

双螺杆湿法制粒在桂枝茯苓胶囊制剂工艺中的应用

赵正喆^{1,2}, 徐冰^{1,3,4}, 戚武振^{3,4}, 候化蕊¹, 徐芳芳^{1*}, 张永超¹, 张欣¹, 王振中^{1*}

1. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室 (江苏康缘药业股份有限公司/南京中医药大学), 江苏 连云港 222047
2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023
3. 北京中医药大学 中药信息学系, 北京 102400
4. 北京市科委 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 102400

摘要: 目的 针对中药连续制造过程中制粒工艺的关键环节, 探讨双螺杆湿法制粒 (twin-screw wet granulation, TSWG) 技术在桂枝茯苓胶囊 (Guizhi Fuling Capsules, GFC) 制粒过程中的应用。系统评估不同工艺参数对颗粒质量的影响, 并优化工艺参数组合, 以构建符合生产要求的 TSWG 工艺体系。方法 采用风险评估方法确定 TSWG 的关键影响因素, 包括设备参数 (双螺杆结构配置) 和工艺参数 (喂料质量流率、双螺杆质量流率、液固比等)。通过析因设计进一步分析工艺参数对颗粒物性参数的关键影响因素及其交互作用, 通过 Box-Behnken 设计 (Box-Behnken design, BBD) -响应面法 (response surface methodology, RSM) 构建了满足生产要求的 TSWG 工艺参数组合空间, 筛选最优工艺参数组合, 并与生产颗粒样品的物性参数进行比较与验证, 以评价不同工艺参数组合对 TSWG 制粒性能的影响。结果 液固比及润湿剂乙醇体积分数对颗粒粒径、休止角等关键质量属性具有显著影响, 而喂料质量流率和双螺杆质量流率对颗粒质量的影响相对较小。此外, TSWG 颗粒能够满足生产要求, 并且在控制颗粒松装密度和休止角的稳定性、改善颗粒流动性和溶化性方面表现出更优的性能。结论 系统优化了 TSWG 工艺参数, 提高了 GFC 双螺杆湿法制粒工艺的可行性和成功率, 为中药连续制造中的湿法制粒工艺提供了数据支持和优化方向。

关键词: 双螺杆湿法制粒; 桂枝茯苓胶囊; 连续制造; 工艺参数; 物性参数; 风险评估方法; Box-Behnken 设计-响应面法; 关键质量属性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)19-7019-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.19.014

Application of twin-screw wet granulation in formulation process of Guizhi Fuling Capsules

ZHAO Zhengzhe^{1,2}, XU Bing^{1,3,4}, QI Wuzhen^{3,4}, HOU Huarui¹, XU Fangfang¹, ZHANG Yongchao¹, ZHANG Xin¹, WANG Zhenzhong¹

1. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture (Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., & Nanjing University of Chinese Medicine), Lianyungang 222047, China
2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
3. Department of Chinese Medicine Informatics, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102400, China
4. Beijing Key Laboratory of Chinese Medicine Production Process Control and Quality Evaluation, Beijing Municipal Science and Technology Commission, Beijing 102400, China

Abstract: Objective To investigate the application of twin-screw wet granulation (TSWG) technology in the granulation process of Guizhi Fuling Capsules (GFC, 桂枝茯苓胶囊), systematically evaluate the effects of process parameters on granule quality, and

收稿日期: 2025-05-27

基金项目: 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目 (2023CSJGG1700); 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室开放基金课题 (SKL2024Z0205); 北京中医药大学基本科研业务 (揭榜挂帅) 项目 (2023-JYB-JBZD-060)

作者简介: 赵正喆, 硕士研究生, 研究方向为中药技术与产品开发。E-mail: 20231967@njucm.edu.cn

*通信作者: 徐芳芳, 副主任药师, 硕士生导师, 研究方向为中药智能制造研究。E-mail: 879164331@qq.com

王振中, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药新药创制与过程控制研究。E-mail: kyywzz@163.com

optimize parameter combinations to establish a TSWG process system meeting production requirements. **Methods** Critical influencing factors of TSWG, including equipment parameters (twin-screw configuration) and process parameters (feed mass flow rate, screw mass flow rate, liquid-to-solid ratio, etc.), were identified through risk assessment. A factorial design was employed to analyze the main and interactive effects of process parameters on granule physical properties. A Box-Behnken design (BBD) combined with response surface methodology (RSM) was used to construct a parameter space that meets production requirements, identify optimal parameter combinations, and compare the physical properties of TSWG granules with those of production batches for verification. **Results** Liquid-to-solid ratio and ethanol concentration in the binder had significant effects on key quality attributes such as particle size and angle of repose, while feed mass flow rate and screw mass flow rate had relatively minor effects. TSWG granules met production requirements and exhibited superior performance in maintaining bulk density and angle of repose stability, as well as improving flowability and dissolution behavior. **Conclusion** This study systematically optimized TSWG process parameters, enhancing the feasibility and success rate of twin-screw wet granulation for GFC, and providing data support and optimization strategies for wet granulation in continuous manufacturing of traditional Chinese medicines.

Key words: twin-screw wet granulation; Guizhi Fuling Capsules; continuous manufacturing; process parameters; physical property parameters; risk assessment method; Box-Behnken design-response surface methodology; key quality attributes

2022 年 11 月, 国际人用药品注册技术协调会 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 颁布《Q13: 原料药与制剂的连续制造》指南的最终版, 该指南为连续制造理念的普及和技术的发展起到了很大的促进作用, 并使其日益发展成为国际先进制药行业当前和未来的重点研究方向。相比传统的间歇式生产, 连续制造在提升生产效率、提高产品质量、缩短上市时间、降低生产成本和增强工艺灵活性等方面展现出显著优势。我国在药品连续制造的监管体系正逐步完善, 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 已将 ICH Q13 纳入国内监管框架, 并鼓励企业参考该指南, 加快技术应用。目前, 部分国内领先企业已率先开展连续制造实践, 并在相关试点和示范项目中取得阶段性进展^[1]。

目前, 固体制剂常用的制粒方式包括湿法与干法制粒, 其中湿法制粒因适用范围广、物料适应性强, 在中药制剂中应用更为普遍^[2]。双螺杆湿法制粒 (twin-screw wet granulation, TSWG) 作为新兴的连续制粒技术, 具有工艺稳定、放大灵活、停留时间短、生产批量灵活等优点, 已在化药口服固体制剂中得到较多应用^[3-7]。相关研究表明, 螺杆设计和工艺参数对颗粒质量影响显著^[8-9]。然而, 中药制剂因原料复杂、粉体差异大, 其在连续化生产中的研究仍处于起步阶段, 目前, 以桂枝茯苓胶囊 (Guizhi Fuling Capsules, GFC) 为代表的中药颗粒仍以高剪切湿法制粒为主。该间歇式工艺虽成粒迅速, 但自动化与连续化水平较低, 且存在工艺波动大、质量控制难等问题, 亟需引入先进的连续制造

技术提升生产效率与一致性。为此, 本研究以 GFC 为例, 采用析因设计和 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM), 分析设备与工艺参数对 TSWG 颗粒质量的影响, 优化工艺并构建符合生产要求的制粒工艺空间, 从而确定最佳工艺参数, 旨在为中药颗粒剂的连续制造提供理论依据与技术参考。

1 仪器与材料

PPS TSE18 型双螺杆湿法制粒机, 由北京中医药大学中药智慧工厂 (TCM iFactory) 提供, 螺杆直径为 18 mm, 长径比为 28:1。LabV1 型蠕动泵, 保定申辰泵业有限公司; ZNW-10 型三维混合机, 北京兴时利和科技发展有限公司; DZF-6050 型电热鼓风干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司; Sartorius GL124-1SCN 型分析天平, 三夫合众 (北京) 科技发展有限公司; BT-2001 型激光粒度分布仪, 丹东百特仪器有限公司; HY-100 型真实密度仪, 丹东市恒宇科技有限公司; BEP2 型粉体流动性测试仪, 英国 Copley 公司; WL-03F 型快速水分测定仪, 深圳冠亚水分仪科技有限公司; 3h-2000PS1 型比表面及孔径分析仪, 贝士德仪器科技北京有限公司; RC806D 型溶出试验仪, 天津市天大天发科技有限公司; TU-1900 型紫外-可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司。GFC 浸膏粉 (批号 20230808)、丹皮酚细粉 (批号 20230805) 均由江苏康缘药业股份有限公司提供; 糊精, 批号 T14A10Z95117, 上海源叶生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 双螺杆湿法制粒影响因素风险评估

基于文献调研^[10]及预实验结果, 综合评估了双

螺杆湿法制粒中“人、机、料、法、环”等潜在影响因素，并采用失效模式与影响分析（failure mode and effects analysis, FMEA）方法进行系统性风险评估。风险水平由风险优先数表示（risk priority number, RPN），RPN由公式 $RPN = O \times S \times D$ 计算，其中，*O*、*S*、*D* 分别代表频度（occurrence，表示风险发生的概率），严重程度（severity，表示对颗粒质量的影响程度）和检出度（detection，表示风险被发现和控制的难易程度）。

参照行业通行标准^[11-12]，RPN 分级如下：1~40 为低风险，对工艺稳定性影响较小；41~100 为中等风险，需加强监测与管理；101~150 属于较高风险，建议对工艺进行评估与优化；151~200 为高风险，必须制定并执行针对性控制措施；RPN 超过 200 时，为极高风险，应立即中止相关操作并采取纠正措施。综合各因素 RPN 结果，可识别出双螺杆湿法制粒的关键风险因素，明确后续实验设计中的关键影响变量。

TSWG 风险评估见表 1，确定了设备参数，如双螺杆结构配置；工艺参数，如喂料质量流率、双螺杆质量流率，液固比为主要考察目标，考察不同参数及其组合对产品颗粒质量属性的影响，并筛选最优参数组合，构建工艺系统。

表 1 双螺杆湿法制粒影响因素风险评估

Table 1 Risk assessment of factors affecting twin-screw wet granulation

影响因素	包含的具体方面	<i>O</i>	<i>S</i>	<i>D</i>	RPN
人	实验操作是否一致、设备使用及维护是否良好	1	3	3	9
机	螺杆配置等	3	5	5	75
料	原料批间差异、辅料批间差异	1	5	1	5
法	喂料质量流率、双螺杆质量流率、液固比等	5	5	5	125
环	环境温度、湿度等	1	3	5	15

2.2 螺杆配置设计

双螺杆制粒设备的螺杆结构均为同向双螺杆，起始段为一定长度的螺纹输送区，末端为一定的齿轮剪切元件，与模口相连。不同设备主要区别点在于中间部分输送区与捏合区的排列、捏合区的数量及捏合元件的错列角^[7-9,13-16]。

本实验采用的螺杆元件组合方式如图 1 所示，主要包括 3 个长度不等的输送区、2 个相同的捏合



图 1 双螺杆结构及功能分区

Fig. 1 Twin-screw structure and functional zones

区和 1 个剪切区。输送区 1 最长，前端配置宽导程螺纹元件以增强进料能力并防止物料回流，液体加入后导程减小以促进混合与润湿；输送区 2 在 2 个捏合区之间，起连接和重新混合压实的作用；输送区 3 最短，采用小导程螺纹元件，用于物料剪切破碎后的最终压实。2 个捏合区均由 6 个捏合盘以 30° 错列角组成。

2.3 颗粒制备方法

将 GFC 浸膏粉和丹皮酚细粉在制粒前过 100 目筛，去除结块。使用三维混合机，按工艺规程原辅料配比加入一定量的 GFC 浸膏粉、丹皮酚细粉和糊精，混合 25 min，得到制粒原料粉体，并预先配制适宜体积分数乙醇溶液备用。将足量制粒粉体装入双螺杆湿法制粒机的喂料漏斗，按析因设计实验方案设置喂料螺杆质量流率、双螺杆质量流率及蠕动泵转速，制粒过程中在模口端收集湿颗粒。将制得的湿颗粒过 24 目筛湿整粒后平铺于托盘，置于鼓风干燥箱中 65 °C 下烘干，使用快速水分测定仪检测水分含量，当颗粒水分低于 5% 时取出。将得到的干燥颗粒过 20 目筛干整粒后，加入剩余丹皮酚，于三维混合机中以转速 6 r/min 混合时间 30 min，即得 TSWG 颗粒，密封保存待用。

2.4 颗粒物性参数测定方法

2.4.1 粒径及比表面积（specific surface area, SSA） 采用激光粒度分布仪测试粒径相关参数。调试设备，设置测试参数，将遮光率调至 0.5~5.0，测试气压在 0.2 MPa，并进行背景校准。以空气为分散媒介，分别测定当累积粒度分布达到 10%、50%、90% 时所对应的粒径参数 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 以及粒径 SSA，并按照公式 $span = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$ 计算粒径跨度。SSA 为基于米氏散射理论，由粒径分布计算得到。

2.4.2 松装密度（ D_a ） 选用 100 mL 量筒，将一定 TSWG 颗粒精密称定质量 mL 后放至量筒中，读取量筒中颗粒的松装体积（ V_a ），通过计算颗粒质量与 V_a 的比值得到 TSWG 颗粒的 D_a 值，经 3 次测量计算取平均值。

2.4.3 振实密度 (D_c) 选用 100 mL 量筒, 将一定 TSWG 颗粒精密称定质量 (m_2) 后放至量筒中, 置于振实密度测试仪上振动 1 250 次后取下, 读取此时量筒内颗粒的振实体积 (V_c), 通过计算颗粒质量与 V_c 的比值得到 TSWG 颗粒的 D_c 值, 经 3 次测量计算取平均值。

2.4.4 真密度 (D_t) 使用比表面及孔径分析仪的真密度测试功能, 并基于气体膨胀置换法, 通过测定由于样品测试腔放入样品所引起的样品测试腔气体容量的减少来精确测定样品的真实体积, 从而得到其 D_t , 也称骨架密度。

2.4.5 休止角 (α) 使用粉体流动性测试仪对总混颗粒的 α 进行测量, 采用固定底面圆盘法, 圆盘直径为 100 mm, 将总混颗粒从漏斗上方缓慢倒入, 漏斗嘴直径为 10 mm, 漏斗嘴下端距底面圆盘的距离为 75 mm。粉末在底面圆盘自然堆积形成锥体, 当锥体高度不再增加时, 读取锥体高度 h , 结合底面圆盘的半径 r , 采用公式计算 α 值, 经 3 次测量取平均值。

$$\alpha = \arctan(h/r)$$

2.4.6 其他参数 通过公式 $IH = D_c/D_a$ 计算豪斯纳比 (Hausner ratio, IH); 通过公式 $IC = (D_c - D_a)/D_c$ 计算卡尔指数 (Carr's index, IC); 通过公式 $I_c = (D_c - D_a)/D_c D_a$ 计算颗粒间孔隙率 (inter-particle porosity, I_c)。

2.5 析因设计与结果

2.5.1 析因设计 TSWG 过程受到多个工艺参数的影响, 且各因素之间存在交互作用, 因此, 需采用析因设计评估其对颗粒物性的影响。本实验重点考察的工艺参数为喂料质量流率 (X_1)、双螺杆质量流率 (X_2)、润湿剂乙醇体积分数 (X_3) 和液固比 (X_4)。通过对喂料质量流率和双螺杆质量流率的考察, 并进行量化, 测得喂料螺杆每转供料约 1.2 g, 双螺杆每转输送物料约 0.5 g。具体设计如下: ①参考预实验结果, 将喂料质量流率设置为 50.4、99.6、147.6 g/min, 双螺杆质量流率设置为 50、100、150 g/min。②在湿法制粒过程中, 乙醇的体积分数通常根据原料的黏性调整, 常见范围为 50%~90%^[17], 现行工业生产采用 95%乙醇。鉴于中药粉体及糊精润湿性较差, 本研究设置了 45%、70%、95% 3 种乙醇体积分数梯度, 以更直观地考察乙醇体积分数对颗粒质量的影响。③参考现行工业生产中液体用量的设定, 并结合双螺杆对液体用量的适应性, 将液固比

设定为 1:5、1:4、1:3, 通过喂料速度与润湿剂加入速度的协同调控, 在降低液体物料消耗的同时, 避免因液体用量过大而导致颗粒中出现大团块等质量缺陷。实验共设计 81 组参数组合, 其中 55~81 组参数水平组合, 存在喂料过量或供料不足等问题, 故剔除这 27 组, 最终保留 1~54 组用于分析。实验设计方案及各因素水平见表 2。

2.5.2 工艺参数析因设计考察结果及分析 采用“2.3”项下制备的 TSWG 颗粒, 依照“2.4”项下方法测定颗粒的粒径各值、 α , D_a 及 D_c 等物性参数, 结果见表 3。将测得的 TSWG 颗粒物性参数及衍生参数 (如孔隙率) 与江苏康缘药业股份有限公司提供的 93 批 GFC 生产颗粒的相应物性参数进行比较, 并绘制 8 个代表性物性参数的频数分布直方图, 结果如图 2 所示。前期测得的 93 批生产样品颗粒的 D_{10} 值分布为 10.63~25.27 μm ^[18], TSWG 颗粒的 D_{10} 值分布为 10.34~20.23 μm , 其中 1 号最小为 10.34 μm , 54 号最大为 20.23 μm 。如图 2 所示, 相对于生产样品的 D_{10} 值, TSWG 颗粒的 D_{10} 值整体偏小, 除 1 个样品 D_{10} 值大于 20 μm , 其余样品均小于 17 μm 。大部分 TSWG 颗粒的 D_{10} 值均在生产样品颗粒范围内, 说明 TSWG 在控制颗粒细粉含量方面基本满足生产要求。

生产样品颗粒的 D_{50} 值分布为 38.01~93.19 μm , TSWG 颗粒分布为 30.60~90.48 μm , 其中 1 号最小为 30.60 μm , 54 号最大为 90.48 μm 。图 2 显示, TSWG 颗粒的 D_{50} 值 (均值 49.34 μm) 整体偏小于生产样品 (均值 57.89 μm), 除 54 号外, 其余样品均小于 80 μm 。其中 42 组 TSWG 颗粒的 D_{50} 值分布在生产样品范围内, 表明 TSWG 对中值粒径控制基本达标; 12 批样品的 D_{50} 值小于 38.01 μm , 但也均在 30 μm 以上, 它们的共同点为液固比相对较低, 其中 10 批为 1:5, 2 批为 1:4, 且润湿剂乙醇体积分数均为 95%或 70%, 水分含量较低, 提示液固比及润湿剂水分对粒径有重要影响。

生产样品颗粒的 D_{90} 值分布在 95.83~336.0 μm , TSWG 颗粒的 D_{90} 值分布在 92.75~259.3 μm , 其中 13 号最小为 92.75 μm , 54 号最大为 259.3 μm 。图 2 显示, TSWG 颗粒的 D_{90} 值 (均值 138.0 μm) 整体低于生产样品 (均值 157.0 μm), 37 批样品的 D_{90} 值小于 140 μm , 表明大颗粒含量较少, 且除 13 号外均在生产样品的范围内, 表明 TSWG 在大颗粒含量控制方面效果良好。

表2 析因设计实验因素水平及安排

Table 2 Experimental factor levels and arrangement for factorial design

编号	X ₁ / (g·min ⁻¹)	X ₂ / (g·min ⁻¹)	X ₃ /%	X ₄	编号	X ₁ / (g·min ⁻¹)	X ₂ / (g·min ⁻¹)	X ₃ /%	X ₄	编号	X ₁ / (g·min ⁻¹)	X ₂ / (g·min ⁻¹)	X ₃ /%	X ₄
1	50.4 (-1)	50 (-1)	95 (+1)	1 : 5 (-1)	28	99.6	150	70	1 : 5	55	50.4	150	95	1 : 5
2	50.4	50	95	1 : 4 (0)	29	99.6	150	70	1 : 4	56	50.4	150	95	1 : 4
3	50.4	50	95	1 : 3 (+1)	30	99.6	150	70	1 : 3	57	50.4	150	95	1 : 3
4	50.4	100 (0)	95	1 : 5	31	147.6	100	70	1 : 5	58	99.6	50	95	1 : 5
5	50.4	100	95	1 : 4	32	147.6	100	70	1 : 4	59	99.6	50	95	1 : 4
6	50.4	100	95	1 : 3	33	147.6	100	70	1 : 3	60	99.6	50	95	1 : 3
7	99.6 (0)	100	95	1 : 5	34	147.6	150	70	1 : 5	61	147.6	50	95	1 : 5
8	99.6	100	95	1 : 4	35	147.6	150	70	1 : 4	62	147.6	50	95	1 : 4
9	99.6	100	95	1 : 3	36	147.6	150	70	1 : 3	63	147.6	50	95	1 : 3
10	99.6	150 (+1)	95	1 : 5	37	50.4	50	45 (-1)	1 : 5	64	50.4	150	70	1 : 5
11	99.6	150	95	1 : 4	38	50.4	50	45	1 : 4	65	50.4	150	70	1 : 4
12	99.6	150	95	1 : 3	39	50.4	50	45	1 : 3	66	50.4	150	70	1 : 3
13	147.6 (+1)	100	95	1 : 5	40	50.4	100	45	1 : 5	67	99.6	50	70	1 : 5
14	147.6	100	95	1 : 4	41	50.4	100	45	1 : 4	68	99.6	50	70	1 : 4
15	147.6	100	95	1 : 3	42	50.4	100	45	1 : 3	69	99.6	50	70	1 : 3
16	147.6	150	95	1 : 5	43	99.6	100	45	1 : 5	70	147.6	50	70	1 : 5
17	147.6	150	95	1 : 4	44	99.6	100	45	1 : 4	71	147.6	50	70	1 : 4
18	147.6	150	95	1 : 3	45	99.6	100	45	1 : 3	72	147.6	50	70	1 : 3
19	50.4	50	70 (0)	1 : 5	46	99.6	150	45	1 : 5	73	50.4	150	45	1 : 5
20	50.4	50	70	1 : 4	47	99.6	150	45	1 : 4	74	50.4	150	45	1 : 4
21	50.4	50	70	1 : 3	48	99.6	150	45	1 : 3	75	50.4	150	45	1 : 3
22	50.4	100	70	1 : 5	49	147.6	100	45	1 : 5	76	99.6	50	45	1 : 5
23	50.4	100	70	1 : 4	50	147.6	100	45	1 : 4	77	99.6	50	45	1 : 4
24	50.4	100	70	1 : 3	51	147.6	100	45	1 : 3	78	99.6	50	45	1 : 3
25	99.6	100	70	1 : 5	52	147.6	150	45	1 : 5	79	147.6	50	45	1 : 5
26	99.6	100	70	1 : 4	53	147.6	150	45	1 : 4	80	147.6	50	45	1 : 4
27	99.6	100	70	1 : 3	54	147.6	150	45	1 : 3	81	147.6	50	45	1 : 3

生产样品颗粒的 span 值分布为 1.745~3.508, TSWG 颗粒的 span 值分布为 2.017~2.832, 均位于生产样品的范围内, 表明 TSWG 颗粒粒径分布更均匀。TSWG 颗粒的 SSA 分布为 46.71~115.40 μm, 与 D₅₀ 值呈现出显著的负相关 (r=0.939 6), 结果见图 2。

生产样品颗粒的 D_a 分布为 0.453 2~0.604 9 g/cm³, TSWG 颗粒的 D_a 分布为 0.457 5~0.515 6 g/cm³, 其中 30 号最小为 0.457 5 g/cm³, 49 号最大为 0.515 6 g/cm³。图 2 显示, TSWG 颗粒的 D_a 值 (均值 0.484 0 g/cm³) 低于生产样品 (均值 0.510 7 g/cm³), 但全部在生产样品颗粒测定值范围内, 且 TSWG 颗粒的 D_a 值分布更集中 (50 批样品在 0.46~0.51 g/cm³), 表明 TSWG 在 D_a 稳定性及胶囊装量

控制方面具有优势。

生产样品颗粒的 D_c 分布为 0.614 8~0.769 2 g/cm³, TSWG 颗粒的 D_c 分布为 0.557 5~0.647 2 g/cm³, 其中 30 号最小为 0.557 5 g/cm³, 37 号最大为 0.647 2 g/cm³。图 2 显示, TSWG 颗粒的 D_c 值 (均值 0.591 3 g/cm³) 低于生产样品 (均值 0.671 0 g/cm³), 这可能与颗粒的粒径、圆整度, 孔隙率等多种因素有关。47 批样品的 D_c 值集中于 0.56~0.62 g/cm³, 差异较小, 且与 D_a 值呈较强的相关性 (r=0.843 5)。

54 批 TSWG 颗粒样品的 D_t 测定值分布范围为 1.470 6~1.521 4 g/cm³, 平均值为 1.493 7 g/cm³, 这与生产样品颗粒的 D_t 平均值 1.495 6 g/cm³ 相近。

α 是评估粉体流动性的重要指标, 角度越大,

表3 54组 TSWG 颗粒物性测定结果汇总

Table 3 Summary of physical property determination results for 54 groups of TSWG granules

编号	$D_a/$ ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	$D_c/$ ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	$\alpha/(\circ)$	SSA/ ($\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$)	$D_{10}/$ μm	$D_{50}/$ μm	$D_{90}/$ μm	span	编号	$D_a/$ ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	$D_c/$ ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	$\alpha/(\circ)$	SSA/ ($\text{m}^2\cdot\text{kg}^{-1}$)	$D_{10}/$ μm	$D_{50}/$ μm	$D_{90}/$ μm	span
1	0.513 5	0.640 2	45.20	115.43	10.34	33.60	98.62	2.627	28	0.464 2	0.592 0	46.58	97.55	12.29	41.49	114.97	2.476
2	0.502 2	0.629 5	43.99	101.10	11.94	38.26	103.17	2.384	29	0.462 6	0.567 1	44.62	89.61	13.27	45.10	121.07	2.391
3	0.492 3	0.591 7	41.80	84.83	14.04	48.98	112.83	2.017	30	0.457 5	0.557 5	41.01	83.17	14.32	48.76	124.13	2.252
4	0.504 9	0.611 9	45.12	112.97	10.72	33.82	97.38	2.562	31	0.468 9	0.571 5	42.46	109.47	11.20	35.72	104.47	2.612
5	0.503 4	0.610 6	43.98	101.12	11.95	38.05	102.70	2.385	32	0.470 4	0.567 1	41.48	95.01	12.77	42.38	119.10	2.509
6	0.497 2	0.583 8	40.35	92.85	12.85	43.56	109.60	2.222	33	0.463 2	0.569 4	40.10	84.54	14.18	47.63	126.73	2.363
7	0.494 4	0.607 2	45.38	108.37	11.25	35.45	99.39	2.486	34	0.467 3	0.582 8	44.20	106.43	11.50	37.30	108.50	2.601
8	0.489 1	0.589 1	41.92	103.43	11.86	37.48	102.83	2.429	35	0.461 2	0.570 5	41.90	83.92	14.22	48.40	130.10	2.395
9	0.487 8	0.578 1	39.31	97.95	12.40	40.44	102.73	2.234	36	0.466 6	0.562 9	40.48	96.38	12.56	42.09	118.63	2.520
10	0.487 5	0.597 8	44.46	105.37	11.62	36.19	98.61	2.403	37	0.500 5	0.647 2	46.66	95.24	11.93	50.11	148.17	2.719
11	0.483 2	0.577 5	41.16	101.60	11.92	38.51	102.73	2.358	38	0.500 2	0.610 3	45.29	80.83	13.86	63.15	186.43	2.731
12	0.481 8	0.569 0	39.30	91.70	12.96	44.02	109.33	2.189	39	0.497 3	0.593 6	43.45	74.92	14.65	66.17	192.80	2.692
13	0.500 6	0.607 8	44.24	112.37	10.94	33.91	92.75	2.411	40	0.476 0	0.577 1	41.74	96.83	11.72	50.09	150.50	2.771
14	0.495 9	0.594 8	42.47	108.30	11.44	35.13	98.36	2.474	41	0.471 9	0.568 5	42.73	69.68	16.23	77.54	219.93	2.628
15	0.475 4	0.579 4	40.47	95.41	12.85	41.15	102.50	2.179	42	0.474 5	0.571 1	42.15	68.73	16.19	75.84	214.23	2.610
16	0.494 2	0.610 0	43.11	108.70	11.32	34.44	95.08	2.430	43	0.494 4	0.636 3	46.56	97.06	11.67	49.47	146.13	2.717
17	0.506 0	0.598 4	42.32	108.37	11.51	35.53	97.99	2.434	44	0.493 7	0.612 6	45.23	79.23	13.86	64.17	191.43	2.767
18	0.473 1	0.571 1	40.52	92.32	13.05	43.48	107.00	2.161	45	0.494 0	0.588 0	43.17	64.34	16.64	76.76	224.70	2.710
19	0.470 3	0.583 1	47.20	99.72	12.07	41.43	115.03	2.486	46	0.491 7	0.607 6	46.25	77.57	14.40	70.56	211.97	2.799
20	0.464 1	0.575 3	44.07	93.59	12.88	43.43	120.37	2.475	47	0.491 9	0.608 7	45.66	75.73	14.50	70.72	214.80	2.832
21	0.460 8	0.564 1	41.76	79.17	15.00	51.04	130.17	2.256	48	0.500 4	0.595 9	43.57	66.82	16.02	75.79	223.33	2.735
22	0.464 5	0.581 5	44.90	89.16	13.18	48.12	132.23	2.475	49	0.515 6	0.639 1	46.91	93.18	12.18	50.42	147.73	2.688
23	0.464 0	0.577 2	42.80	87.10	13.45	48.42	132.63	2.461	50	0.502 9	0.618 1	45.06	80.21	13.92	62.22	186.73	2.778
24	0.458 0	0.562 7	40.96	76.20	15.45	52.54	129.17	2.165	51	0.487 7	0.587 9	42.40	62.73	16.95	74.24	215.60	2.674
25	0.467 6	0.581 7	45.12	104.47	11.65	37.46	107.33	2.554	52	0.508 3	0.629 5	46.93	100.22	11.40	45.00	133.67	2.717
26	0.465 3	0.570 4	42.71	95.29	12.54	41.47	114.10	2.449	53	0.500 7	0.608 9	45.19	80.99	13.63	59.60	176.90	2.737
27	0.469 0	0.565 7	41.21	83.65	14.32	47.47	123.40	2.297	54	0.484 2	0.578 2	39.99	46.71	20.23	90.48	259.30	2.642

颗粒间内摩擦力越强,流动性越差。生产样品颗粒的 α 分布为 $35.50^\circ\sim 58.08^\circ$, TSWG 颗粒的 α 分布为 $39.30^\circ\sim 47.20^\circ$, 其中12号最小,为 39.30° , 19号最大,为 47.20° 。如图2所示,所有 TSWG 颗粒的 α 值均在生产样品的范围内。平均 α 值为 43.29° , 明显低于生产样品的 52.91° , 且分布更集中,表明 TSWG 在控制颗粒 α 稳定和改善颗粒流动性方面有一定优势,能够满足生产要求。

孔隙率与粉体颗粒的粒径、粒形等因素密切相关。生产样品颗粒间的孔隙率值分布为 $0.293\ 6\sim 0.626\ 7$, 均值为 $0.471\ 5$; TSWG 颗粒间孔隙率值分布为 $0.385\ 3\sim 0.465\ 2$, 均值为 $0.375\ 0$ 。图2显示, TSWG 颗粒的孔隙率整体偏低,全部小于生产样品均值,且分布范围更窄,说明 TSWG 有助于控制颗

粒结构稳定性并降低孔隙率,在生产应用中具有积极意义。

2.5.3 颗粒质量目标的确定 研究中由 54 批 TSWG 颗粒和 93 批生产颗粒样品的 D_a 、 D_c 、 α 、 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 和 span 值 7 个物性参数构建 147×7 的数据矩阵,采用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 方法进行综合评估,并进行 7 折交叉验证以验证模型稳健性,由 PCA 载荷图 (图 3-a) 结果显示,前 3 个主成分共解释了 93.3% 的总方差 (PC1、PC2、PC3 方差贡献率分别为 52.9%、21.4% 和 14.8%)。所有物性参数均在 PC1 轴上均呈正相关,表明 PC1 反映了颗粒综合物性特征。PC2 主要体现粒径参数 (D_{50} 、 D_{90} 、span) 与密度参数 (D_a 、 D_c) 及流动性参数 (α) 之间的对比关系: 粒径参数

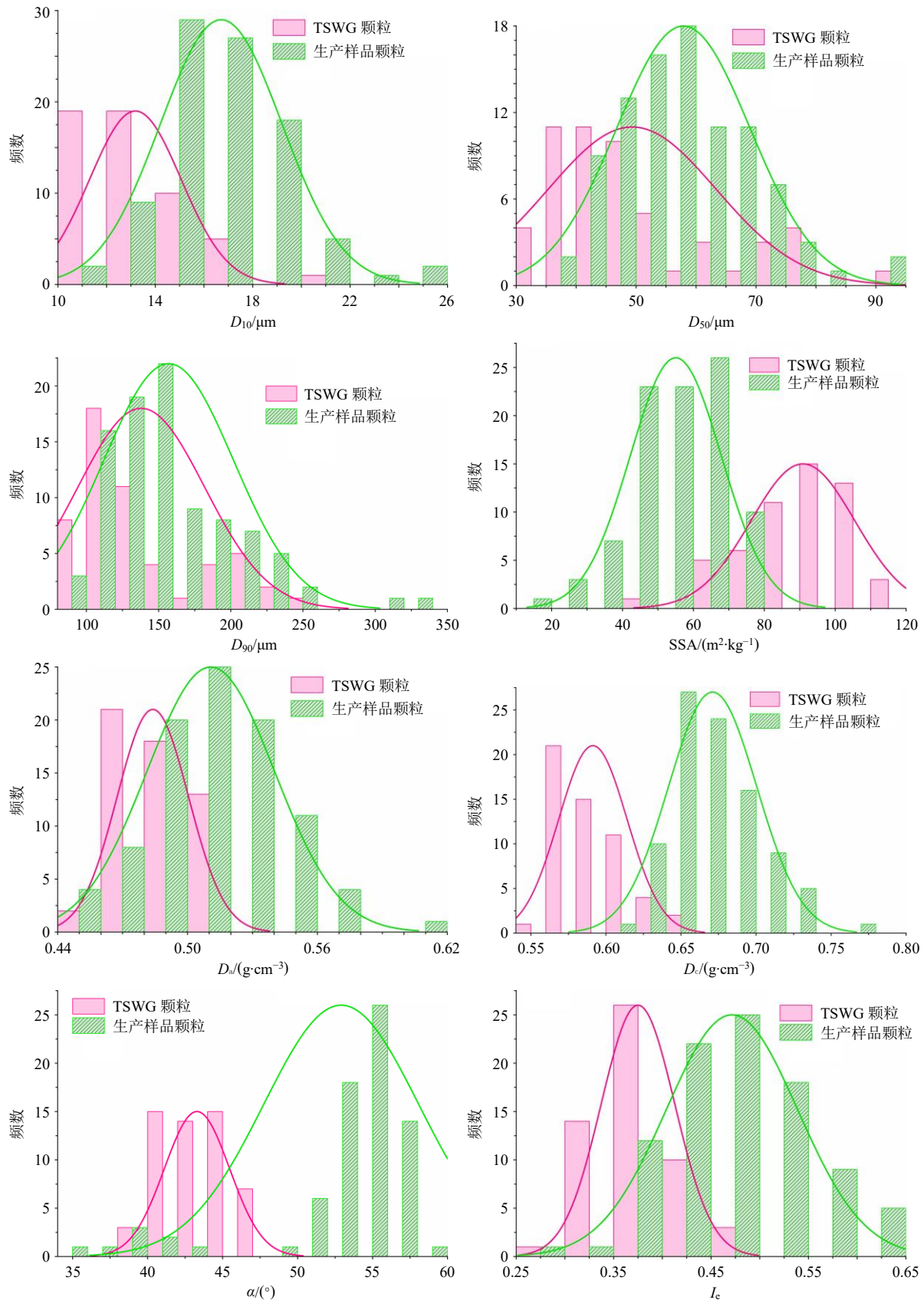


图2 54组 TSWG 颗粒的 8 个物性 (D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 、 SSA 、 D_a 、 D_c 、 α 、 I_c) 的频数分布直方图

Fig. 2 Frequency distribution histograms of eight physical properties (D_{10} , D_{50} , D_{90} , SSA , D_a , D_c , α , I_c) for 54 groups of TSWG granules

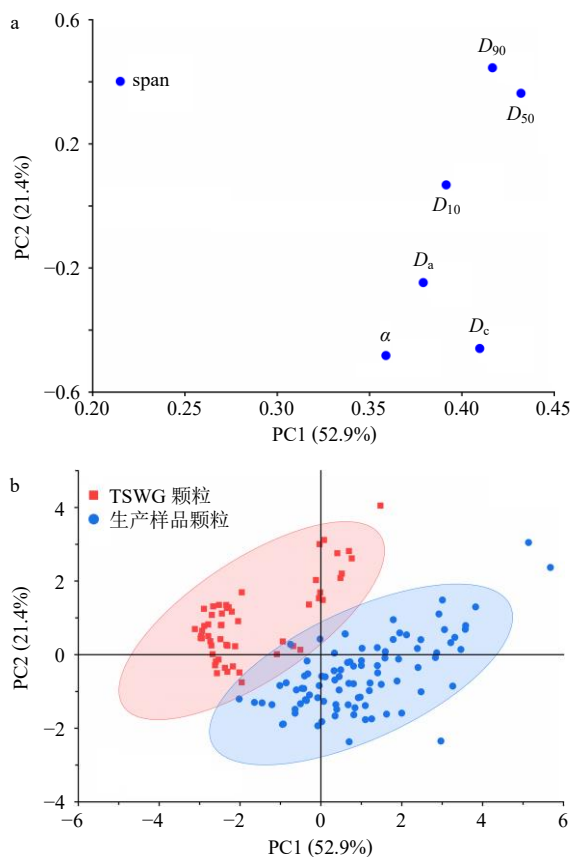


图3 54批TSWG颗粒和93批生产样品颗粒的PCA载荷图(a)和得分图(b)

Fig. 3 PCA loading plot (a) and score plot (b) of 54 batches of TSWG granules and 93 batches of production sample granules

分布于PC2正轴,密度和流动性参数则位于负轴,提示粒径越大,颗粒流动性越佳,但 D_a 与 D_c 可能较低,或对后续填充性能产生影响。

由PCA得分图(图3-b),2个95%置信度的椭圆分别表示所制得的54批TSWG颗粒样品和生产样品颗粒的物性参数分布空间,两者重叠区域较小,表明二者在物性上存在显著差异。结合“2.5.2”项下分析,推测该差异主要源于TSWG颗粒粒径及 α 显著降低。处于重叠区域的TSWG颗粒为1、37、43、49、52号,均采用1:5的低液固比,其中4个样品使用45%的低体积分数乙醇作为润湿剂。上述情况与工业生产情况相符,说明TSWG在保证颗粒满足生产要求的同时,可达到节省液体物料的目的。

此外,TSWG颗粒在得分图中整体偏向左上区域,显示其粒径、 D_a 和 D_c 较小,流动性更优。结合TSWG颗粒普遍表现出更好的圆整性,说明该工艺有助于抑制大料团生成、改善颗粒结构与性能,展现出良好的工艺优势。

2.5.4 工艺参数对颗粒质量的影响 研究中由54批TSWG颗粒样品的11个物性参数构建的 54×11 数据矩阵进行了PCA,并通过7折交叉验证评估模型稳定性。由PCA载荷图(图4-a)可知,前3个主成分共解释了93.6%的总方差(PC1、PC2、PC3方差贡献率分别为40.7%、32.4%、20.5%)。在PC1轴上,粒径参数(D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90})与其余参数(密度参数 D_c ,流动性参数 α 和孔隙相关参数IH、IC、 I_c)呈显著负相关,说明颗粒粒径增大时,其SSA、 D_c 和孔隙率相应减小,流动性增强,颗粒更不易压

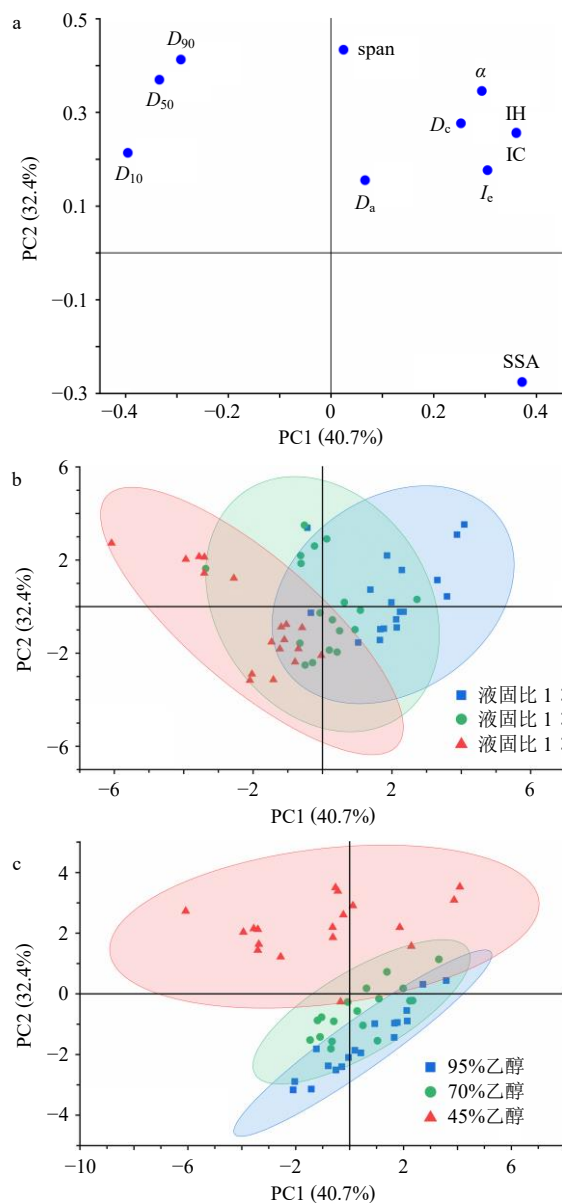


图4 54批TSWG颗粒物性参数(a)、不同液固比(b)和不同体积分数乙醇(c)的PCA图

Fig. 4 PCA plot of physical properties (a), different liquid-solid ratios (b) and different volume fractions of ethanol (c) for 54 batches of TSWG granules

缩。PC2 主要反映粒径参数 (D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90})、SSA 和 span 之间的差异。

液固比对应的 PCA 得分图见图 4-b, 随着液固比增大, 颗粒的物性得分整体由 PC1 负轴向正轴移动, 说明润湿剂用量增加促进成核与颗粒生长, 颗粒粒径增大, 流动性改善。润湿剂乙醇体积分数对应的 PCA 得分图见图 4-c, 结果显示随着乙醇体积分数的降低 (即水分含量增加), 颗粒得分由 PC2 负轴向正轴移动, 提示水分有利于成核生长, 最终颗粒粒径增大。研究表明, 增加润湿剂用量可显著促进颗粒成核与生长, 增大粒径并改善流动性; 降低乙醇体积分数 (提高水分含量), 亦对粒径具有正向影响。主成分对粒径、密度、SSA、 α 及孔隙率的综合反映, 有助于从全局视角理解不同工艺条件对颗粒物性的整体影响。

本研究采用多因素方差分析 (MANOVA) 系统评估工艺参数 (喂料质量流率、双螺杆质量流率、乙醇体积分数、固液比) 对 11 个物性参数的主效应及交互效应。统计分析表明: ①喂料质量流率对 I_e 存在显著主效应 ($P=0.009<0.05$); ②乙醇体积分数对 D_a ($P=0.038$)、 D_{50} ($P=0.018$)、 D_{90} ($P=0.009$)、span ($P=0.036$) 及 I_e ($P=0.012$) 均呈现显著影响; ③固液比对 D_{10} ($P=0.050$)、 D_{50} ($P=0.036$) 和 D_{90} ($P=0.028$) 具有统计学意义。值得注意的是, 喂料质量流率与乙醇体积分数的二阶交互作用对 I_e 影响显著 ($P=0.020$), 提示二者协同效

应不可忽视。

在本实验体系中, 双螺杆湿法制粒机的核心结构参数保持恒定, 具体包括: 螺杆直径、长径比、捏合区空间构型及其单元数量、捏合元件错列角等。通过 MANOVA 对工艺参数的显著性检验表明: 喂料质量流率与双螺杆质量流率对颗粒物性参数 (D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 、span、 I_e 等) 均未呈现统计学显著影响 ($P>0.05$)。该结果证实, 在本研究设定的设备参数框架下, 上述 2 类质量流率参数并非颗粒质量的关键控制因子。

2.6 BBD 试验设计及结果

基于析因设计结果, 探求了各因素及其交互作用对颗粒物性的影响, 鉴于部分工艺参数组合无法满足生产需求, 进一步采用 BBD 优化 TSWG 工艺参数。使用 Design Expert 软件 (Stat-Ease 公司), 以喂料质量流率 (x_1)、双螺杆质量流率 (x_2)、液固比 (x_3) 及润湿剂水分含量 (替代润湿剂乙醇体积分数, x_4) 为自变量, 设定低、中、高 3 个水平; 以 D_a 、 D_c 、 α 、 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 和 span 值 7 项颗粒物性参数作为因变量, 并依据生产样品的物性范围设定约束条件, 从而构建符合生产需求的 TSWG 工艺参数响应面模型, 实现工艺参数优化, 确保产品质量达标。共设计了 29 组工艺参数组合, 其中因喂料量过大导致物料堆积或双螺杆输送过快、物料供给不足的问题剔除 6 组, 最终筛选出 23 组有效组合, 结果见表 4。

表 4 BBD 实验设计方案

Table 4 Experimental design scheme of BBD

编号	$x_1/(g \cdot min^{-1})$	$x_2/(g \cdot min^{-1})$	x_3	$x_4/\%$	编号	$x_1/(g \cdot min^{-1})$	$x_2/(g \cdot min^{-1})$	x_3	$x_4/\%$	编号	$x_1/(g \cdot min^{-1})$	$x_2/(g \cdot min^{-1})$	x_3	$x_4/\%$
1	99.6	100	1 : 3	55	9	147.6	100	1 : 4	5	17	99.6	100	1 : 5	55
2	99.6	100	1 : 3	5	10	99.6	100	1 : 5	5	18	50.4	50	1 : 4	30
3	50.4	100	1 : 5	30	11	99.6	150	1 : 3	30	19	99.6	150	1 : 4	55
4	147.6	100	1 : 3	30	12	99.6	100	1 : 4	30	20	50.4	100	1 : 3	30
5	99.6	100	1 : 4	30	13	99.6	100	1 : 4	30	21	50.4	100	1 : 4	55
6	147.6	150	1 : 4	30	14	99.6	100	1 : 4	30	21	50.4	100	1 : 4	55
7	99.6	150	1 : 4	5	15	50.4	100	1 : 4	5	22	147.6	100	1 : 5	30
8	99.6	100	1 : 4	30	16	147.6	100	1 : 4	55	23	99.6	150	1 : 5	30

2.7 双螺杆湿法制粒工艺设计空间的构建

基于“2.5”项下 TSWG 颗粒的物性数据, 选取 23 组 BBD 对应的 7 个关键物性参数, 以生产样品的均值为目标、参数分布范围为约束, 构建满足生产要求的工艺响应空间。

析因研究发现, 最低液固比和乙醇体积分数即

可制备合格颗粒, 有助于节省液体用量。由此, 锁定液固比为 1 : 5、乙醇体积分数为 45%, 进一步构建喂料螺杆与双螺杆质量流率的二维响应面 (图 5), 其中黄色区域为可行参数空间。通过 RSM 模型明确了各工艺参数对颗粒质量的影响, 并在限定液固比与润湿剂浓度条件下, 构建了喂料质量流率

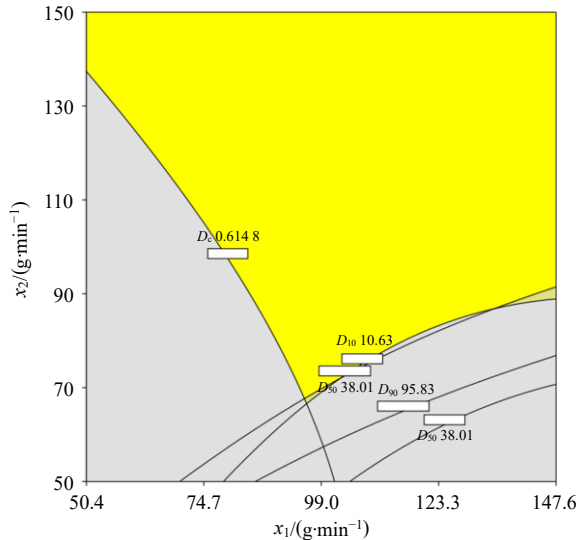


图 5 TSWG x_1 及 x_2 的响应面空间

Fig. 5 Response surface space of TSWG x_1 and x_2

与双螺杆质量流率的可行参数空间。为进一步验证所构建工艺空间的可行性与实用性，确保优化工艺在实际应用中的稳定性与一致性，拟开展相应的工艺验证试验。

表 6 TSWG 验证实验颗粒物性参数预测值与实测值

Table 6 Predicted and measured values of physical properties of granules from TSWG validation experiments

编号	预测值							实测值						
	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	span	$D_a/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$D_c/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\alpha/(\text{°})$	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	span	$D_a/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$D_c/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\alpha/(\text{°})$
1	12.03	53.47	158.2	2.73	0.49	0.62	45.6	9.505	33.11	101.4	2.78	0.49	0.64	45.0
2	12.29	54.66	163.3	2.75	0.50	0.63	46.4	9.803	34.51	104.2	2.74	0.49	0.63	45.7
3	13.23	58.86	176.8	2.77	0.50	0.65	47.6	9.836	34.44	102.6	2.69	0.50	0.64	45.7

体偏小且大颗粒比例降低；粒径 span 值的实测值与预测值几乎无差异，表明验证实验颗粒的粒径分布范围满足生产要求； D_a 值和 D_c 值的实测值与预测值无明显差异；3 组验证实验颗粒的 α 值实测值均比预测值小 0.5° 以上， α 相比生产样品颗粒均值分别减小 14.9%、13.6%、13.6%，显示出更优的流动性能。验证实验所得颗粒的物性参数均符合既定工艺控制目标，表明所构建工艺空间具有良好的稳定性与可行性。

2.9 PCA

为进一步评估工艺验证样品的物性特征在整体样本分布中的位置，并验证所构建响应面模型的预测准确性与适用性，研究中以 3 组 TSWG 工艺验证颗粒、54 批 TSWG 样品颗粒及 93 批生产样品颗粒为对象，选取 7 项关键物性参数 (D_a 、 D_c 、 α 、 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 和 span 值)，构建 150×7 的参数矩阵，进行 PCA，并采用 7 折交叉验证方法评估模型稳健性。

2.8 最佳工艺验证

在“2.6”项下所构建的工艺参数二维响应面空间基础上，依据喂料质量流率和双螺杆质量流率相匹配的原则，选取 3 组工艺参数组合进行制粒和物性测试，TSWG 工艺验证的工艺参数组合见表 5。

表 5 3 组 TSWG 工艺验证的参数组合

Table 5 Parameter combinations for three groups of TSWG process validation

编号	$x_1/(\text{g}\cdot\text{min}^{-1})$	$x_2/(\text{g}\cdot\text{min}^{-1})$	x_3	$x_4/\%$
1	96.0	97.0	1 : 5	45
2	116.4	118.5	1 : 5	45
3	144.0	147.5	1 : 5	45

按照“2.3”项下的方法制备 TSWG 颗粒，依据“2.4”项下测定颗粒的粒径各值、 α 、 D_a 及 D_c 等物性参数 (表 6)。将实测值和响应面空间的预测值进行对比，可直观看出，TSWG 颗粒 D_{10} 的实测值与预测值无明显差异，表明验证实验颗粒中细小粉末的含量满足生产要求； D_{50} 和 D_{90} 值的实测值与预测值相比，均明显偏小，表明验证实验颗粒的粒径整

结果显示，前 3 个主成分便能解释数据集 89.2% 的总方差 (PC1、PC2、PC3 贡献率分别为 52.8%、21.1%、15.3%)。3 类颗粒样品的 PCA 得分图见图 6，3 组验证颗粒物性分布在 94 批生产颗粒和 54 批

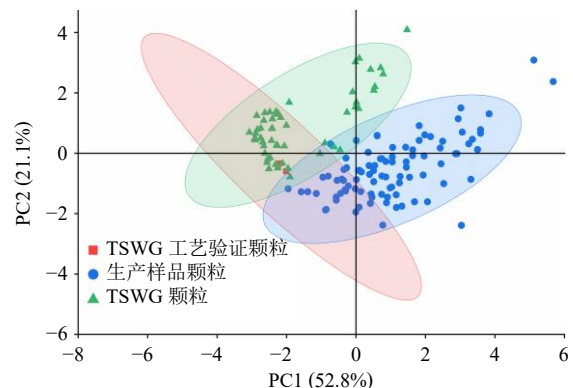


图 6 TSWG 工艺验证颗粒、TSWG 颗粒及生产样品颗粒的 PCA 得分图

Fig. 6 PCA score plot of TSWG process validation granules, TSWG granules and production sample granules

TSWG 颗粒物性置信区间的重叠处,表明其整体物性特征,处于可接受的工艺波动范围内,进一步验证了以最低液固比和最低乙醇体积分数条件下,通过响应面参数空间优化所得制粒工艺的可行性与稳定性。此外,TSWG 工艺验证颗粒主要分布在 PC1 负方向和 PC2 中轴附近,结合载荷图可知,该区域对应的颗粒粒径较小、流动性更佳的特征。这一结果进一步印证了 TSWG 制粒工艺在控制大颗粒生成、减小颗粒粒径的同时,显著提升了颗粒的流动性,为其在工业化连续生产中的推广应用提供了有力支撑。

2.10 溶出度测试

2.10.1 样品制备 量取 900 mL 去离子水于半球形杯状容器中,置于溶出试验仪中,按照《中国药典》2020 年版四部 0931 溶出度与释放度测定法中的小杯法要求设定搅拌桨高度,使桨叶距杯底为 25 mm,确保位置居中稳定;使用标准定位尺设置取样管高度。设定水浴温度为 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 搅拌转速为 100 r/min。分别称取“2.6”项下 3 组工艺参数验证组合下制得的颗粒约 1.00 g,精密称定,并将其加入容器内,进行 3 次平行溶出试验。在 1~30 min 时间段内选择 9 个取样点,分别为 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、10.0、15.0、30.0 min,每个取样点取样 10 mL,立即补充同温同体积的去离子水,每次取样后,立即用 0.45 μm 微孔滤膜滤过(防止取样后物质继续溶解),取续滤液即得样品溶液。60 min 时同法取样,所得滤液作为对照溶液。生产样品颗粒的对照溶液和样品溶液的配制同上。

2.10.2 紫外分光光度法 本研究采用紫外分光光度法对 TSWG 颗粒和 GFC 内容物的溶出行为进行分析。由于制剂中含有多种中药提取成分,包括桂枝、白芍、茯苓、牡丹皮及桃仁等,其化学成分复杂,为筛选能够较为全面反映制剂中可溶性成分溶出趋势的检测波长,进行了多组溶出样品的紫外扫描预实验。结果表明,多个样品在 274 nm 附近均表现出稳定且响应良好的吸收峰,具备较好的重复性和灵敏度,最终确定以 274 nm 作为检测波长,用于考察制剂整体可溶性成分的体外溶出行为。记录对照溶液最大吸收波长处的吸光度为 A_s , 样品溶液最大吸收波长处的吸光度为 A_i 。

2.10.3 溶出度计算 采用自身对照法^[19],按照制备的 60 min 时间点的续滤液为对照,颗粒不同时间的溶出量 (Q_j) 可按公式 (1) 计算。

$$Q_j = m_i \times A_i \times W_s / (m_s \times A_s \times W_i) \quad (1)$$

A_i 为样品溶液的吸光度, m_i 为样品溶液稀释倍数, W_i 为供试品质量; A_s 为对照溶液在样品相同吸收波长的吸光度, m_s 为对照溶液稀释倍数, W_s 为对照样品质量; 样品溶液和对照溶液均未稀释

颗粒溶出过程不同时间点的累积溶出度按公式 (2) 计算。

$$\text{累积溶出度} = Q_j + (Q_{j-1} + \dots + Q_2 + Q_1) V_1 / V_2 \quad (2)$$

Q_j 为颗粒在不同取样时间点下溶出量, V_1 为各时间点取样体积, 本实验均为 10 mL; V_2 为溶出介质体积, 即 900 mL

2.10.4 精密度考察 取 TSWG 颗粒在 60 min 取样时间点的溶出样品,采用紫外-可见分光光度计在 274 nm 波长下连续测定 6 次,计算其溶出度的 RSD,结果显示 RSD 小于 2%,表明仪器精密度良好。

2.10.5 稳定性考察 取 TSWG 颗粒在 60 min 取样时间点的溶出样品,于制备完成后 0、2、4、6、12、24 h 分别测定其在 274 nm 波长下的吸光度 (A) 值,计算各时间点溶出度的 RSD,结果显示 RSD 小于 2%,说明样品在 24 h 稳定。

2.10.6 重复性考察 取 6 份平行样品,在 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、10.0、15.0、30.0、60.0 min 各取样时间点测定吸光度,计算在 274 nm 波长下各时间点溶出度的 RSD,用以评估方法的重复性。结果显示,各取样时间点的溶出度的 RSD 均小于 2%,表明该方法具有良好的重复性。

2.10.7 溶出曲线分析 为进一步验证 TSWG 工艺所得颗粒在满足物性要求的基础上,其溶出性能是否能够达到生产标准,依照上述溶出度测试方法,对 3 批 TSWG 验证实验颗粒和 3 批生产颗粒样品分别进行 3 次平行实验测定,并绘制溶出曲线,结果见图 7。结果显示,在 5 min 时 3 批 TSWG 验证实验颗粒的平均累积溶出度分别为 92.6%、97.4%、96.9%,均大于 90%,表明所制得 TSWG 颗粒具有良好的溶化性能,在 5 min 内基本可实现完全溶出,能够满足快速溶出的生产要求。

在本研究中,对 TSWG 颗粒 1、2、3 及生产颗粒样品 1、2、3 各 3 组平行实验数据采用独立样本 t 检验比较了前 5 min (0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0 min) 与 5~30 min (10.0、15.0、30.0 min) 2 个阶段的溶出度差异进行统计分析。结果显示,各样品的 P 值分别为 0.016 9、0.009 2、0.015 4、0.018 8、0.030 9 和 0.018 4,均小于 0.05,表明 2 阶段溶出度存在显著差异。进一步验证了溶出主要集中在前

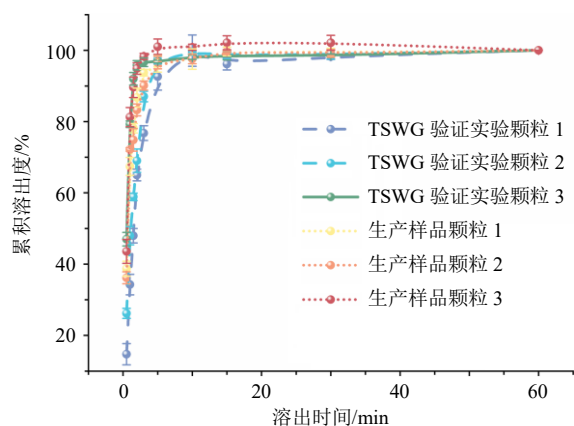


图7 3组TSWG验证实验颗粒和生产颗粒样品的溶出曲线图

Fig. 7 Dissolution profiles of three TSWG validation experimental granules and production granule samples

5 min, 5 min后溶显著降低并逐渐趋于稳定,体现出典型的快速释放行为。因此,TSWG颗粒的释药特性评价应聚焦于前5 min这一关键释放阶段,以更准确反映其在实际应用中的快速溶出特性。

由图7可见,TSWG验证实验颗粒和生产颗粒样品在15 min时的平均累积溶出度均超过85%,根据《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较》中的相关规定,当受试样品与参比样品在15 min的平均溶出量不低于85%时,可视为两者溶出曲线相似,无需进行相似因子 f_2 计算^[20]。因此,依据该标准判断,TSWG颗粒在溶出行为上与实际生产颗粒具有良好的相似性,能够满足现有质量控制要求,进一步验证了优化工艺条件下制备的TSWG颗粒在释药性能方面的可行性与稳定性。

图8为3组TSWG验证实验颗粒的溶出曲线,可以观察到,TSWG验证实验颗粒3在前5 min的

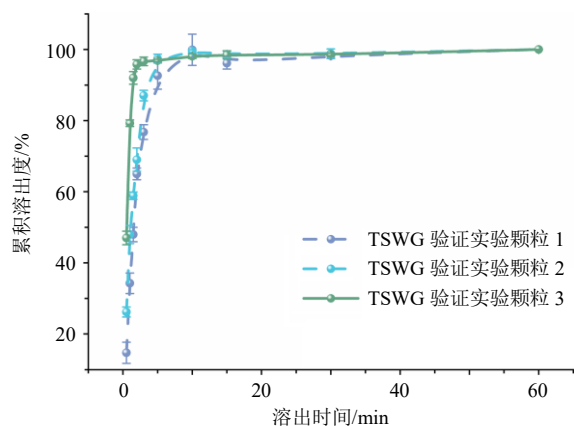


图8 3组TSWG验证实验颗粒的溶出曲线

Fig. 8 Dissolution curves of three groups of TSWG verification experimental granules

平均累积溶出度明显高于TSWG验证实验颗粒1和颗粒2,结合其所对应的工艺参数组合(喂料质量流率147.6 g/min,双螺杆质量流率150 g/min,液固比为1:5,润湿剂乙醇体积分数为45%),可推断在该参数条件下所制得的颗粒具备更优的溶出性能。进一步验证了所构建响应面空间中最优工艺参数组合的有效性与可行性。

2.11 数据处理

实验数据的处理和分析采用Origin 2024软件(美国Origin Lab公司),SIMCA软件(Version 14.1,瑞典MKS Umetrics公司)和SPSS 26软件(美国IBM公司)。

3 讨论

本研究针对GFC的制粒工艺步骤,系统考察了TSWG工艺中关键参数对颗粒物性及溶出性能的影响。通过析因设计明确了液固比与润湿剂乙醇体积分数对颗粒粒径、密度、流动性及孔隙结构的显著影响,结合PCA全面揭示了各物性参数间的关联特征。在此基础上,结合BBD-RSM构建了工艺参数与颗粒关键质量属性之间的量化关系模型,进一步明确了各参数对颗粒性能的主次影响规律,并据此构建了TSWG工艺参数的可行优化空间。通过工艺验证实验确认了所构建空间的实用性与可重复性。验证颗粒在物性和溶出度方面均达到生产要求,且在低液体使用量和低乙醇体积分数条件下展现出优良的成粒性与释药特性,凸显了TSWG技术在中药连续制造中的应用潜力。

相较于国内目前普遍采用的高剪切湿法制粒以及经验优化方式,本研究系统引入实验设计技术,构建了关键工艺参数与颗粒关键质量属性的定量模型,显著提升了工艺优化的科学性和可控性。研究表明,TSWG技术不仅有效提升了颗粒质量一致性及中药固体制剂的过程可控性,同时为实现连续制造提供了技术路径与理论依据。

但目前TSWG也存在以下几方面的局限性:一是物料适用性受限,对于黏度较高的中药体系,螺杆扭矩波动明显,有工艺中断风险。其二,关键属性在线检测不足,过程分析技术(process analysis technology, PAT)对颗粒内部结构解析精度有限,需结合离线测量才能更准确地评估颗粒质量。其三,热管理体系尚不完善,在连续生产过程中机械能转化为热能,可能导致热敏感成分的活性损失。未来应通过优化螺杆结构、引入实时监测手段与强

化温控系统等策略进一步提升其适应性与稳定性。本研究为推动中药制剂现代化转型提供了理论依据和技术支持, 亦为连续制造技术在中药工业中的推广应用奠定了实践基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 工业和信息化部装备工业一司. 中华人民共和国工业和信息化部公告关于2023年度智能制造示范工厂揭榜单位和优秀场景名单的公示(2023年第30号) [EB/OL]. (2023-11-24) [2025-05-20]. https://ythxxfb.miit.gov.cn/ythzxfwpt/hlwmb/tzgg/sbyw/glydlyxqcgjxt/art/2023/art_9eb21266ac2e42b0b9c4a7ebeaed014f.html.
- [2] 江宝成. 固体制剂不同制粒方法的常见问题及特点分析 [J]. 机电信息, 2018(29): 39-42.
- [3] Portier C, Vervae C, Vanhoorne V. Continuous twin screw granulation: A review of recent progress and opportunities in formulation and equipment design [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 668.
- [4] El Hagrasy A, Wang L G, Litster J. Continuous wet granulation [A] // *Continuous Pharmaceutical Processing* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2020: 269-300.
- [5] Vercruyse J, Díaz D C, Peeters E, et al. Continuous twin screw granulation: Influence of process variables on granule and tablet quality [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 82(1): 205-211.
- [6] Seem T C, Rowson N A, Ingram A, et al. Twin screw granulation: A literature review [J]. *Powder Technol*, 2015, 276: 89-102.
- [7] Thapa P, Tripathi J, Jeong S H. Recent trends and future perspective of pharmaceutical wet granulation for better process understanding and product development [J]. *Powder Technol*, 2019, 344: 864-882.
- [8] Zidan A, Kotamathy L, Ramachandran R, et al. Optimization of screw design for continuous wet granulation: A case study of metoprolol succinate ER tablets [J]. *Int J Pharm*, 2022, 623: 121964.
- [9] Zhang Y, Liu T Z, Kashani-Rahimi S, et al. A review of twin screw wet granulation mechanisms in relation to granule attributes [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47(3): 349-360.
- [10] Sampat C, Ramachandran R. Risk assessment for a twin-screw granulation process using a supervised physics-constrained auto-encoder and support vector machine framework [J]. *Pharm Res*, 2022, 39(9): 2095-2107.
- [11] Mohsin N, Hridoy R M. An assessment of failure modes and criticality analysis in a pharmaceutical industry by RPN method [A] // *Proceedings of the International Conference on Industrial Engineering and Operations Management* [C]. Sao Paulo: IEOM Society International, 2021: 2922-2929.
- [12] Kusumawardani R, Widyatmoko A A. Enhancing pharmaceutical manufacturing efficiency: Integrating lean six sigma and fuzzy FMEA for waste reduction [J]. *Spek Ind*, 2024, 22(2): 179-192.
- [13] Peeters M, Alejandra Barrera Jiménez A, Matsunami K, et al. Evaluation of the influence of material properties and process parameters on granule porosity in twin-screw wet granulation [J]. *Int J Pharm*, 2023, 641: 123010.
- [14] Pradhan S U, Bullard J W, Dale S, et al. A scaled down method for identifying the optimum range of L/S ratio in twin screw wet granulation using a regime map approach [J]. *Int J Pharm*, 2022, 616: 121542.
- [15] Lee K T, Ingram A, Rowson N A. Comparison of granule properties produced using Twin Screw Extruder and High Shear Mixer: A step towards understanding the mechanism of twin screw wet granulation [J]. *Powder Technol*, 2013, 238: 91-98.
- [16] Dhenge R M, Cartwright J J, Hounslow M J, et al. Twin screw granulation: Steps in granule growth [J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1/2): 20-32.
- [17] 李春梅, 李菲, 张珊珊, 等. 三种常见制粒技术对中药制剂内在质量的影响及生产过程控制要点 [J]. *中国民族民间医药*, 2024, 33(15): 54-57.
- [18] 王晴, 徐冰, 王芬, 等. 桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性预测建模研究 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(2): 242-249.
- [19] 赵晓庆, 廖冬灵, 齐飞宇, 等. 中药口服固体制剂制造分类系统 (II): 片剂崩解行为分类 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(12): 3180-3189.
- [20] 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则 [S]. 2016: 5.

[责任编辑 郑礼胜]