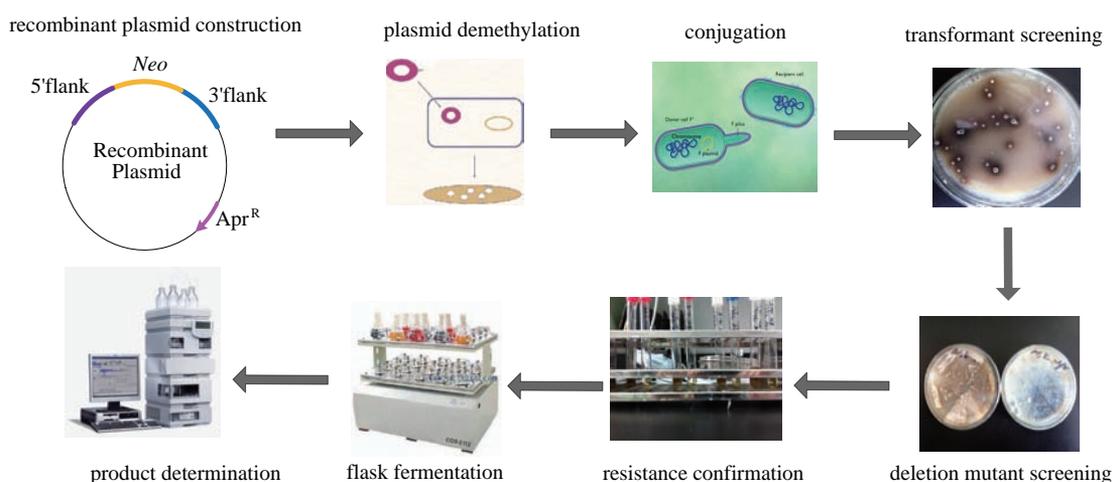
1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide.....XING L H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde.....LU Y, WANG P P, QIAN C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010

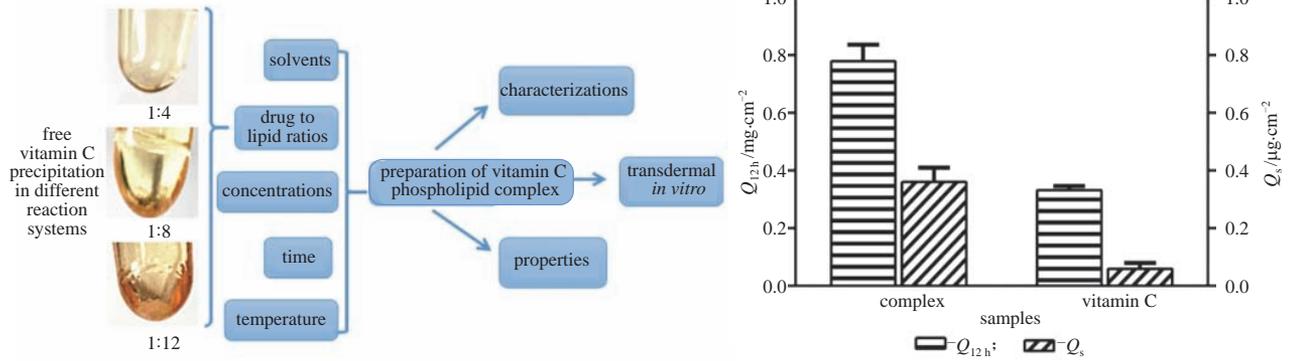


1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugal Transformation System.....MENG L Z, WANG Y, CHU J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011

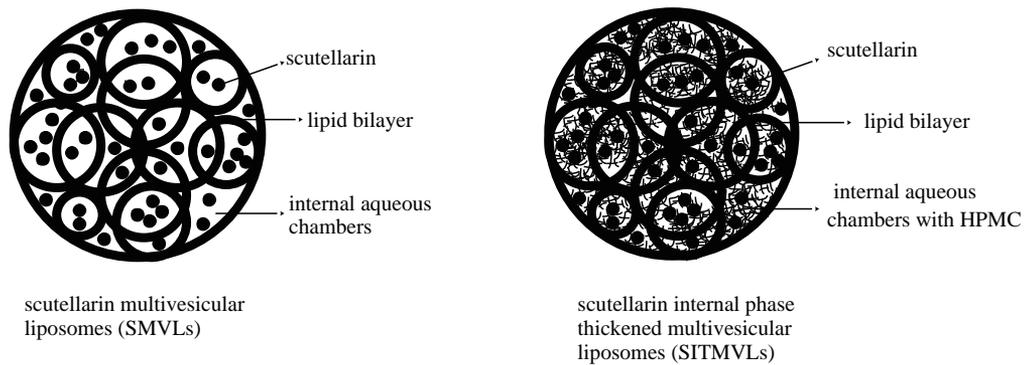


The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

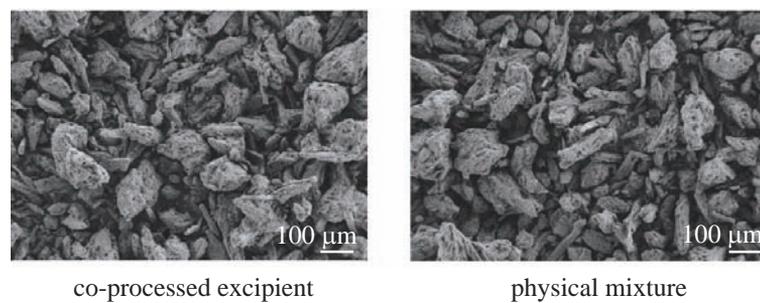
1121 Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



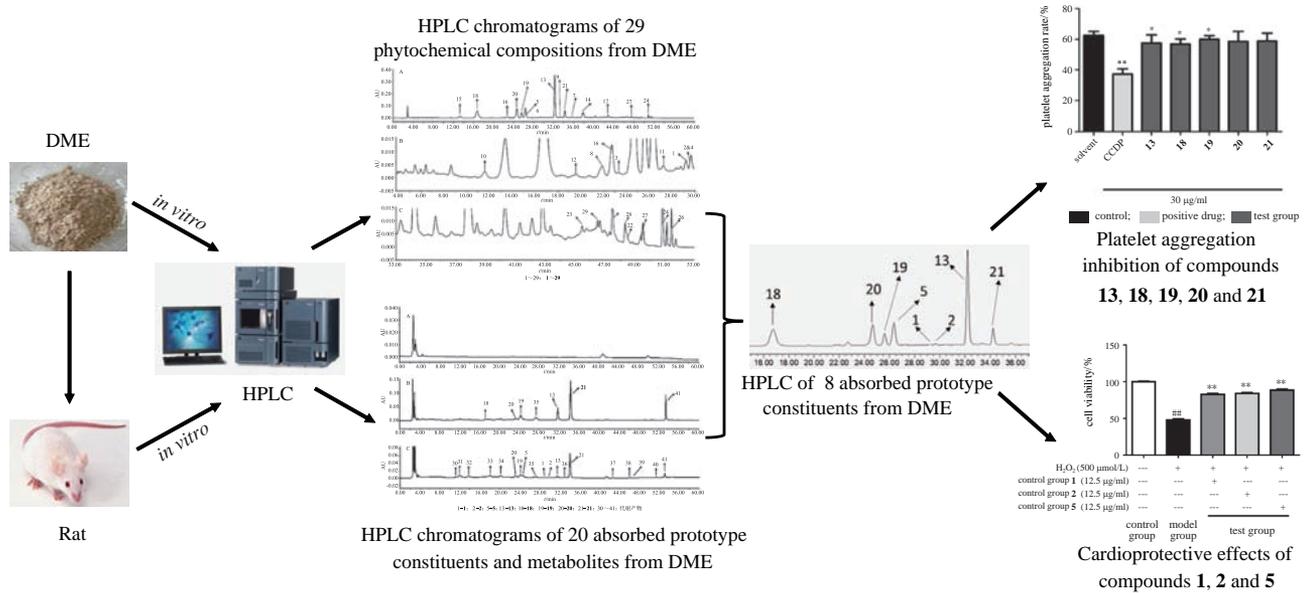
1129 Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....LI H G, XU J M, XU K
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



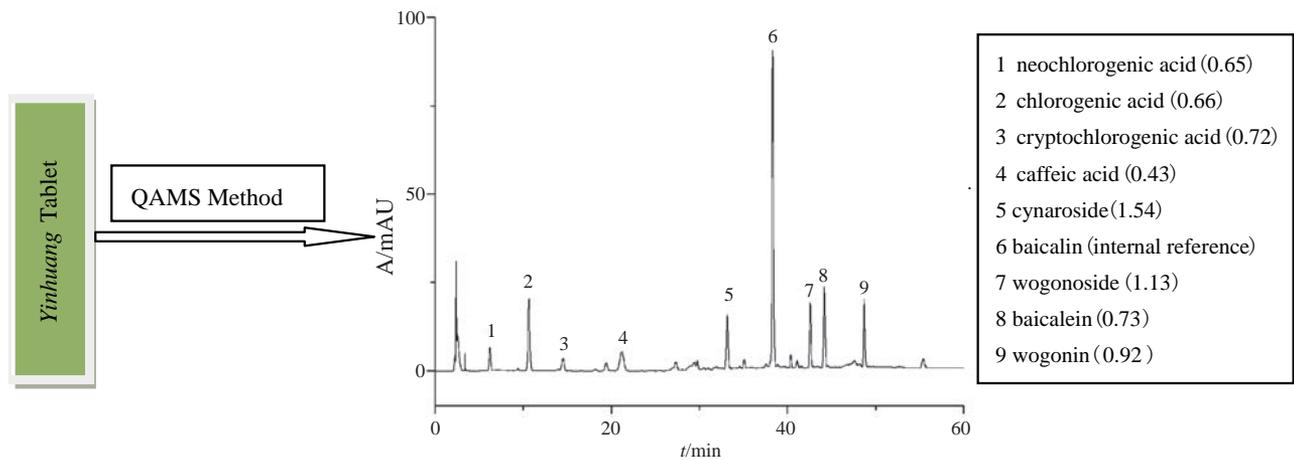
1136 Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....CAI J, GU W W, DING Y P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



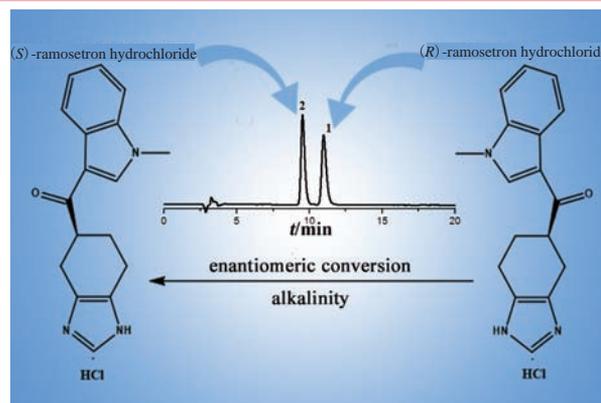
1142 Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacochimistry Analysis.....*LI Z H, YAN R J, XING J G, WU T, LIU L**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



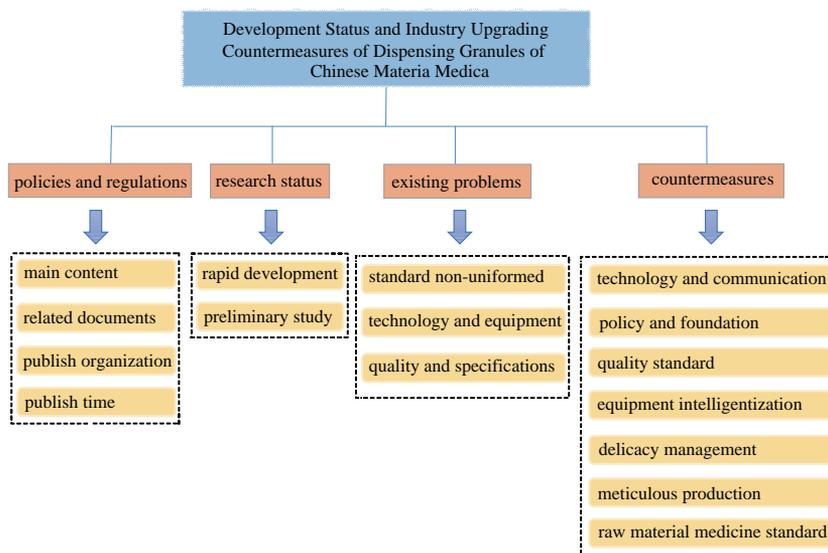
1149 Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NING S B, WANG J F, ZHAN Z S, ZHOU M B, XIN D, TENG J L**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



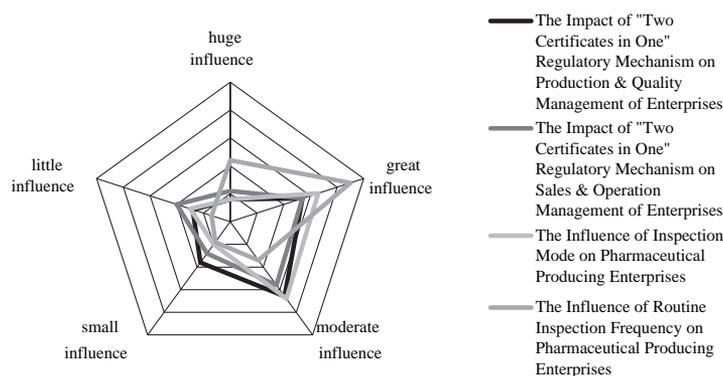
1155 Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHEN C, XIA X, GAO W Y, ZENG S S, YE J C**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



1161 Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F**, *ZENG L H, WANG X C, YANG M**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

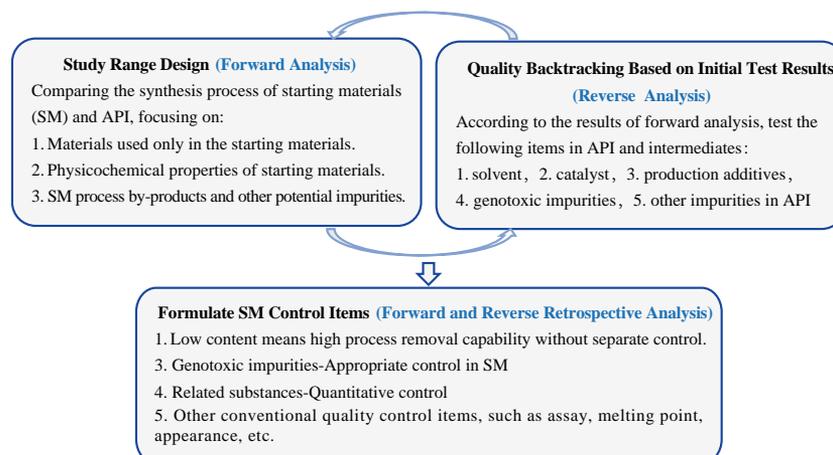


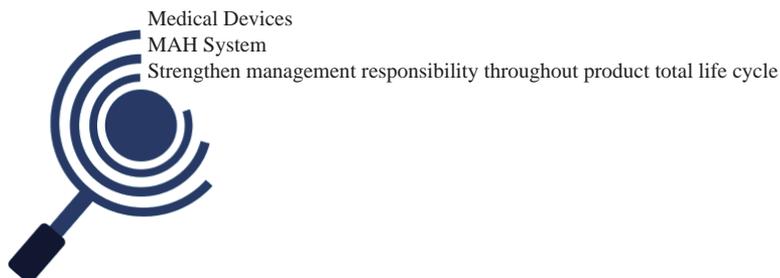
1166 Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises...*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



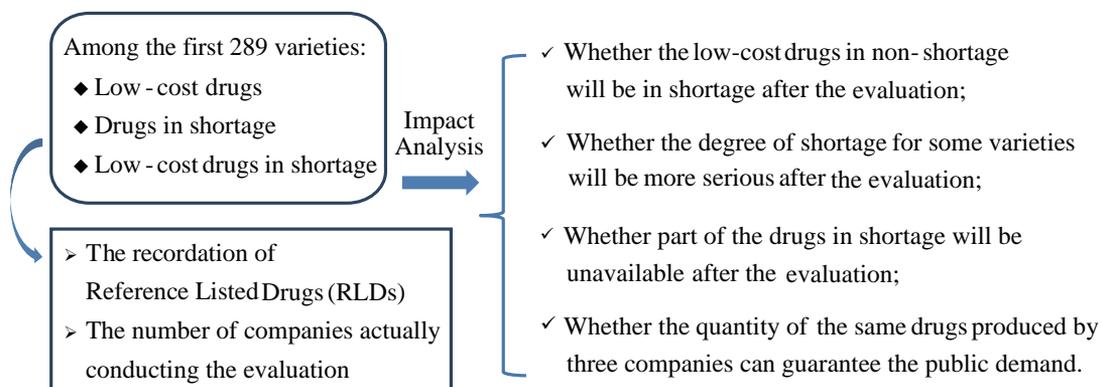
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

1172 Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission*DU S, LIANG Y**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

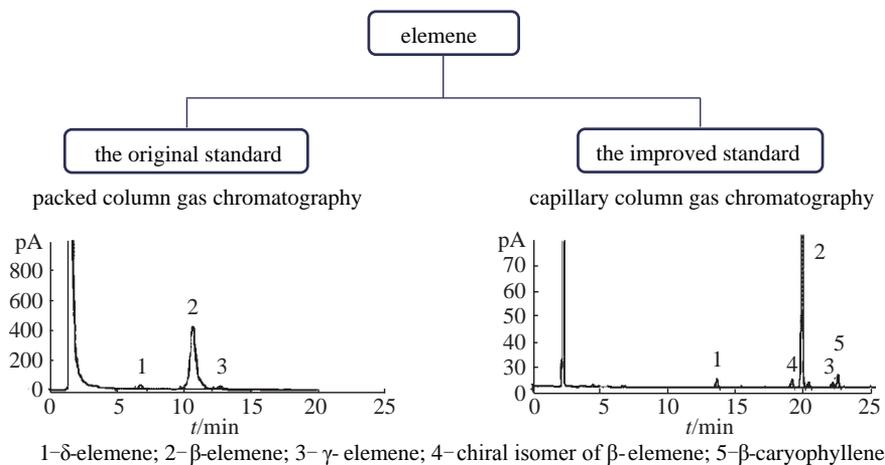




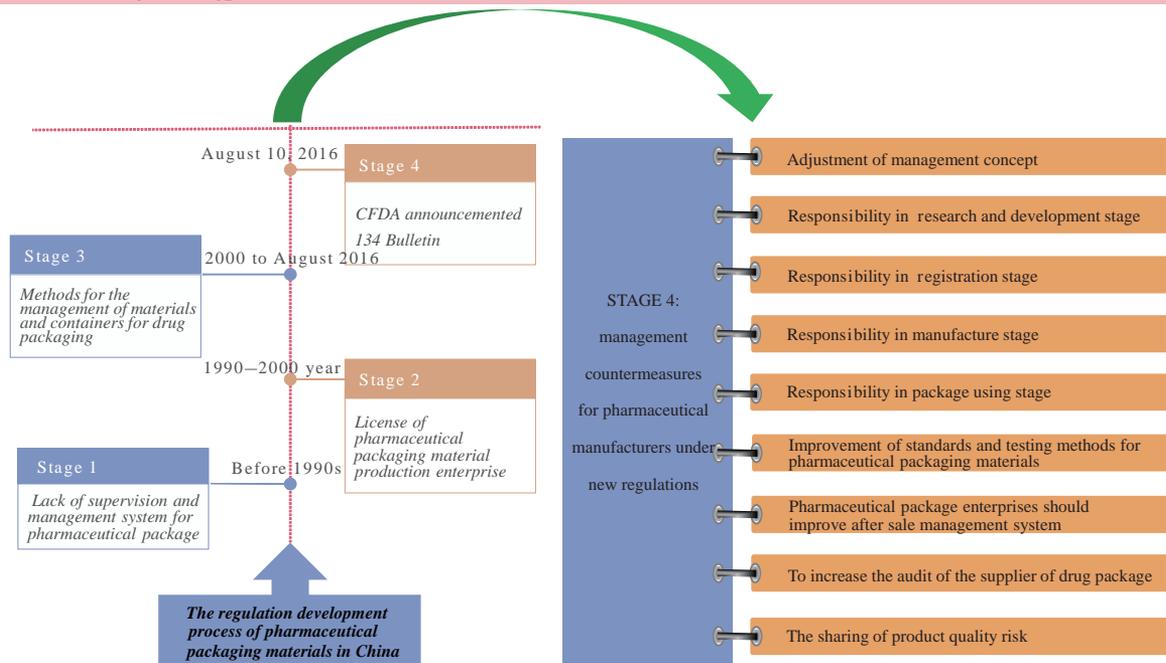
1182 Analysis and Proposal of Quality and Efficacy Consistency Evaluation for Generics on the Low-cost Drugs and Drugs in Shortage.....YU X W, DONG M, YOU C N*



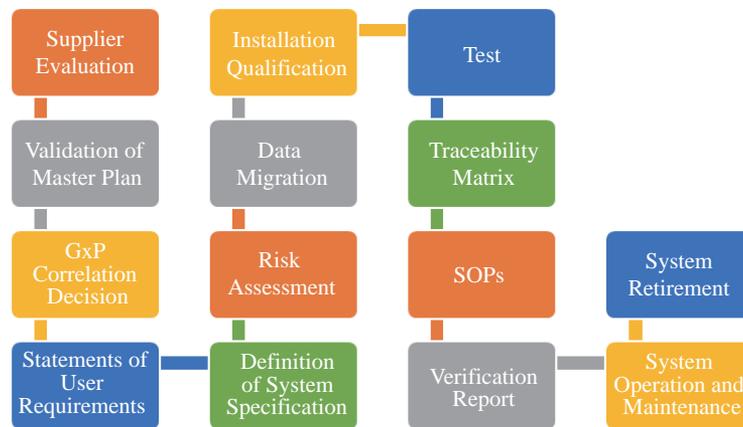
1187 Analysis of Improvement of National Standards of Elemene and Its Preparations..YUE Z H, LI H Y



1191 Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....*LIU S*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



1195 Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....*SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



Computerized System Validation Process

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

主管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总编辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副总编辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责任编辑	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编辑出版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编辑部地址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电子邮件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电话	021-62474272	Tel	021-62474272
传真	021-62473200	Fax	021-62473200
电子邮件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发行范围	公开发行		
国内发行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国外发行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国内订阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人: 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*162*zh*P*20.00* *25*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

国内邮发代号 4-205

CN 31-1243/R

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信
微信号: cjph-cjph



公众微博
weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

顾问 (CONSULTANT)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

孔德云 (KONG Deyun)

王广基* (WANG Guangji)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

李绍顺 (LI Shaoshun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

白 骅 (BAI Hua)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

唐 岳 (TANG Yue)

魏宝康 (WEI Baokang)

张 霁 (ZHANG Ji)

周 斌 (ZHOU Bin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈 兵 (CHEN Bing)

胡文浩 (HU Wenhao)

王 浩[△] (WANG Hao)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

李明华 (LI Minghua)

王军志 (WANG Junzhi)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 燕 (ZHOU Yan)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

邓卫平 (DENG Weiping)

董树沛 (DONG Shupe)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙飘扬 (SUN Piaoyang)

孙 逊 (四川大学) (SUN Xun)

屠永锐 (TU Yongrui)

王 旻 (WANG Min)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨玉社 (YANG Yushe)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘新泳 (LIU Xinyong)

陆伟根 (LU Weigen)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨 明 (YANG Ming)

殷 明 (YIN Ming)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

程卯生 (CHENG Maosheng)

董江萍 (DONG Jiangping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 菱 (HE Ling)

胡又佳 (HU Youjia)

李建其 (LI Jianqi)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

吕 扬 (Lǚ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

孙 逊 (复旦大学) (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 健 (WANG Jian)

王善春 (WANG Shanchun)

吴 彤 (WU Tong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨苏蓓 (YANG Subei)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 吴霖萍 (WU Linping), 郭琳琳 (GUO Linlin)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 陶旭辉 (TAO Xuhui), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

喷雾冷冻干燥技术及其在吸入制剂中的应用

王 珏¹, 朱壮志², 张晓红^{3*}

(1. 复旦大学化学系, 上海 200433; 2. 中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心, 上海 201203;

3. 上海现代制药股份有限公司, 上海 200137)

摘要: 近年来, 吸入制剂由于安全、高效等特点得到了越来越广的应用。为达到有效的肺部沉积, 药物粒子的空气动力学粒径通常控制在 6 μm 以下。喷雾冷冻干燥技术 (spray freeze drying, SFD) 作为一种新型的粉末制备技术, 主要包括雾化、冷冻和干燥 3 个步骤, 是传统喷雾干燥与冷冻干燥技术的结合。该技术具有以下优点: ①低温操作避免了制备过程中的加热环节, 适合于热敏感药物; ②细小雾滴的快速冻结减少了药物的结晶或相分离; ③干燥过程中, 冻结的细颗粒能更加快速、均匀地生成粒径可控的多孔球形颗粒。SFD 技术有助于改善粉末的理化性质, 所得制品空气动力学粒径较小, 适用于肺部给药。本文综述了 SFD 技术的过程、特点和分类, 以及近年来在小分子药物和生物大分子吸入制剂中的应用进展。

关键词: 吸入制剂; 喷雾冷冻干燥; 制备方法; 小分子药物; 生物大分子

中图分类号: R944.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)08-1083-08

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.005

吸入制剂是指以特殊装置给药, 使药物作用于肺, 经呼吸道深部、腔道、黏膜等发挥局部或全身作用的制剂, 常用于哮喘、慢性阻塞性肺病等呼吸系统疾病的治疗。肺部吸收表面积大、毛细血管网丰富、物质交换快, 同时肺部的生物代谢酶分布集中、生物活性低, 从而可减少对蛋白质的水解、避免肝脏首过效应。吸入给药因刺激性小、使用方便及患者顺应性好, 有良好的应用前景^[1-3]。吸入给药颗粒的空气动力学直径、性状等对吸入制剂的疗效至关重要^[4-5]。

喷雾干燥 (spray drying, SD) 和冷冻干燥 (freeze drying, FD) 常用于制备粉末, 但前者的热气体介质会破坏部分产品中的活性成分, 后者得到的是饼状产品, 颗粒直径大、粒度分布广。而近年来出现的喷雾冷冻干燥 (spray freeze drying, SFD) 技术结合了上述两种干燥方法的优点, 又克服了二者的不

足^[6-8]。本文综述了将该技术用于制备干粉吸入制剂的研究进展。

1 SFD 技术概况

1.1 SFD 的工艺流程

SFD 作为一种新型的粉末制备方法, 其工艺流程主要有 3 个步骤。首先是雾化, 利用不同的雾化器把需要干燥的溶液雾化成为细小的雾滴。其次是冷冻, 通过低温气体或液体将上述雾滴快速冷却和冻结, 形成冻结颗粒。最后是升华, 通过升华除去不需要的溶剂等, 形成干燥粉末^[6-8]。因此, SFD 实际上由喷雾冷冻和冷冻干燥两个完整的过程组成 (图 1, 资料来源 <http://powderpro.se/background/technology/>)。

1.2 SFD 的优势

SFD 具备 SD 和 FD 二者的优点: ①操作于低温下进行, 避免药物在制备过程中受热, 适于制备热敏性药物, 能保护产品的活性、品质及其中的芳香成分; ②细小雾滴的快速冻结减少了药物的结晶或相分离; ③干燥过程中, 冻结细颗粒能更快速、均匀地形成粒径可控、分布窄的球形或多孔颗粒。这些优点有助于改善粉末的理化性质, 使之适于肺吸入给药^[7-10]。

SFD 过程中的雾化、冷冻及干燥等工艺参数决

收稿日期: 2018-04-09

作者简介: 王 珏 (1997-), 男, 2015 级本科生, 专业方向: 化学。

Tel: 18721761996

E-mail: 15307130020@fudan.edu.cn

通信联系人: 张晓红 (1972-), 女, 高级工程师, 从事药品质量控制及质量保证的研究。

Tel: 13524378702

E-mail: zhangxiaohong1@sinopharm.com

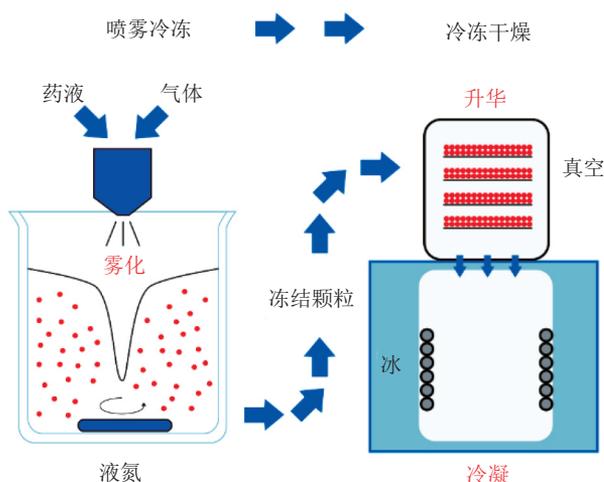


图1 SFD 过程示意图

Fig.1 A Schematic Diagram of SFD Process

定了所得颗粒的形态、粒径及表面结构，进而影响吸入制剂的肺部沉积率。其中，雾化液滴的尺寸取决于所采用的喷嘴结构、雾化压力、药液性质（组成、浓度、黏度等）及喷液速度等因素，而雾化液滴的尺寸又在很大程度上决定了最终干燥颗粒的大小和粒度分布。通常，可通过优化雾化器装置（如采用四流体、超声或热喷墨喷嘴等装置）、增大雾化压力、降低喷液流速和药液黏度，以及快速冻结等措施获得粒径较小、疏松多孔的干粉^[6-7,9-10]。

1.3 SFD 的类型

根据 SFD 中喷雾冷冻和冷冻干燥过程所使用的条件，研究人员设计了不同类型的 SFD 装置。例如，根据喷雾冷冻时所使用冷却剂不同，SFD 可分为以下几类：常压 SFD (atmospheric spray-freeze drying)、卤代烃 SFD (spray-freezing onto/into halocarbon refrigerant)、液氮 SFD (spray-freezing onto/into liquid nitrogen) 和薄膜 SFD (thin film freezing) 等^[7,11-12]。

1.3.1 常压 SFD

常压 SFD 过程中采用常压低温气体为冷源，将含有药物和辅料的药液通过加热的气动喷嘴顶喷入装有干冰的流化床，雾滴接触到从底部吹入的干燥冷空气时迅速冻结，随着溶剂不断升华被干燥。干燥过程中，冻结颗粒保持在流化状态时可加快升

华过程，且能避免颗粒间聚集。由于该装置具有可连续循环运作、常压下冷冻干燥等优点，较传统的真空 FD 法大大缩短了操作时间，适合于工业化生产^[11-13]。Wang 等在此基础上进一步改进了设备（图 2），其中空气夹套由内外两层构成，冷却的保护气体从内层的多孔侧壁通过以防止冻结颗粒黏壁，实现了喷雾冷冻和流化传输的一步完成。制备过程中能较好地保留生物药物的活性，制得的环丙沙星 / 甘露醇多孔疏松粉末的质量中值空气动力学直径 (mass median aerodynamic diameter, MMAD) 和微细粒子分布 (fine particle fraction, FPF_{<5.6 μm}) 为 2.0 μm 和 62.1%，流动性和空气动力学性能良好^[14]。

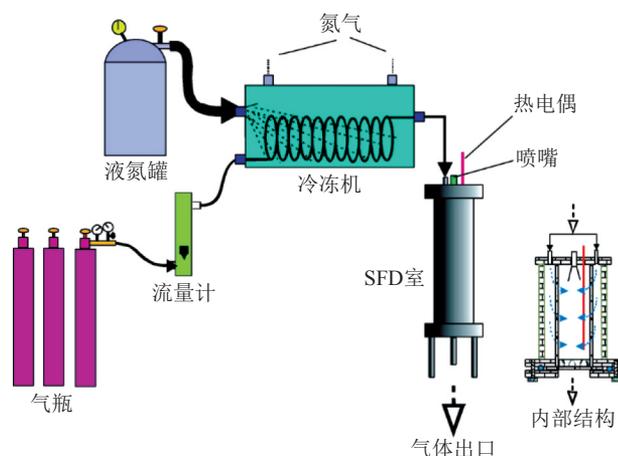


图2 常压 SFD 装置^[14]

Fig.2 Atmospheric SFD Setup^[14]

1.3.2 卤代烃 SFD

卤代烃 SFD 系统中采用的制冷剂为氯氟烃或碳氟化合物，喷嘴位于制冷剂液面上或液体中^[11]。前者是将药液雾化喷入制冷剂蒸汽中并迅速冷冻（图 3A）^[15]。常压下，卤代烃在 -20 ~ -25 °C 呈液态，相对于液氮蒸汽作冷却剂的情况，药液与卤代烃之间的温差降低，雾滴和卤代烃间形成的蒸汽带较小，因而具有更快的冻结速度；且由于卤代烃沸点比液氮高，可提高 SFD 的操作温度^[16-17]。后者是将喷嘴完全浸于制冷剂液体中（图 3B）。喷雾时需对喷嘴加热以防药液在雾化前冻结；喷出的药液和制冷剂间会发生强烈的液液碰撞，形成粒径更小、表面

积更大的微滴；微滴在上浮至液面过程中逐渐冻结，然后收集并进行冷冻干燥^[18]。由于卤代烃 SFD 系统中使用的氯氟烃会对臭氧层造成破坏，限制了其使用。

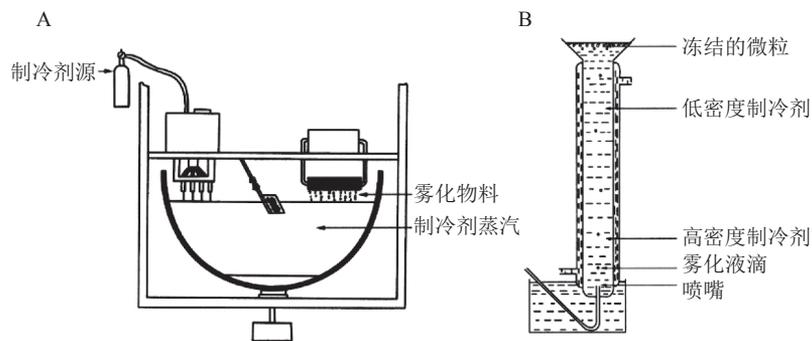
1.3.3 液氮 SFD

为了避免卤代烃溶剂萃取造成的药物损失，可采用惰性液氮作制冷剂^[11]，该体系即液氮 SFD 系统。图 4A 中，液氮从装置顶部两侧的喷嘴喷出，沿容器内壁流下，在容器中部形成氮气冷却区，而四周的内壁和底部形成液氮冷却区。药液从顶部中间的喷嘴雾化喷出，微滴在从氮气冷却区进入液氮冷却区的过程中逐渐冻结，并被液氮流带入到下面装有反溶剂的萃取区中。随着氮气挥发和有机溶剂萃取，微粒被收集并干燥。该过程的不足是难以完

全除去粉末中残留的反溶剂。此外，有机溶剂有可能同药物一起被反溶剂萃取出，造成多肽蛋白类药物的变性^[11-12,19]。Gombotz 等发明的装置与上述不同，液氮未经循环或搅动，药液直接雾化喷向静止的液氮，冻结的雾滴限于冷冻室中方便收集，因此收率较高（图 4B）^[20]。同样，也有研究者将喷嘴完全浸于制冷剂液氮中，即含药溶液经隔热喷嘴直接喷雾注入液氮而不经蒸汽相（图 4C）。快速冻结和无液-气界面接触可避免药液的相分离，使药物易于形成无定形结构，且可减少喷雾过程中生物类药物的变性失活^[21-22]。

1.3.4 薄膜 SFD

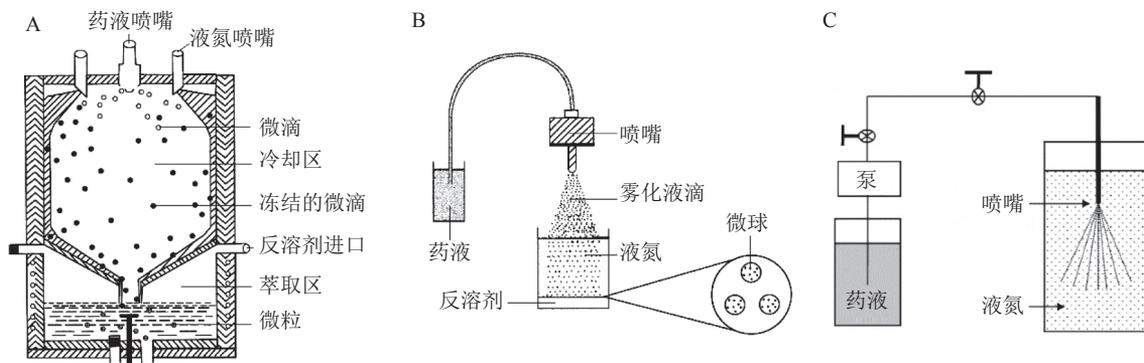
薄膜 SFD 是指将药液直接喷向低温薄膜表面，由于避免了 Leidenfrost 效应（蒸汽层会限制热能传



A：喷嘴在制冷剂液面上方^[15]，B：喷嘴在制冷剂液体中^[18]

图 3 卤代烃 SFD 装置示意图^[15,18]

Fig.3 Schematic Diagrams of Halocarbon SFD^[15,18]



A：药液喷入有流动液氮的冷却室，B：药液喷入静止的液氮液面上方，C：药液喷入液氮液体中

图 4 液氮 SFD 装置示意图^[19-21]

Fig.4 Schematic Diagrams of Liquid Nitrogen SFD^[19-21]

递), 热传递和冻结速度加快^[7,23]。文献报道用该法分别制备了免疫抑制剂他克莫司和西罗莫司的吸入干粉, 用于肺移植患者的靶向治疗^[24-25]。制得的干粉密度低(约 0.01 g/cm^3), MMAD 和 $\text{FPF}_{<5 \mu\text{m}}$ 为 $2.1 \sim 2.6 \mu\text{m}$ 和 $69\% \sim 72\%$, 具有良好的空气动力学性能, 且药物为无定形状态, 提高了难溶性药物的溶出速率和生物利用度。

2 SFD 在肺部吸入制剂中的应用

SFD 技术在制剂中有着广泛的应用。该法制得的药物颗粒具有密度低、疏松多孔、粒径适中等特点, 有利于肺部沉积, 较传统 SD 法制品表现出更好的空气动力学性能。同时, 这类药物颗粒能提高溶出度, 有利于难溶性药物的吸收^[7-8,12,26]。

2.1 小分子药物

雾化方式决定了液滴的大小, 进而影响最终颗粒的尺寸。为了精确控制 SFD 中雾化液滴的大小, 文献报道将热喷墨(thermal ink-jetting, TIJ)技术与 SFD 结合, 用于制备无辅料载体的吸入用颗粒^[27-28]。TIJ 技术常见于桌面打印机中, 能精确控制液滴的大小, 有利于提高给药剂量的准确性。TIJ 系统包含一个安装于打印头上端的喷液储库, 打印头通常用光刻法生产, 由许多小腔室组成, 腔室中充满来自储库的液体, 并与电阻元件接触。电流脉冲通过电阻元件使温度迅速升高, 引起部分液体蒸发、成核及蒸汽泡膨胀。随着汽泡膨胀, 液体从腔室中喷出形成液滴。最终蒸汽泡破裂, 造成真空, 储库液体再次填充腔室。通过控制电流脉冲, 能不断重复该过程以产生所需的液滴。TIJ 可雾化非常少量($<0.1 \text{ ml}$)的溶液, 液滴可达 $2 \sim 180 \text{ pl}$, 这有利于在研发早期评估活性组分肺部给药的可行性。雾化的液滴喷入下方装有液氮的金属烧杯中(类似于图 4B), 每个喷雾循环周期内不断补充液氮以维持恒定液面, 液滴冻结后经冷冻干燥除去溶剂。该研究组首先以硫酸沙丁胺醇为模型药物。研究表明, TIJ-SFD 可处理浓度高达 15% 的溶液, 制得的颗粒具有较小的空气动力学尺寸(MMAD 为 $6 \sim 8.7 \mu\text{m}$), 与市售制剂 Albuterol[®] 的 FPF 相当[双级撞击器测得二者的 $\text{FPF}_{4.46 \mu\text{m}}$ 为 $(24.0 \pm 1.2)\%$

和 $(26.4 \pm 2.2)\%$], 空气动力学性能良好^[27]。

同样, 用该法制备了硫酸特布他林的吸入颗粒。颗粒大小取决于喷射溶液的浓度以及喷头和液氮液面间的距离。雾化性能评价结果同样表明, 制得的球形多孔颗粒 MMAD 为 $4.0 \mu\text{m}$, 具有与市售制剂 Bricanyl[®] 相当的 FPF[下一代撞击器(next generation impactor, NGI)测得二者的 $\text{FPF}_{4.46 \mu\text{m}}$ 分别为 $(22.9 \pm 3.3)\%$ 和 $(25.7 \pm 3.8)\%$]^[28]。尽管存在喷射体积小的问题, TIJ-SFD 在处方前理化性质表征中仍是预测吸入干粉可行性的有用工具。

SFD 过程中, 由于雾化生成的液滴会相互碰撞, 使其单分散性降低、粒径增大, 导致最终得到的冻干粉肺部给药的适用性下降。Wanning 等通过喷射涡流(jet-vortex)SFD 法制备吸入用冻干粉^[29]。在喷射涡流冷冻过程中, 将液滴流喷入冷却气体的涡流中以防止液滴碰撞。液滴流的喷入位置和冷却气体涡流的流速均会影响所得冻干粉的粒度分布。通过含甘露醇和麦芽糖糊精的模型溶液优化了工艺参数。NGI 空气动力学性能评估结果表明, 制得的多孔低密度冻干粉分散性好、释出剂量高, FPF 为 $4\% \sim 21\%$, 适用于肺部给药。

吸入用药物颗粒通常采用结晶后研磨的方法制备, 该法往往会产生部分无定形药物, 需要后处理以提高制剂的稳定性; 而其他制备方法如均质法和沉淀法通常需添加稳定剂。为避免后期的均质处理和使用稳定剂, Saboti 等通过微流控反应器结合超声 SFD 法制备布地奈德(BDS)细颗粒^[30]。该方法首先用反溶剂沉淀法在 T 型微流控反应器中制备 BDS 混悬液, 然后经超声探头雾化进入制冷剂液氮中, 并进行 SFD 处理(图 5)。制得的 BDS 细粉与乳糖混匀后装载于 Aerolizer[®] 吸入装置, 在 100 L/min 流速下 FPF 达 $47.6\% \sim 54.9\%$, 与市售制剂 Pulmicort[®] 相当, 表现出良好的气溶胶性能。

纳米粒在药物递送中的应用目前仍受限于其在水性介质中的贮存稳定性。FD 是提高胶态纳米粒物理和化学稳定性的常用方法, 但应用时需对各处方组成和 FD 工艺条件进行全面考察。文献报道采用 SFD 法代替 FD 和 SD 法制备了多种聚合物和

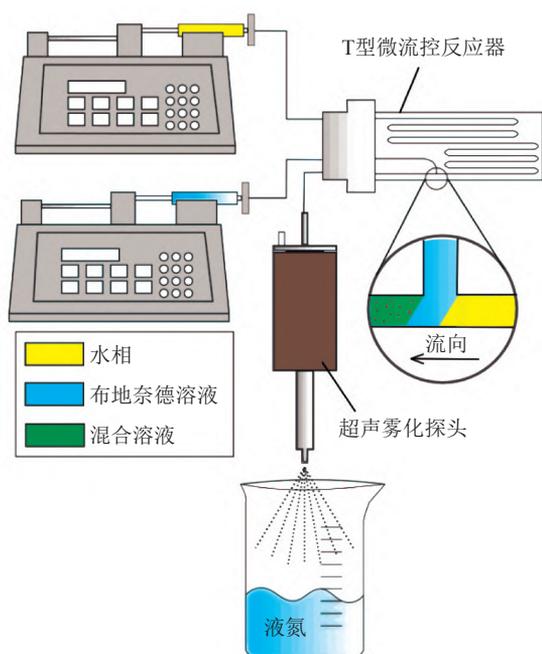


图5 微流控反应器-超声雾化SFD装置示意图^[30]
Fig.5 A Schematic Diagram of Ultrasonic SFD Setup
Coupled with Microfluidic Reactor^[30]

脂质纳米复合微载体 (nanocomposite microcarriers, NCM)^[31-32]。与FD法相比, SFD过程无需高浓度的冷冻保护剂, 纳米粒所受的机械应力减小, 避免了聚集, 因此制得的干粉为球形疏松结构, 流动性好(卡尔指数 ≤ 10), 能快速完全地复溶^[31]。同样, 与SD法制品相比, SFD法制备的可吸入NCM为球形多孔结构、比表面积大且密度低, 有利于NCM中药物的快速溶出。两种方法制备的NCM空气动力学性能类似, 但复溶分散后, SFD-NCM能更好地维持纳米载体的粒径, 这对纳米粒吸入给药后避开肺清除、维持疗效至关重要^[32]。

2.2 蛋白多肽类药物

胰岛素的非注射给药是制剂研究人员不断追求的目标之一。将胰岛素载入脂质体中可延长肺部给药后药物的停留时间, 并控制药物释放。为改善胰岛素长期贮存的稳定性并探讨肺部给药的可行性, Bi等通过SFD法制备了载胰岛素脂质体的吸入干粉, 并以制得粉末的平均粒径、含水量和FPF等为指标, 对空气压力、蠕动泵速、药液浓度及冷冻保

护剂等处方工艺进行了优化^[33]。糖尿病大鼠体内药效试验表明, 该制品通过气管内滴注法给药, 具有与皮下注射相当的降血糖效果, 相对药理生物利用度高达38%。

江荣高等应用SFD技术成功制备了吸入用的超轻干扰素^[34]。以干扰素 α -2b为模型药、甘露醇或乳糖为主要赋形剂, SFD法制得样品与相似条件下SD法所得制品相比, 产品的堆密度和振实密度仅为后者的7%~33%和4%~28%。这种超低密度样品的空气动力学直径远低于颗粒的几何径, 加之低密度、多孔性结构的颗粒气流顺应性好, 其体外沉积率高达38.5%, 较一般SD产品的15%有明显改善。

2.3 核酸类药物

Mohri等通过SFD法制备了质粒DNA(pDNA)吸入干粉用于肺部的基因治疗^[35]。处方中加入壳聚糖提高了pDNA的稳定性, 制得的干粉为多孔球形颗粒, 粒径为20~40 μm (由于样品量有限, 研究者并未直接测定其空气动力学粒径)。活体双重显像研究表明, 小鼠肺部给药9~12h后的基因表达量达到最高。

Liang等以鲑鱼精DNA为模型药物、甘露醇为主要赋形剂, 应用SFD技术制备了小核酸干粉用于肺部给药^[36]。含5%溶质和2%DNA的处方制得的粉末具有较好的孔隙率和强度, 粒径为12.5 μm , 且能保持核酸结构完整。NGI空气动力学性能研究表明, 该粉末的释出百分数高达92.4%, FPF约为20%。

2.4 流感疫苗

目前的灭活流感疫苗接种主要通过肌内、皮下或皮内途径。诱导黏膜免疫需要疫苗施用到黏膜部位。由于肺表面积较大, 并且具有有效的免疫机制, 因此已成为黏膜接种疫苗研究中特别有吸引力的靶位点。文献报道分别通过FD和SFD法制备了用于肺部免疫的流感全灭活病毒(whole inactivated virus, WIV)疫苗^[37-38]。与FD制品相比, SFD法制得的粉末粒径小且分布窄 [$d(0.9) < 10\mu\text{m}$, 分布跨度1.8, 空气动力学粒径0.6~4.9 μm], 易于分散,

无需进一步研磨处理,适用于肺部吸入给药。进一步研究表明,SFD工艺能完全保留WIV的免疫原性,BALB/c小鼠肺部接种后证明该疫苗安全可靠,只引起轻微短暂的炎症反应。随后的免疫试验和攻毒试验均表明,SFD法制得的流感WIV疫苗肺部免疫后所产生的抗体水平与保护效果与标准的肌内注射接种相当。

3 展望

吸入制剂具有安全性高、给药方便、刺激性小等优势,加之其制备工艺的不断改进,未来有望适用于更多类型的药物给药。SFD技术制得的粉末通常为低密度、疏松多孔的球形颗粒,较传统的SD和FD法制品具有更优的FPF值,因此更适用于肺部吸入给药。

SFD作为一项较新的技术,虽然具有诸多优点,但仍存在许多不足。如喷雾冷冻过程中仍会造成生物类药物的部分失活,所使用的制冷剂及冷冻干燥中的真空条件通常使能耗成本增加,分步单元的批次模式难以实现SFD的连续化操作。通过改进雾化工艺、循环使用冷却剂及常压下冷冻干燥或流化床干燥等手段,可提高大分子药物的稳定性,进一步降低生产成本。此外,由于SFD设备相对复杂,目前仍多处于实验室研究阶段,有必要对影响最终产物的各工艺因素进行深入全面地研究,进一步探索使之能进行放大生产^[6-8]。

参考文献:

- [1] LIANG Z, NI R, ZHOU J, *et al.* Recent advances in controlled pulmonary drug delivery [J]. *Drug Discov Today*, 2015, **20**(3): 380-389.
- [2] ZHOU Q T, LEUNG S S, TANG P, *et al.* Inhaled formulations and pulmonary drug delivery systems for respiratory infections [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, **85**: 83-99.
- [3] DE BOER A H, HAGEDOORN P, HOPPENTOCHT M, *et al.* Dry powder inhalation: past, present and future [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, **14**(4): 499-512.
- [4] ZHANG J, WU L, CHAN H K, *et al.* Formation, characterization, and fate of inhaled drug nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(6): 441-455.
- [5] SHETH P, STEIN S W, MYRDAL P B. The influence of initial atomized droplet size on residual particle size from pressurized metered dose inhalers [J]. *Int J Pharm*, 2013, **455**(1/2): 57-65.
- [6] ISHWARYA S P, ANANDHARAMAKRISHNAN C, STAPLEY A G F. Spray-freeze-drying: a novel process for the drying of foods and bioproducts [J]. *Trends Food Sci Tech*, 2015, **41**(2): 161-181.
- [7] WANNING S, SÜVERKRÜP R, LAMPRECHT A. Pharmaceutical spray freeze drying [J]. *Int J Pharm*, 2015, **488**(1/2): 136-153.
- [8] 但济修, 岳鹏飞, 谢元彪, 等. 喷雾冷冻干燥技术及其在难溶性药物微粒化中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(1): 106-110.
- [9] NIWA T, SHIMABARA H, KONDO M, *et al.* Design of porous microparticles with single-micron size by novel spray freeze-drying technique using four-fluid nozzle [J]. *Int J Pharm*, 2009, **382**(1/2): 88-97.
- [10] RAHMATI M R, VATANARA A, PARSIAN A R, *et al.* Effect of formulation ingredients on the physical characteristics of salmeterol xinafoate microparticles tailored by spray freeze drying [J]. *Adv Powder Technol*, 2013, **24**(1): 36-42.
- [11] ROGERS T L, JOHNSTON K P, WILLIAMS RO 3rd. Solution-based particle formation of pharmaceutical powders by supercritical or compressed fluid CO₂ and cryogenic spray-freezing technologies [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2001, **27**(10): 1003-1015.
- [12] 杜 祯, 郑 颖, 黎畅明, 等. 喷雾冷冻干燥技术进展及其在药剂学中的应用[J]. 中国药学杂志, 2009, **44**(10): 724-727.
- [13] MUMENTHALER M, LEUENBERGER H. Atmospheric spray-freeze drying: a suitable alternative in freeze-drying technology [J]. *Int J Pharm*, 1991, **72**(2): 97-110.
- [14] WANG Z L, FINLAY W H, PEPPLER M S, *et al.* Powder formation by atmospheric spray-freeze-drying [J]. *Powder Technol*, 2006, **170**(1): 45-52.
- [15] ADAMS T H, BECK J P, MENSON R C. Method and apparatus for making novel particulate compositions: US, 4211015 [P]. 1980-07-08.
- [16] BRIGGS A R, MAXWELL T J. Method of preparation of lyophilized biological products: US, 3932943 [P]. 1976-01-20.

- [17] KENNEDY M T, ALI-REYNOLDS A, FARRIER C, *et al.* Atomizing into a chilled extraction solvent eliminates liquid gas from a spray-freeze drying microencapsulation process [J]. *J Pharm Sci*, 2008, **97**(10): 4459-4472.
- [18] BUXTON I R, PEACH J M. Process and apparatus for freezing a liquid medium: US, 4470202 [P]. 1984-09-11.
- [19] HEBERT P F, HEALY M S. Production scale method of forming microparticles: US, 5922253 [P]. 1999-07-13.
- [20] GOMBOTZ W R, HEALY H S, BROWN L R. Very low temperature casting of controlled release microspheres: US, 5019400 [P]. 1991-05-28.
- [21] HU J, JOHNSTON K P, WILLIAMS R O 3rd. Rapid dissolving high potency danazol powders produced by spray freezing into liquid process [J]. *Int J Pharm*, 2004, **271**(1/2): 145-154.
- [22] ENGSTROM J D, SIMPSON D T, LAI ES, *et al.* Morphology of protein particles produced by spray freezing of concentrated solutions [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, **65**(2): 149-162.
- [23] OVERHOFF K A, ENGSTROM J D, CHEN B, *et al.* Novel ultra-rapid freezing particle engineering process for enhancement of dissolution rates of poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, **65**(1): 57-67.
- [24] WATTS A B, WANG Y B, JOHNSTON K P, *et al.* Respirable low-density microparticles formed *in situ* from aerosolized brittle matrices [J]. *Pharm Res*, 2013, **30**(3): 813-825.
- [25] CARVALHO S R, WATTS A B, PETERS J I, *et al.* Characterization and pharmacokinetic analysis of crystalline versus amorphous rapamycin dry powder via pulmonary [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **88**(1): 136-147.
- [26] CHOW A H, TONG H H, CHATTOPADHYAY P, *et al.* Particle engineering for pulmonary drug delivery [J]. *Pharm Res*, 2007, **24**(3): 411-437.
- [27] MUEANNOOM W, SRISONGPHAN A, TAYLOR K M, *et al.* Thermal ink-jet spray freeze-drying for preparation of excipient-free salbutamol sulphate for inhalation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **80**(1): 149-155.
- [28] SHARMA G, MUEANNOOM W, BUANZ A B, *et al.* *In vitro* characterisation of terbutaline sulphate particles prepared by thermal ink-jet spray freeze drying [J]. *Int J Pharm*, 2013, **447**(1/2): 165-170.
- [29] WANNING S, SÜVERKRÜP R, LAMPRECHT A. Jet-vortex spray freeze drying for the production of inhalable lyophilisate powders [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **96**: 1-7.
- [30] SABOTI D, MAVER U, CHAN H K, *et al.* Novel budesonide particles for dry powder inhalation prepared using a microfluidic reactor coupled with ultrasonic spray freeze drying [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(7): 1881-1888.
- [31] ALI M E, LAMPRECHT A. Spray freeze drying as an alternative technique for lyophilization of polymeric and lipid-based nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2017, **516**(1/2): 170-177.
- [32] ALI M E, LAMPRECHT A. Spray freeze drying for dry powder inhalation of nanoparticles [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **87**(3): 510-517.
- [33] BI R, SHAO W, WANG Q, *et al.* Spray-freeze-dried dry powder inhalation of insulin-loaded liposomes for enhanced pulmonary delivery [J]. *J Drug Target*, 2008, **16**(9): 639-648.
- [34] 江荣高, 刘衡, 王立青, 等. 喷雾冷冻干燥法制备供吸入的超轻干扰素粉末[J]. *中国药理学杂志*, 2007, **42**(5): 362-364.
- [35] MOHRI K, OKUDA T, MORI A, *et al.* Optimized pulmonary gene transfection in mice by spray-freeze dried powder inhalation [J]. *J Controlled Release*, 2010, **144**(2): 221-226.
- [36] LIANG W, CHAN A Y L, CHOW M Y T, *et al.* Spray freeze drying of small nucleic acids as inhaled powder for pulmonary delivery [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2018, **13**(2): 163-172.
- [37] PATIL H P, MURUGAPPAN S, DE VRIES-IDEMA J, *et al.* Comparison of adjuvants for a spray freeze-dried whole inactivated virus influenza vaccine for pulmonary administration [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **93**: 231-241.
- [38] AUDOUY S A, VAN DER SCHAAF G, HINRICHS W L, *et al.* Development of a dried influenza whole inactivated virus vaccine for pulmonary immunization [J]. *Vaccine*, 2011, **29**(26): 4345-4352.

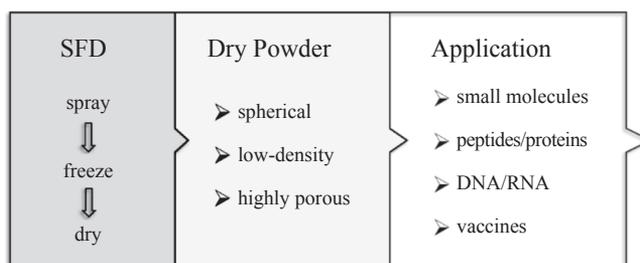
Spray Freeze Drying Technology and Its Application in Preparations for Inhalation

WANG Jue¹, ZHU Zhuangzhi², ZHANG Xiaohong^{3*}

(1. Dept. of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433; 2. National Pharmaceutical Engineering and Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 3. Shanghai Shyndec Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 200137)

ABSTRACT: Preparations for inhalation have been increasingly widely used in recent years because of their safety and high efficiency. To achieve an effective pulmonary deposition, inhalable drug particles should have an aerodynamic diameter below 6 μm. Spray freeze drying (SFD) technology is a relatively new dry powder formation technique that involves a three-step process of atomization, freezing and drying. As a combination of conventional spray drying with freeze drying, SFD technology has several advantages: ① no heat treatment in the process, which is applicable to thermally labile ingredients; ② ultra-fast freezing of fine droplets minimizes the crystallization and phase separation of drug; ③ frozen fine particles are conducive to forming highly porous spherical particles with controllable size during the process of frozen drying. The dry powders obtained by SFD exhibit improved physicochemical characteristics and low aerodynamic diameters, thus rendering it suitable for pulmonary administration. This review describes the process, characteristics and classification of SFD technology, as well as the application in inhalation preparations for small molecules and biomacromolecules in recent years.

Key Words: inhalation preparation; spray freeze-drying; preparation method; small molecule; biomacromolecule



Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations