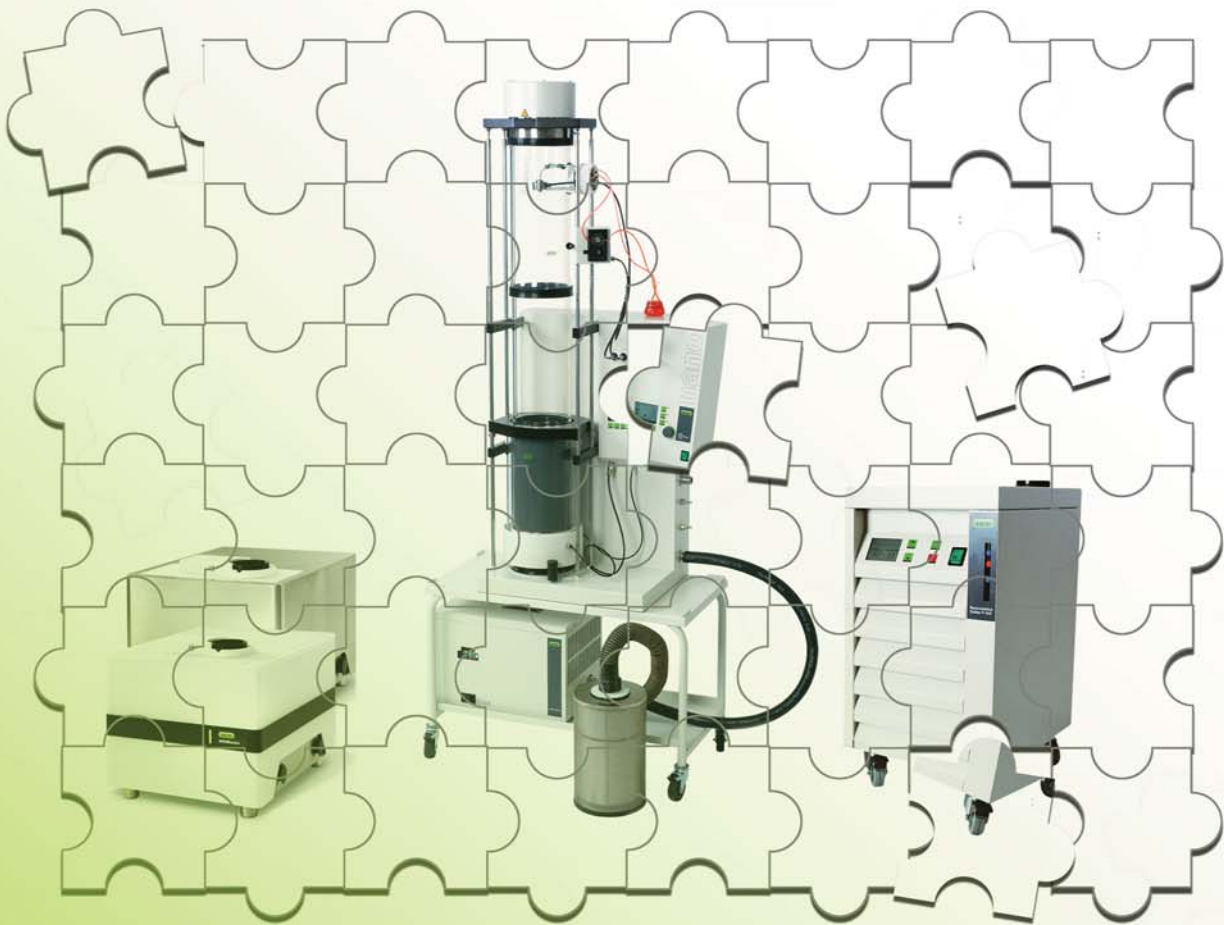


步琦 中国

BUCHI CHINA



第二篇 纳米喷雾干燥仪 B-90



目录

第二篇 纳米喷雾干燥仪 B-90

致词

2.1 纳米喷雾干燥仪的应用

2.1.1 采用纳米喷雾干燥技术制备亚微米/纳米颗粒 —— 壳聚糖

2.1.1.1 成功案例 - 比利时 KitoZyme 公司壳聚糖的生产

2.1.2 采用纳米喷雾干燥技术生产亚微米/纳米颗粒 —— 海藻酸钠颗粒

2.1.3 纳米喷雾干燥技术在治疗性蛋白领域中的应用 —— 乳糖降解酶, 酶活性试验

2.1.4 纳米喷雾干燥技术在蛋白质制剂领域中的应用 —— 单克隆抗体、L-乳酸脱氢酶

2.1.5 采用纳米喷雾干燥技术制备粉末吸入剂

2.1.6 纳米喷雾干燥技术在材料化学领域中的应用 —— 汽车和电子工业用燃料电池

2.2 附录: 纳米喷雾干燥可行性研究申请表

致词

亲爱的朋友，

喷雾干燥作为一种柔和、连续和可拓展的干燥过程正日益受到关注，它可快速将液体转化为干燥粉末。瑞士步琪公司 BUCHI Labortechnik AG 从 1979 年开始，一直供应小型喷雾干燥仪 B-190、B-191 和 B-290 系统，目前已成为实验室规模喷雾干燥仪领域的全球市场领导者。我们在全球的大学、研究所以及各类专业研究机构的用户已达到了 2900 个。

曾经，喷雾干燥常受到颗粒直径（最小只能达到 2 微米）、产率（最高只能达到 70%左右）和样品量（实验室规模喷干最少只能处理 50 毫升的样品）的约束。而今，可获得的最小颗粒直径锐减至 300 纳米，而产率直线提高至 90%，能处理的最小样品量更是达到令人惊叹的毫克级。这一切都归功于集最新技术的喷头、加热系统和静电颗粒收集器为一体的步琪最新款喷雾干燥仪。为了强调这一新技术的所能得到的细微颗粒，此款设备被称之为“纳米”喷雾干燥仪，它的诞生使得当今的喷雾干燥方法产生了根本性变化。

新型纳米级喷雾干燥仪 B-90 尤其适合满足制药、生物技术、材料和纳米技术市场的需求。在这些领域中所呈现的最新应用趋势，重点集中在复杂材料、高价值药品和纳米颗粒等方面。在全球最先进的药品、材料实验室已经开始应用 B-90 作为纳米科技研究的最新手段。截至至今，我公司已对下列物质进行了可行性应用实验，均取得了良好的效果：

- ✓ 环糊精
- ✓ 凝胶
- ✓ 灰黄霉素
- ✓ 阿拉伯胶
- ✓ 糊精-麦芽糖复合剂
- ✓ 甘露醇
- ✓ 15 % 纳米锰、钴悬浮液（溶剂：聚乙烯醇）
- ✓ 硫酸钠
- ✓ 聚二烯醇
- ✓ 酒石酸
- ✓ 丙二酸
- ✓ 海藻糖
- ✓ 聚二烯吡咯酮 30
- ✓ 丙烯酸树脂共聚物 L100
- ✓ 聚交脂 R202H

如果您对步琪的纳米级喷雾干燥仪 B-90 感兴趣，我们的产品专家非常乐意为您提供第一手的建议和服务、为您进行产品的可行性测试、并与您讨论过程优化问题。我们将与您分享我们的经验！

欲获得更多信息，请点击 [Wikipedia: http://en.wikipedia.org/wiki/Nano_spray_dryer](http://en.wikipedia.org/wiki/Nano_spray_dryer)

Nano spray dryer

From Wikipedia, the free encyclopedia

Nano spray dryers refer to using **spray drying** to create particles in the nanometer range. Spray drying is a gentle method for producing **powders** with a defined particle size out of solutions, dispersions, and emulsions which is widely used for pharmaceuticals, food, biotechnology, and other industrial materials synthesis.

In the past, the limitations of spray drying were the particle size (minimum 2 micrometres), the yield (maximum around 70%), and the sample volume (minimum 50 ml for devices in lab scale). Recently, minimum particle sizes have been reduced to 300 nm, yields up to 90% are possible, and the sample amount can be as small as 1 ml. These expanded limits are possible due to new technological developments to the spray head, the heating system, and the electrostatic particle collector. To emphasize the small particle sizes possible with this new technology, it has been described as "nano" spray drying. However, the smallest particles produced are in the sub-micrometre range common to **fine particles** rather than the nanometer scale of **ultrafine particles**.

2.1 纳米喷雾干燥仪的应用

2.1.1 采用纳米喷雾干燥技术制备亚微米/纳米颗粒 —— 壳聚糖

(颗粒设计研究集团非破坏性生物医学和药学研究中心, 马来西亚玛拉工艺大学药学院)

前言

壳聚糖是一种亲水、生物相容的、可生物降解的多聚糖, 取自昆虫、蟹类及蘑菇, 工业上采用甲壳质脱乙酰方法制备。它广泛用作于赋形剂或药物传送系统。壳聚糖亚微米/纳米颗粒通常由带平衡离子, 如三聚磷酸盐离子的聚合物采用离子凝胶方法制备。在相同的工艺条件下, 所形成颗粒的尺寸和界面电动势随聚合物的分子量变化而变化。其原因是由于三聚磷酸盐离子对液态中不同链长的壳聚糖的反应活性不同。

目的

研究采用纳米喷雾技术得到不同分子量亚微米/纳米颗粒壳聚糖的可能性, 并保持低分子量 (LCS) 和中分子量 (MCS) 壳聚糖的粒径和界面电动势相近。

方法



结果和讨论

由 0.05% (w/w) 低分子量和中分子量壳聚糖溶液制备的颗粒结果表明, 颗粒尺寸和界面电动势相近与采用的壳聚糖种类无关 (表 1)。这些粒子为圆型, 表面结构凹陷 (图 1)。

表 1

采用纳米喷雾干燥技术, 由 LCS 和 MCS 制备的亚微米/纳米颗粒颗粒的粒径和表面电动势。

样品	粒径 (nm)	表面电动势 (mv)
LCS	1318.67 ± 203.75	41.57 ± 2.15
MCS	1880.67 ± 605.51	41.90 ± 1.15

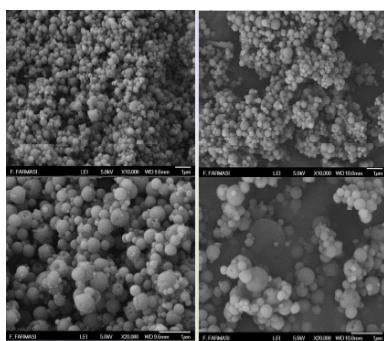


图 1 采用纳米喷雾干燥技术, 由 a)LCS 和 b)MCS 制备的亚微米/纳米颗粒的电镜扫描图。

结论

在未采用三聚磷酸盐粒子作交联剂的情况下, 不同分子链长的壳聚糖可以制备物理属性相类似的颗粒。

2.1.1.1 成功案例 – 比利时 KitoZyme 公司壳聚糖的生产

KitoZyme 是欧洲高附加值市场特殊成分的专家和生产商，尤其专注于健康、营养和治疗方案。其采用独特的工业规模和专利技术，可再生、安全、可跟踪的非动物原料，如生产高纯度甲壳质-葡聚糖和壳聚糖。

步琦公司和 KitoZyme 公司合作为药物包装和药物输送提供基于壳聚糖的独特解决方案。

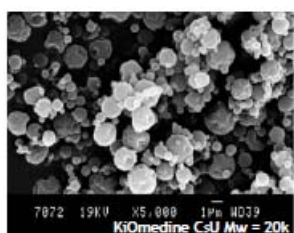
KitoZyme 公司的 KiOmedine-Csu®作为一种非动物来源超纯壳聚糖，是微胶囊和药物输送，尤其是粘膜给药的良好赋形剂。它以给客户定制产品和配方而著称，并能够很好地控制其性能。步琦公司的纳米喷雾干燥仪 B-90 能够生产 300nm - 5µm 的 100%非动物来源超纯壳聚糖颗粒。由于 KitoZyme 公司采用了步琦的纳米喷雾干燥仪 B-90，KiOmedine-Csu®目前可提供直径为 1-2 µm 的微米颗粒。

材料和方法

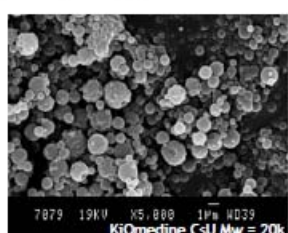
将浓度 0.1w% 分子量为 20 和 50kDa 的两种壳聚糖分别溶于 1% 乙酸中进行喷雾干燥。

喷雾干燥工艺参数：进口温度 120°C，出口温度 55°C，干燥气体流量 130l/min，样品进料量 50ml/h。

采用扫描电镜（SEM）观察颗粒。每个样品做三次电镜扫描图，并根据 SEM 图，计算 20 个粒子的平均粒径。



SEM 图显示壳聚糖微米粒子
呈单分散 (1.1±/0.5 µm)



SEM 图显示壳聚糖微米粒子
呈单分散 (1.1±/0.5 µm)

2.1.2 采用纳米喷雾干燥技术生产亚微米/纳米颗粒 —— 海藻酸钠颗粒

(意大利佩鲁贾大学)

目的

目的是通过新一代高产率纳米喷雾干燥仪生产纳米长度的聚合物颗粒。

方法

采用纳米喷雾干燥仪生产海藻酸钠颗粒。B-90 与传统喷雾干燥仪的主要区别在于其喷雾系统。本仪器的喷雾系统使用带多孔不锈钢薄膜（4.0, 5.5 和 7.0µm）的压电传动装置。超声频率（60kHz）导致膜振动，产生微米/亚微米级液滴。此外，有一个可调节高度的干燥腔，在此可以产生层流，干燥腔与静电颗粒收集器连接，即使是少量样品，也可以得到较高产率。所得颗粒将表征其平均粒径及粒径分布（Accusizer C770, Nicomp 380 粒度仪，PSS 公司，加州圣巴巴拉市）及利用扫描电镜（SEM）表征形态结构（菲利普 XL30 SEM， Heindoven， NL）。

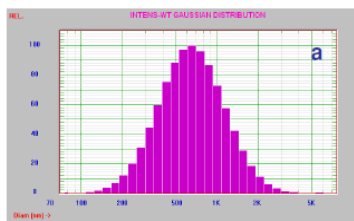


图 2 粒径分布 a) 4µm 筛板得到的颗粒

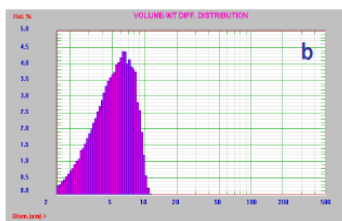


图 2 粒径分布 b) 7µm 筛板得到的颗粒

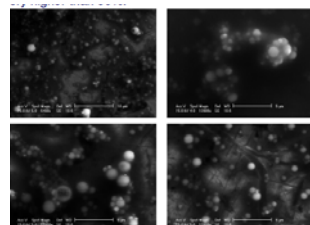


图 3 在压电传动装置上采用 4µm 膜所得颗粒的 SEM 图

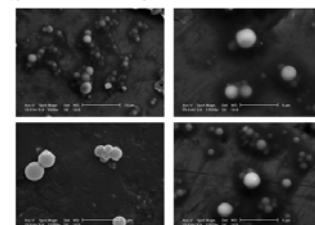


图 4 在压电传动装置上采用 7µm 膜所得颗粒的 SEM 图

结果和讨论

工作参数：进口温度，110°C；空气流速，100L/min；压力，50mbar；泵，1；喷雾，100%。采用 4µm 和 7µm 孔径筛板喷雾干燥低粘度海藻酸钠溶液（0.13% w/v, µ < 5 cP）。

结果：采用 4µm 筛板喷雾的溶液得到亚微米颗粒，平均粒径 761±10.6 nm，高斯分布宽度为 433±41.3 nm（图 2a 和图 3）。

使用 7 μm 筛板得到的颗粒为微米级，只有少量为亚微米级，粒径分析表明体积平均粒径为 $5.45\pm 2.08\ \mu\text{m}$ (图 2b 和图 4)。SEM 分析表明存在表面光滑的球状颗粒 (图 3 和图 4)。粒径与动态光学散射法和单颗粒光学感应技术法得到的相一致。在此两种情况下，所用方法的颗粒回收率均大于 90%。

结论

纳米喷雾干燥仪 B-90 已成功用于生产海藻酸盐纳米颗粒。即使粒径仍然接近 1 微米，但此技术在制造纳米长度的材料方面极富希望。

2.1.3 纳米喷雾干燥技术在治疗性蛋白领域中的应用 —— 乳糖降解酶，酶活性试验

(瑞士巴塞尔大学药学院)

结果和讨论

工作参数：进口温度：80°C，喷嘴尺寸：4 μm ，乙醇含量：0%。

结果：残余酶活性 103-104%，产率 87-94%，粒径中值 1.93-1.77 μm ，可吸入颗粒量 52%。

结论

纳米喷雾干燥仪由于提高了样品的分散率，增加了液滴的体表面积，所以所需干燥温度更低，最低可以在室温条件下进行喷干。尤其用适合热敏性物质，且产率高。

2.1.4 纳米喷雾干燥技术在蛋白质制剂领域中的应用 —— 单克隆抗体、L-乳酸脱氢酶

(1. 德国路德维希马克西米利安慕尼黑大学药学和制药技术系；2. 步琦公司)

前言

1. 步琦新型纳米喷雾干燥仪 B-90 提供了创新性喷雾干燥技术：

- 震动喷雾筛板，产生亚微米级粒子，颗粒变化小
- 静电颗粒收集器确保以高产率分离亚微米颗粒
- 对于喷雾干燥价格昂贵的蛋白质仅需少量液体

2. 采用纳米喷雾干燥仪 B-90，喷雾期间可能影响蛋白质稳定性的因素为：

- 空气/液体接触面和表面的吸附
- 热影响
- 剪切力

3. 采用两种模型蛋白质研究应力

- 活性单克隆 IgG1 抗体
- 温度、表面和氧化敏感的 L-乳酸脱氢酶 (LDH)

材料和方法

1. 蛋白质喷雾干燥

- 含/不含 0.02% 聚山梨醇酯 20 的 2.5% (w/w) IgG1 海藻糖 (70:30)
- 含/不含 0.1% 或 0.01% 的聚山梨醇酯 80 的 5.0% (w/w) LDH 海藻糖 (0.2:99.8)
- 进口温度：60, 90, 120°C
- 筛板孔径：4.0, 5.5, 7.0 μm
- 喷雾速度：100% 和 25%

2. 颗粒表征

粒径采用激光衍射法测定，以平均粒径和跨度值表示。颗粒形态采用 SEM 分析 (日本电子株式会社)。

3. 蛋白质表征

采用 SEC 分析重组蛋白质粉末的可溶聚集体，并在 350nm 处通过浊度测定对大的聚集体进行定量。

4. 酶分析

LDH 活性在重组后按照丙酮酸盐 + β -NADH、L-乳酸酯 + β -NAD 进行测定，然后，在 340nm 处采用光度法测定 β -NADH 的

减少，测定时间 4 分钟以上。再按照公式计算活性，以单位/毫克酶表示。

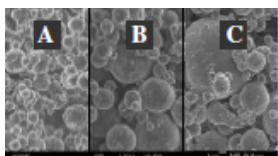
结果和讨论

1. 单克隆抗体的喷雾干燥

1.1 振动筛板孔径的影响

IgG1 以喷雾溶液初始固体含量 77-86%的高产率喷雾干燥。蛋白质颗粒粒径与所用振动筛板的孔径具有良好的相关性：

振动筛板的孔径	粒径（平均值±跨度值）
4.0 μm	5.5 ± 1.2 μm
5.5 μm	6.7 ± 1.2 μm
7.0 μm	8.9 ± 2.1 μm



电镜测定证实，振动筛板孔径增加，平均粒径也增加（筛板的孔径，A: 4.0 μm，B: 5.5 μm，C: 7.0 μm）。

1.2 表面活性剂

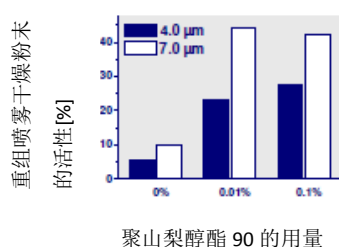
在 IgG1/海藻糖喷雾溶液中加入聚山梨醇酯 20 对蛋白质稳定性的影响较小。可溶 IgG1 聚集体的含量从 0.6%降低到 0.4%。浊度（0.071，而不是 0.111 AU）降低，表明聚集体含量稍有下降。

1.3 温度的影响

将喷雾干燥进口温度从 90°C 升高到 120 °C，则出口温度从 29-33 °C 升高到 38-42 °C。我们发现，IgG1 稳定性只是稍微受到温度增加的影响：SEC 聚集体从 0.4%增加到 0.5%，浊度从 0.071 增加到 0.100 AU。

2. L-乳酸脱氢酶的喷雾干燥

2.1 振动筛板孔径的影响



LDH 的活性与使用的震动筛板的孔径有关（小网：■大网：□），如果使用孔径较大的筛板，其活性得到更好地保持。不管配方中是否存在表面活性剂，都会出现这种效应。由于采用孔径较小的筛板，喷雾溶液的产量从约 20 毫升下降到 5 毫升，对蛋白质的稳定性有不良影响，例如吸附到表面、剪切应用等增加。

2.2 表面活性剂的影响

加入表面活性剂，可以显著地提高 LDH 的活性。采用孔径大的筛板喷雾 0.01%聚山梨醇酯 80 配方，测量的活性为 44.2%，而不是 9.7%，浊度从 0.028 下降到 0.005AU。试验的表面活性剂的浓度为 0.01%和 0.1%，与稳定酶时的浓度类似。

2.3 温度的影响

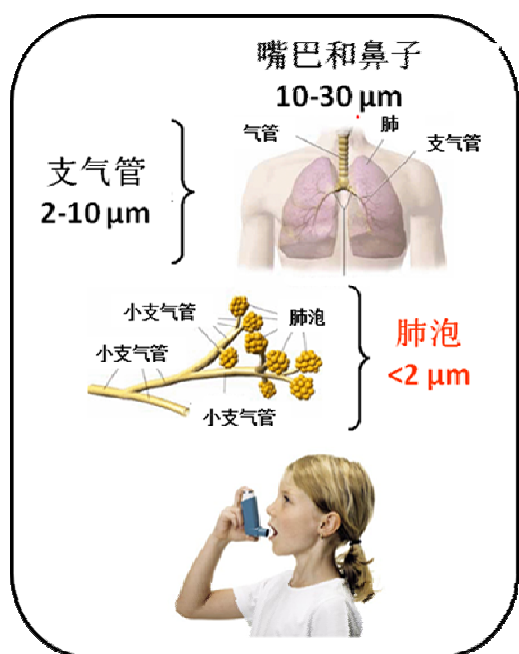
在不同的进口温度条件下，对最好的配方（LDH+0.1%聚山梨醇酯 80，大孔径筛板）进行喷雾干燥。我们发现，LDH 的活性与采用的喷雾干燥温度多少有点无关。

进口/出口温度	残余酶活性
60/35	50.7%
90/45	52.5%
120/55	52.9%

结论

1. 纳米喷雾干燥仪 B-90 适合喷雾干燥活性单克隆 IgG1 抗体。
2. 静电颗粒收集器能够高效地分离蛋白质粉末，产率高。
3. 高度敏感的蛋白质，如 LDH，对喷雾干燥配方科学家提出了挑战，要求进行优化。
4. 我们发现，新型喷雾技术的影响，尤其是喷雾筛板孔径的影响比温度更大。

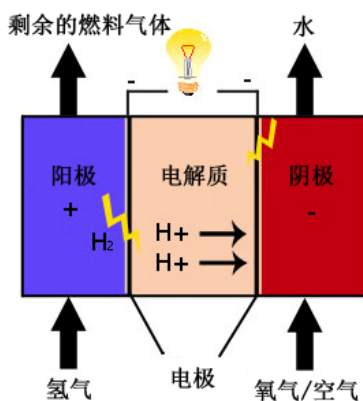
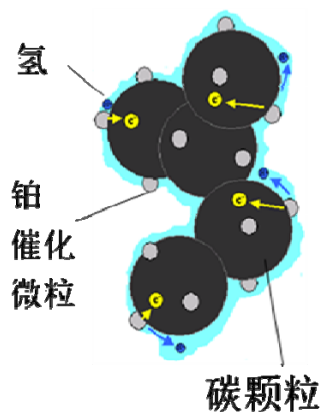
2.1.5 采用纳米喷雾干燥技术制备粉末吸入剂



如今更多药厂致力于开发吸入式药物以满足更多客户的需求。其中一个范例便是通过肺部“呼吸给药”，速度最快，效果最好。而纳米喷雾干燥仪可以生产出 300nm-5um 的肺泡可以直接吸收的多孔颗粒，使得生物利用度得到提高。

2.1.6 纳米喷雾干燥技术在材料化学领域中的应用 ——汽车和电子工业用燃料电池

燃料电池是一种将存在于燃料与氧化剂中的化学能直接转化为电能的发电装置，例如：通过氢和氧的化学反应产生电能和热能。纳米催化剂相比较传统的催化剂具有用量少、催化效率高（纳米粒子的比表面积大，使得分子接触发生碰撞的机率增加）、便于活化和重复使用等优点。而通过使用步琦的纳米喷雾干燥仪 B-90 便可轻松获得细小的颗粒。



2.2 附录：纳米喷雾干燥可行性研究申请表 ——我们将为诚意客户提供免费做样一次！

纳米喷雾干燥

可行性测试申请表



公司名称: _____
 地址: _____
 联系人: _____
 职称: _____
 电话: _____
 传真: _____
 E-mail: _____



1. 样品的应用领域

	是	否	备注
药物/药物传递	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
材料/纳米技术	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
食品和饲料	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
化学	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
农业技术	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
其他	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

2. 喷干物质的名称 (化学成分)

3. 样品性质

	是	否	备注
溶液	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
乳浊液/悬浮液	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
纳米分散液	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
...其他	_____		
100%水溶液	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
100%有机溶剂	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
水/有机混合液	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
溶液类型	_____		
黏度	_____		
固形物含量 (w%)	_____		
如果样品为纳米悬浮液, 则颗粒直径为:	_____		
样品是否为热敏感物质?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
如果样品为热敏感物质, 则所能承受的最高温度是?	_____		
样品是否对氧敏感?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

4. 最终成品性质

颗粒直径 (µm) < 1 2-5 5-10 10-25 > 25

最终成品的最大湿度 (%) _____

期望的颗粒类型
(团状, 颗粒状) _____

期望的形态 (球化, 微胶囊
化...) _____



5. 安全健康申明

您的样品是否被视为危险物质? 如果是, 是因以下哪种情况: 有毒、有致癌性、会诱导有机体突变、腐蚀性、刺激性、氧化性、不稳定性 (易引起化学反应)?

是 否

备注: _____

请附上化学品安全说明书 (MSDS)!

日期: _____ 姓名: _____

签名: _____

瑞士 Buchi 实验室仪器在中国

上海办事处

上海市长宁区淮海西路
570号C7-104,202单元

中国 上海 200052

T +86 21 6280 3366
F +86 21 5230 8821
china@buchi.com
www.buchi.com.cn

香港办事处

香港中环云咸街 1-3 号南
华大厦 14 楼

中国 香港

T +852 2389 2772
F +852 2389 2774
china@buchi.com
www.buchi.com.cn

北京办事处

北京市海淀区西直门外大
街 168 号腾达大厦 602
室

中国 北京 100044

T +86 10 8225 5567
F +86 10 8225 5587
china@buchi.com
www.buchi.com.cn

广州办事处

广州市天河区天河北路侨
林路 47 号中旅商务大厦
东塔 1404 室

中国 广州 510610

T +86 20 3885 4045
F +86 20 3884 8947
china@buchi.com
www.buchi.com.cn

昆明办事处

昆明市国防路 129 号恒安
写字楼 716 室

中国 昆明 650000

T +86 871 3628 264
F +86 871 3628 264
china@buchi.com
www.buchi.com.cn

瑞士Buchi实验室仪器公司在中国

上海办事处

上海市长宁区淮海西路
570号C7-104, 202单元

中国 上海 200052

T +86 21 6280 3366
F +86 21 5230 8821
china@buchi.com
www.buchi.com.cn

香港办事处

香港中环云咸街1-3号南
华大厦14楼

中国 香港

T +852 2389 2772
F +852 2389 2774
china@buchi.com
www.buchi.com.cn

北京办事处

北京市海淀区西直门外大
街168号腾达大厦602室

中国 北京 100044

T +86 10 8225 5567
F +86 10 8225 5587
china@buchi.com
www.buchi.com.cn

广州办事处

广州市天河区天河北路侨
林路47号中旅商务大厦东
塔1404室

中国 广州 510610

T +86 20 3885 4045
F +86 20 3884 8947
china@buchi.com
www.buchi.com.cn

昆明办事处

昆明市国防路129号恒安
写字楼716室

中国 昆明 650000

T +86 871 3628 264
F +86 871 3628 264
china@buchi.com
www.buchi.com.cn