

中药干法制粒工艺放大关键技术瓶颈与多尺度数字建模应用研究进展

管咏梅^{1,2}, 赵子波^{1,2}, 刘乐灵^{1,2}, 杨 明^{1,2}, 李糯柔¹, 易 秀^{1,2}, 臧振中^{1*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 经典名方现代中药创制全国重点实验室, 江西 南昌 330004

摘 要: 工艺放大是制剂由研发向工业化生产转化的核心环节。干法制粒作为中药固体制剂成型的关键技术, 具有工序短、对有效成分影响小、高效节能等优势。但其工艺放大过程面临诸多挑战。综述了中药干法制粒工艺放大的关键技术瓶颈, 包括关键工艺参数、送料系统与设备热力学效应, 及关键物料属性。从方法论支撑与策略演进 2 个维度, 归纳了放大策略从传统经验放大到数字建模驱动的多尺度智能放大的演进脉络。其中, 灰箱混合建模、基于群体平衡模型的全流程集成模拟及过程分析技术驱动的闭环反馈控制, 为破解放大过程中的非线性问题提供了新思路。未来, 融合物理指纹图谱与数字孪生技术构建跨尺度放大框架, 推动工艺研发从“经验驱动”向“模型驱动”转型, 助力中药制药实现智能制造的战略升级。

关键词: 干法制粒; 工艺放大; 物理指纹图谱; 数字建模; 连续制造; 质量源于设计

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)17-6985-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.17.028

Key technical bottlenecks in process scale-up of traditional Chinese medicine dry granulation and application of multi-scale digital modeling

GUAN Yongmei^{1,2}, ZHAO Zibo^{1,2}, LIU Leling^{1,2}, YANG Ming^{1,2}, LI Nuorou¹, YI Xiu^{1,2}, ZANG Zhenzhong¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Key Laboratory for the Modernization of Classical and Famous Prescriptions of Chinses Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Process scale-up is a critical step in the transition of pharmaceutical preparations from research and development to industrial production. Dry granulation, as a key technology for forming traditional Chinese medicine (TCM) solid dosage forms, offers advantages such as a short process flow, minimal impact on active ingredients, high efficiency, and energy savings. However, its process scale-up faces numerous challenges. This article reviews the key technical bottlenecks in the process scale-up of TCM dry granulation, including critical process parameters, thermodynamic effects of the feeding system and equipment, and critical material attributes. The evolution of scale-up strategies is summarized from perspectives of methodological support and strategic evolution, tracing the progression from traditional empirical scale-up to digital modeling-driven multi-scale intelligent scale-up. Among these, gray-box hybrid modeling, population balance model-based integrated process simulation, and process analytical technology-driven closed-loop feedback control offer new approaches to address nonlinear issues during scale-up. In the future, integrating physical fingerprint with digital twin technology to establish a cross-scale scale-up framework will promote the transformation of process development from “experience-driven” to “model-driven” paradigms, thereby facilitating the strategic upgrade of TCM pharmaceutical manufacturing toward intelligent manufacturing.

Key words: dry granulation; process scale-up; physical fingerprint; digital modeling; continuous manufacturing; quality by design

在全球制药工业向“工业 4.0”和连续制造^[1]转型的背景下, 中药产业的现代化进程正处于关键的

历史节点。作为中药主流的给药形式, 固体制剂的工艺稳定性直接关系到其临床疗效与安全性。干法

收稿日期: 2026-04-11

基金项目: 江西省自然科学基金资助项目 (20252BAC240049); 全国重点实验室自主部署重点研发计划项目 (20243BCC31010); 江西中医药大学科技创新团队项目 (CXTD22006); 2025 年度江西中医药大学校级研究生创新专项 (XJ-S202539)

作者简介: 管咏梅, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂与新技术研究。E-mail: guanym2008@163.com

***通信作者:** 臧振中, 副教授, 硕士生导师, 从事中药制剂及制药工程技术与装备研究。E-mail: zangzhenzhongvip@163.com

制粒是该剂型成型的关键步骤，具有工序短、对有效成分影响小、黏合剂用量少、高效节能等优势^[2]，在中药领域应用广泛。该工艺利用中药浸膏粉的固有黏性，经压制、粉碎、过筛等工序制得颗粒，契合现代药物“安全高效、服用量小、携带与贮藏方便”的要求^[3]。然而，中药提取物普遍存在软化点低、引湿性强、流动性差等问题^[4]。从中药制剂研发到工业化生产，如何确保工艺放大过程中的产品质量一致性，仍是当前所面临的核心挑战^[5]。

本文基于物性评价、工艺参数、过程分析技术（process analytical technology, PAT）及多尺度数字建模在中药干法制粒环节的应用现状，系统总结干

法制粒放大过程中存在的关键问题，梳理放大策略的演进脉络，为中药制剂领域干法制粒工艺放大的发展提供参考。

1 干法制粒技术沿革

干法制粒技术起源于 19 世纪中期，最初用于煤炭、纯碱等工业领域的粉体压实^[6-7]。自 20 世纪 60 年代引入制药领域后^[8]，在质量源于设计（quality by design, QbD）与连续制造理念的推动下，该技术已由早期的间歇式重压法，发展为辊压式为核心的连续化成型系统。辊压法通过双辊反向旋转实现粉体的连续咬入与压实，集进料、压实、整粒于一体，已成为制药、食品等行业的主流工艺选择（图 1）。

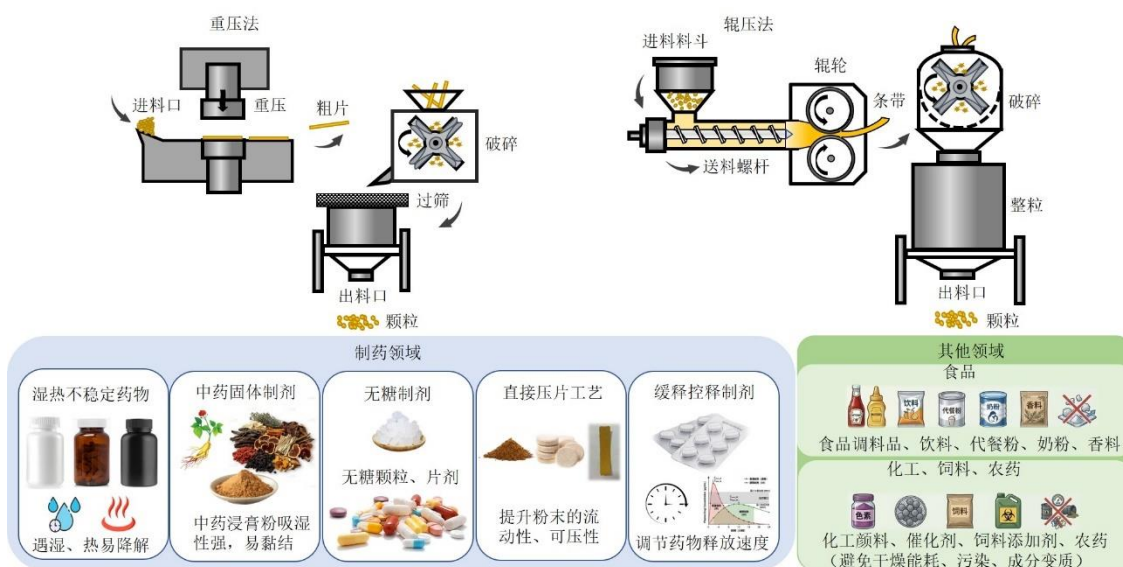


图 1 干法制粒技术的分类及应用

Fig. 1 Classification and application of dry granulation technology

我国自 20 世纪 80 年代起将该技术用于中药制剂^[9]。不同于化学药物，中药提取物（浸膏粉）因富含多糖、蛋白质等成分，普遍表现出黏性大、吸湿性强、玻璃化转变温度低等特性^[10-11]。为了应对这些特性，国内研究者及厂商从机械结构改良^[12]、工艺参数优化^[13]与粉体物性改善^[14]等方面进行了系统探索。如引入真空排气装置以消除粉体内部滞留气体、采用水平侧密封设计以减少边缘漏粉、加装水冷循环温控系统以防止热敏性成分降解或物料受热黏辊。

尽管硬件迭代推动了干法制粒在中药领域的初步应用，但随着产业规模扩大，工艺放大的工程瓶颈日益凸显。当前，工艺开发及优化多仍依赖于小试规模的“黑箱操作”及人工经验调整。当基于微型设备优化的工艺参数直接用于大生产设备时，

粉体的流动行为、压实均匀性及整粒效率会发生显著的非线性时空尺度变化，进而导致颗粒成型一致性差、带材密度不均、边缘漏粉严重与带材开裂等问题^[4]。因此，明确放大过程中的关键技术瓶颈，构建科学、系统的放大策略，已成为突破中药先进制造壁垒的核心任务。

2 中药干法制粒工艺放大的关键技术瓶颈

干法制粒是一个集粉体输送、辊压成型与整粒于一体的连续单元操作：通过机械力使粉体粒子间产生结合力，形成具有一定密度的连续带材，再经整粒操作形成具有特定粒径的颗粒。干法制粒所得带材及颗粒的质量，本质上取决中药原料粉体的微观属性及工艺参数。因此，深入了解二者之间的非线性耦合与尺度依赖机理，是成功实现工艺放大关键所在。

2.1 关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs) 的尺度依赖性

在跨设备转移过程中, 因设备型号与生产规模变化而发生的“尺度依赖性”, 是导致实验室最优工艺参数在放大生产中失效的根本物理原因。

目前, 国内关于干法制粒工艺放大的研究仍较为有限。史辞辞等^[15]和孙臻^[16]通过正交试验确定了中药颗粒的最优压力区间; 闫嘉等^[17]和吴贞澳等^[18]主要考察了辊轮转速等因素对成型率的影响。然而, 上述结论主要基于小型设备 (轧辊直径为 100~160 mm) 获得, 未考察工艺放大过程中的参数传递规律。相比之下, 国外设备厂商已在工艺放大方面积累了工程经验。如费兹帕克 Fitzpatrick 公司在其技术资料中指出, 设备参数转移时需要综合考虑轧轮尺寸、整粒配置、压力等工艺与参数, 并结合物料属性测试提供优化建议。

设备放大中的尺度依赖性主要体现在以下 2 方面。一方面, 轧辊的尺寸变化会改变辊压过程的应力场。当采用同一设备制造商“同系列、不同产能”机型放大时, 产能的提升通常伴随轧辊直径与宽度的物理尺度扩增。从而重塑脱气区与挤压区的咬合角, 如 So 等^[19]基于 Johanson 理论提出的压力分布模型公式, 可用于描述辊压区内压力 P 随角度 θ 的演变。

$$P(\theta) = P_{\max} [(S/D) / ((1 + S/D - \cos\theta) \times \cos\theta)]^K \times \cos\theta \quad (1)$$

$P_{\max}$ 为辊隙最窄处 ($\theta=0$) 的峰值压力 (MPa), S 为辊隙宽度, D 为轧辊直径, θ 为辊压角, K 为中药粉体压缩系数

该公式反映了辊压区内压力从咬合角 ($\alpha=\theta$)

处 (近似为零) 逐渐增大至 $P_{\max}$ 的分布特征, 并通过 K 值将设备的力学行为与物料的致密化敏感性相耦合。针对中药研发早期物料少、批次小的特点, 可采用单轴压缩实验来获取 K 值^[20-21]: 在严格控制环境温湿度的条件下, 利用压实模拟器或质构仪, 在不同压力梯度下制备模拟压块 (单次仅需数百毫克粉体)。测量脱模后的压块尺寸, 计算其固相分数 ($\gamma = \rho / \rho_{\text{true}}$), 以 $\ln P_{\max}$ 为横坐标、 $\ln \gamma$ 为纵坐标进行线性回归, 所得斜率的倒数即为 K 值。

随着轧辊直径增大, 物料在挤压区的有效接触弧长显著增加 (图 2)。这虽延长了粉体的高压停留时间, 有利于气体排出和塑性变形, 同时也改变了最大主应力 ($P_{\max}$) 的衰减梯度。此外, 轧辊宽度的增加会急剧放大压力沿轴向分布的不均匀性, 导致工业设备生产的带材呈现出明显的“边缘效应”^[22], 即边缘区域密度显著低于中部。

另一方面, 为满足产能需求, 工业生产中常大幅提高给料螺杆与轧辊的转速。转速的提升会急剧缩短物料在咬合区的高压停留时间。而中药提取物作为典型的黏弹性材料, 其内部结构重排需要一定的弛豫时间。当外部加压速率超过内部结构调整的速率时, 粉体粒子无法实现充分的塑性滑移与键合重组, 导致物料在脱离挤压区后发生强烈的弹性回弹, 带材内部形成微裂纹。最终所得颗粒的抗张强度下降, 细粉率超标。

2.2 送料系统力学差异与设备热力学效应的非线性演变

送料系统差异也是影响干法制粒的重要因素。

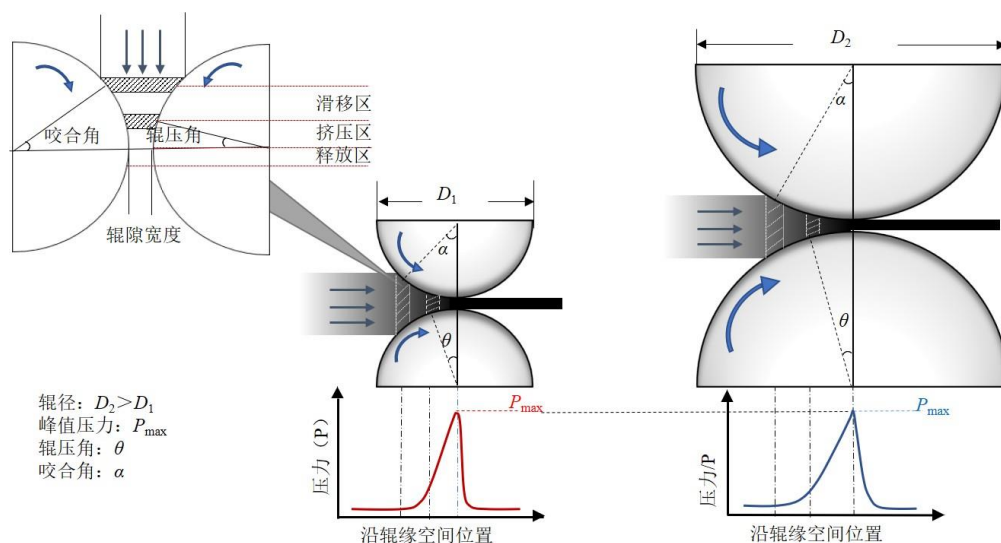


图 2 不同辊径对咬合角及压力场分布影响示意图

Fig. 2 Schematic diagram of effect of different roll diameters on nip angle and pressure field distribution

实验室小型设备因处理量小,多采用垂直重力进料或简单的单螺杆辅助进料,物料进入辊隙前的受力过程相对较为简单。大型工业设备为了克服中药粉体流动性差的缺陷,普遍采用水平双螺杆强制喂料系统^[23],二者对物料的预压缩程度存在根本性差异。水平双螺杆不仅承担输送功能,还会对粉体施加强烈的预压缩与剪切作用。从而改变粉体进入挤压区前的初始松装密度与孔隙率分布,导致小试阶段建立的“压力-密度”关系在大生产中失效。因此,在从小试向生产规模放大时,单纯复制轧辊压力参数而忽略进料系统差异,是导致放大失败的常见原因。

此外,热效应的尺度差异是导致中药放大失败的另一关键因素。干法制粒本身具有无水、无热的工艺环境,能够最大限度地保护中药中的挥发性、热敏性及遇湿不稳定成分,因而是此类药物制粒的首选技术^[2]。然而,制粒过程中粉体的摩擦、变形以及轧辊机械运转均会产生一定的热能^[24]。小型设

备因金属部件比表面积大、连续运行时间短,热量易于散失;而在大型封闭的工业设备中,热积聚效应更为显著。对于含有挥发油或低熔点糖类的热敏性中药粉体,局部温度升高可引发物料的玻璃化转变,导致粉体表面发黏,呈现严重的黏辊现象,甚至引发有效成分的热降解。目前,诸多厂商采用冷却水循环系统对轧辊进行温控作为主要对策,但热效应的量化影响仍有待系统研究。

2.3 关键物料属性（critical material attributes, CMAs）的动态耦合与物理指纹图谱验证

工艺放大的稳健性不仅受硬件设备的尺度缩放影响,更取决于原料物性在复杂物理场响应中的稳定性。针对中药提取物组分复杂、批间物性差异大的挑战,构建基于多维量化的“物理指纹图谱”^[25]体系,是揭示物性与工艺参数动态耦合特征、实现科学放大的核心前提(表1)。通过建立物理指纹图谱,对中药粉体进行系统表征,可为建模策略提供标准化、可计算的输入参数。

表 1 干法制粒过程中的 CMAs 及其对工艺放大指导意义

Table 1 CMAs in dry granulation process and their significance for process scale-up

CMAs	物理指纹图谱表征指标	对干法制粒力学行为及工艺放大的指导意义	文献
流动性	休止角、豪斯纳比、流函数、内聚力、内摩擦角、卡尔指数	决定粉体进入送料系统及辊压区的连续性与均匀性。流动性差的中药粉体在大型设备垂直料斗中易发生“架桥”和“鼠洞”效应,导致送料螺杆瞬时空转,导致带材密度波动	4,26-27
可压性	比表面积、Heckel 模型屈服压力、弹性复原率、孔隙率、压缩系数	决定物料在挤压区固结成型并保持结构的能力,是跨尺度放大建模与计算校正因子	19,28-30
均一性	中值径、粒径分布宽度、粒径分布范围	影响物料在宽幅轧辊间的填充密度与排气通道;细粉比例过高会阻塞排气网络,在高速碾压下可能诱发气体爆裂,导致带材层裂	27,31
稳定性	含水量、吸湿率	高黏性与吸湿性显著增加粉床内部的内摩擦角,并在温升效应下引发材料软化,是预警连续生产中黏辊、堵塞筛网风险的关键指标	9,32
堆积性	松装密度、振实密度、真密度	为大型辊压机的喂料参数与初始压缩比设定提供基础动力学换算数据	32-33

在物料属性与工艺参数的关联研究方面,已有学者开展了多项探索。黄赞扬等^[34]采用径向基神经网络(radial basis function neural network, RBFNN)建立了粉体性质、工艺参数与一次成型率之间的关联模型,成功构建了多糖组分干法制粒的前馈控制模型。Yu 等^[35]构建了包含 81 种药用辅料与天然产物粉末的物料库,通过偏最小二乘(partial least squares, PLS)回归锁定真密度、振实密度和内聚指数为 CMAs。汪盛华等^[36]以 60 种中药配方颗粒为研究对象,采用多元线性回归(multiple linear regression, MLR)与 PLS 建立了预测模型,筛选出水分、振实密度及松装密度等影响颗粒溶化性的关

键物理指标。Zhao 等^[37]通过 D-最优设计实验证实,微晶纤维素粒径的减小可显著提升带材与片剂的抗张强度,表明粒径本身即是 CMAs 之一。上述研究共同表明,干法制粒所用粉体的初始物性直接影响压制后带材及颗粒的质量。因此,必须系统量化流动性、可压性、堆积性等关键指标,并建立物理指纹图谱,才能为后续的建模与放大提供标准化输入参数。

在跨尺度放大过程中,上述 CMAs 与宏观工艺参数呈现深度非线性耦合。以环境湿度为例,微小波动即可导致中药粉体动态含水量上升,进而使其内摩擦角减小、塑性形变潜能增加^[26,38];此时若在

大型设备上仍维持原有压力参数,则可能导致带材过度致密化。过度致密化的带材在进入后续整粒与压片工序后,颗粒内部结构更为紧密,粒子间的塑性形变空间减小,宏观上表现为抗张强度下降^[39],片剂脆碎度超标。针对放大过程中的黏轮问题,可通过添加润滑剂^[9]或对粉体进行改性^[40-42]等措施加以改善。因此,必须从粉体物性层面出发,探寻独立于设备尺度的科学放大准则。

3 放大策略的方法论基础

在干法制粒从小试向大生产放大过程中,无论是经验平移放大,还是前沿机制建模与数字孪生架构,均依赖于对实验参数空间的有效探索与高质量数据采样。中药制剂原料来源多样、工艺复杂、生产流程长、产品质量波动大,亟需通过实验设计(design of experiments, DoE)与工艺建模,深化对工艺放大规律的研究^[43]。

3.1 传统统计学 DoE 的演进与局限

随着中药干法制粒研究的不断深入,早期的单因素考察与正交试验设计已逐渐发展为更复杂的 DoE 方法^[17]。为解析多因素间的非线性交互作用、提升颗粒收率,Box-Behnken 设计响应面法^[44-45]、L18-Hunter 试验设计法^[46-47]、D-最优混料设计^[48],并结合 AHP-CRITIC 等多指标复合权重分配模型在中药领域逐渐普及^[15,37]。然而,传统 DoE 本质上仍属于局部空间的经验拟合。面对中药粉体批次间物理化学特性的波动,及跨尺度放大的非线性力学演变,传统 DoE 的空间预测效能与推理能力存在明显不足,亟需引入更高阶的数据驱动算法。

3.2 数据驱动与机器学习建模

面对传统 DoE 的局限,构建宏观工艺参数与关键质量属性之间的可靠映射关系,是破解放大难题的基础。数据驱动建模利用人工智能与统计学方法,有效弥补了纯机理模型在复杂体系中的局限性。PLS^[27]、人工神经网络^[49]、RBFNN^[50]、高斯过程回归(gaussian process regression, GPR)^[51]及遗传算法^[52]等高阶机器学习算法已逐步被引入制粒研究领域。

研究者通过提取涵盖流动性、黏性、可压性的“中药物理指纹图谱”特征向量,将其与设备工艺参数共同作为机器学习模型的输入特征。赵海宁等^[53]通过主成分分析(principal component analysis, PCA)-RBFNN 耦合算法,建立了物料属性与片剂抗张强度的映射关系,证实降维后结合神经网络能更准确地

解析复杂物料体系的非线性规律。王宇等^[54]构建了黄酮组分中药的“粉体学性质-工艺参数-颗粒成型率”预测模型,验证集平均相对误差仅为 2.61%。高迪^[50]采用 PCA-RBFNN 模型实现了对颗粒成型率、脆碎度等指标的精确预测(平均相对误差<7%),为基于物料性质变化实时调整工艺参数提供了数字化支撑。另有研究构建了基于 GPR 的数据增强神经网络框架,结合沙普利加性解释分析揭示了各输入变量对带材分裂的影响权重,实现了高精度预测($R^2>0.95$)^[51];另一项工作则利用 PLS 回归,识别出密度相关描述符(如真密度、松密度)和内聚指数为影响带材强度的 CMAs^[27]。此外,高迪等^[55]将失效模式与效应分析用于量化评估中药干法制粒各环节的潜在风险,并结合贝叶斯网络构建了故障辅助决策系统。

此外,唐莹莹^[56]通过 MLR 建立了中间体物理属性对片剂质量的预测模型。张坤峰^[57]将中药混合粉末的物理指纹图谱与工艺参数作为模型输入,利用机器学习算法对片剂关键质量属性进行预测,并基于逆向推理逻辑,实现了根据预设的质量目标自动推荐最优处方组成与工艺条件,从而构建了中药制剂从物料属性到终端产品质量的智能设计闭环。

3.3 模型驱动的实验设计(model-based design of experiments, MBDoe)的前沿探索

数据驱动建模往往需要较大规模的实验室试错数据,而对于资源受限的中药工艺放大而言,在工业设备上进行大规模设备试错成本较高。为此,制药领域开始探索利用基于模型的 DoE,以实现更高维度的工艺理解。与传统 DoE 不同,MBDoE 通过整合机理认知或初步建立的数学模型,在实验前预测不同参数组合对模型辨识精度的贡献度,从而指导 DoE 聚焦于信息量最丰富的参数空间。Cenci^[58]在关于压片润滑模型校准中利用数学模型精确锁定对参数估计“贡献最大”的润滑程度,显著降低了实验成本。Matsunami 等^[59]将 MBDoe 用于连续湿法制粒与干燥工艺,结合数据驱动模型与机理模型,使物料消耗减少 73.2%、实验时间缩短 72.3%。Koch 等^[60]则将 MBDoe 与数字孪生结合,为工艺放大提供了数字化解决方案。上述研究为 MBDoe 在干法制粒领域的应用提供了重要参考。

然而,上述案例多基于成分明确、物性相对稳定的化学药物体系,直接用于中药干法制粒时,将面临更为复杂的体系挑战。中药浸膏粉的吸湿性、

粒径分布等理化性质因药材来源和工艺波动显著, 粉体的“可压缩边界”难以预判; 强吸湿性常导致结块黏辊, 影响连续生产的稳定性。这种动态干扰不仅放大了机理建模的不确定性, 还因多属性耦合引发 DoE 的组合爆炸, 使得在少量实验中考察物料与工艺参数的高维交互作用变得极为困难。因此, 未来在中药干法制粒领域引入 MBDoE 时, 建议借助物理指纹图谱将复杂多样的物性降维后接入算法框架, 同时在序贯 DoE 中预留模型更新的自由度, 以应对复杂体系原料波动带来的非线性干扰。

综上, 中药干法制粒的 DoE 与建模方法已从传统的单因素、正交设计, 逐步发展为响应面法、多指标权重模型, 并进一步向 MBDoE 及机器学习建模方向演进。这一由数据驱动到模型驱动的跨越, 为破解非线性放大难题及实现数字孪生重构奠定了方法论基础。

4 工艺放大策略的演进路径与机制剖析

长期以来, 干法制粒工艺放大中面临设备几何尺寸差异、物料受力路径改变及中药复杂物性等关键问题, 始终缺乏统一的放大指导原则。厘清不同放大策略的理论逻辑与适用边界, 对于中药固体制剂的工艺转移具有重要参考意义。

4.1 传统经验放大法

传统经验放大法曾是制药工业早期广泛应用的放大方式^[61]。长期以来, 由于缺乏对单元操作机理的深刻洞察, 固体制剂的工艺放大过度依赖于高成本、低效率的“经验试错”^[62], 这一问题在中药干法制粒领域表现尤为突出。中药制药过程流程长、单元多, 研发人员通常在微型或实验室小试设备上通过试错或正交实验优化确定一组最佳工艺参数(如轧辊压力、轧辊转速、給料速度等), 并在向中试或工业生产设备转移时, 直接沿用这些参数或仅凭个人经验进行调节。

从现代粉体动力学与工程流体力学的视角来看, 传统经验策略存在较大的力学失效风险。设备几何尺寸的变化会改变粉体受力边界条件与空间力场的分布。仅保持轧辊压力或转速恒定, 无法弥补因辊径增加而引发的咬合角与有效压缩接触弧长的非线性变化。在更大尺寸的轧辊上, 粉体被拖拽入挤压区的速度场发生变化, 物料的受力历程与排气效率也随之发生改变。对于中药浸膏粉这类具有显著黏弹性、热敏性及高吸湿性的复杂物料, 经验平移法往往难以奏效。在现代 QbD 的严格质量

审计框架下, 这种经验性放大方式已逐渐被取代。

面对设备尺度缩放带来的非线性风险, 有制药企业试图采用单一设备贯穿研发至生产全周期的思路。虽然一定程度上规避了几何误差, 却造成了早期研发阶段极大的物料与能源浪费。因此, 亟需向更科学的跨尺度转移策略演进。

4.2 基于线性压力的放大策略

仅保持轧辊液压系统压力恒定, 无法解决辊宽变化带来的应力不均。Kleinebudde^[63]提出了一维力学等效放大准则, 即在跨设备工艺转移时, 保持单位辊宽上的线性压力恒定。该参数定义为比压实压力(specific compaction force, SCF), 并作为主导跨设备放大的核心控制参数。设备轧辊直径的变化会直接改变咬合角及实际压缩区域的几何形状, 进而导致物料受力状态的差异。为此, 通过整合物料的压缩特性与设备几何参数, 确保在不同尺度的设备上施加一致的最大压强, 从而在跨设备尺度上实现带材固相分数的一致性, Alexanderwerk 公司的 WP Pharma 系列及国内迦南科技的 LG 系列采用了类似的放大思路。

大量工程验证表明, 在设备辊隙、送料速度相似的前提下, 维持 SCF 的一致性, 可在较大程度上实现跨设备带材固相分数与孔隙率的等效转移^[64], 从而保证最终颗粒的抗张强度与溶出曲线重合。然而, Haeflner 等^[65]研究发现即使使用相同的处方并在不同设备上设定相似的 SCF, 由于进料系统、间隙控制逻辑及密封方式的差异, 颗粒的粒径分布、细粉含量及最终片剂的抗张强度存在明显差异。

可见, SCF 准则虽解决了辊宽尺度带来的问题, 但仍局限于“参数转移”的范畴, 即仅通过总压力与辊宽比值来表征粉体受力, 无法反映轧辊转速、送料方式、密封摩擦等因素的复杂影响。因此, 对于具有复杂物性的中药提取物而言, 单纯维持 SCF 恒定远不足以实现成功放大。在中药制剂工艺中, SCF 仅能作为基础参数之一, 并非唯一的判断标准。

4.3 基于设备几何相似的放大策略

意识到单一工艺参数调控的局限后, 设备制造商尝试从硬件设计层面出发, 通过保持关键几何部件的数学比例关系或力学传导路径的拓扑一致性, 从源头锁定缩放变量, 实现稳定的几何相似性放大。

Pietsch^[66]基于经典力学分析提出, 为维持相似的压制条件, 压缩力的放大倍数应与轧辊直径放大

倍数的平方根成正比，揭示了线压力与设备几何尺寸之间的内在关联。Allesø 等^[67]提出在不同规模设备间保持轧辊直径不变、仅线性增加辊宽的策略，并利用激光三角测量技术精确测定带材孔隙率，证实了在相同辊隙与辊力下，小试（Mini-Pactor[®]）与中试（Macro-Pactor[®]）设备所产带材的平均孔隙率具有一致性，从而实现了工艺参数的转移。设备厂商已在工艺放大方面积累了工程经验，如 Fitzpatrick 公司 CCS 系列即采用了“恒定辊径、线性增加辊宽”的设计（表 2）。

表 2 费兹帕克公司的 CCS 系列设备

Table 2 Fitzpatrick company's CCS series equipment

设备名称	适用范围	参数及产能
CCS220	研发概念验证	轧辊尺寸 2 cm×20 cm，产能≤25 kg·h ⁻¹
CCS320	小批量试生产	轧辊尺寸 3 cm×20 cm，产能≤75 kg·h ⁻¹
CCS520	中等规模生产	轧辊尺寸 5 cm×20 cm，产能≤150 kg·h ⁻¹
CCS720	大规模生产	轧辊尺寸 7.5 cm×20 cm，产能≤250 kg·h ⁻¹
CCS1025	工业规模生产	轧辊尺寸 10 cm×25 cm，产能≤400 kg·h ⁻¹

尽管基于设备几何相似性的策略在特定条件与机型内取得了成功，有效降低了实验成本，但其应用场景存在要求较为严格。该策略仅适用于同一设备制造商、且保持特定组件（如同直径轧辊）的同系列设备。当需要更换不同厂家设备，或因设备迭代导致的送料方式改变、真空排气结构差异时，基于几何相似性的力学传导路径可能失效。

4.4 单轴压缩模拟与动态校正因子法

长期以来，小试阶段的工艺开发高度依赖经验试错，物料消耗大。为摆脱这一困境，学术界探索利用克级样本在单轴压片模拟器（一种通过单轴压缩模拟辊压压实行为的实验室设备）上模拟连续动态辊压过程。由于单轴模拟器的结构、受力方式及进料方式与真实辊压机存在差异，测得的带材相对密度往往高于后者^[68]，因此引入了校正因子（correction factor, K_p ）以校正模拟结果，使其能够预测真实辊压效果。研究表明，在特定 SCF 范围内，辊压机生产的带状物与压实模拟器生产的微肋条具有相近的相对密度^[33,69]。该方法适用于研发阶段产量较低的中药活性原料提取物，可显著降低物料消耗与研发成本。

Hassan 等^[70]系统考察了物料性质及工艺参数（如轧辊转速、辊缝宽度和 SCF 对辊式压片模拟中 K_p 值的影响，证实 K_p 并非物料固有的静态常数，

而是受微观物料特性与宏观工艺参数显著耦合、非线性交互影响的动态变量。Arpago 等^[71]针对 25 种配方计算出 4 个不同的 K_p 值，分别与材料特性、SCF 参数或二者组合相关。Reimer 等^[72]发现对于弹性更强的材料，同一 K_p 值下的预测误差更大。

中药浸膏粉组分复杂，具备较强的黏弹性与高应变速率敏感特征。在跨设备工艺放大中，不宜简单套用单一固定的校正因子。由于单轴压片模拟器仅提供一维垂直应力，无法重现真实双辊挤压时粉床在滑移区的复杂颗粒重排现象与边缘摩擦剪切应力。因此，校正因子法本质上仍属于半经验修正，难以从根本上解决非线性放大问题。若依赖固定经验校正因子，对带材相对密度的预测极易失真，进而引发整粒环节细粉率失控。为此，实现中药干法制粒的精准模拟放大，需要构建深度融合材料在受力时的动态力学响应与应变率敏感系数的非线性参数校正模型。

4.5 数字建模驱动的多尺度智能放大

随着计算机与人工智能技术的发展，传统依赖经验试错或半经验校正因子的放大策略，已难以满足制药行业对连续制造与智能制造的迫切需求^[73]。在此背景下，构建能够关联粉体属性与设备结构参数的多尺度数字模型，正逐渐成为破解中药复杂粉体体系跨尺度非线性放大问题关键手段（图 3）。通过在虚拟空间内对工艺参数进行筛选与优化，不仅可以降低一定的物料消耗成本，也为阐释中药制粒放大过程中的不确定性提供了科学的表征工具，是推动中药制药工艺从经验依赖向数据驱动转型的有效路径之一。

4.5.1 灰箱混合建模 在干法制粒机理建模领域，Johanson^[74]于 1965 年提出的第一性原理模型为描述粉体在轧辊间的受力特性及带材密度变化提供了一维力学框架。该模型将受力区域划分为滑移区和咬合区，并给出了压力与密度的理论关联：

$$\rho = \rho_0 \times (\sigma / \sigma_0)^{1/K} \quad (2)$$

ρ 为压实后密度， ρ_0 为参考压力 σ_0 下的密度（初始密度）， σ 为辊压压力， σ_0 为单位压力（MPa）， K 为粉体压缩系数

然而，该模型的精准运行必须提前输入物料在被正式挤压前的微小压力（即喂料压力 P_0 ）和初始疏松程度，而这些关键参数在密闭的工业辊压设备中难以在线测量。由于缺乏精确初始边界条件，该机理模型在预测中药提取物等复杂物料时精度受限，实用性受到严重制约。

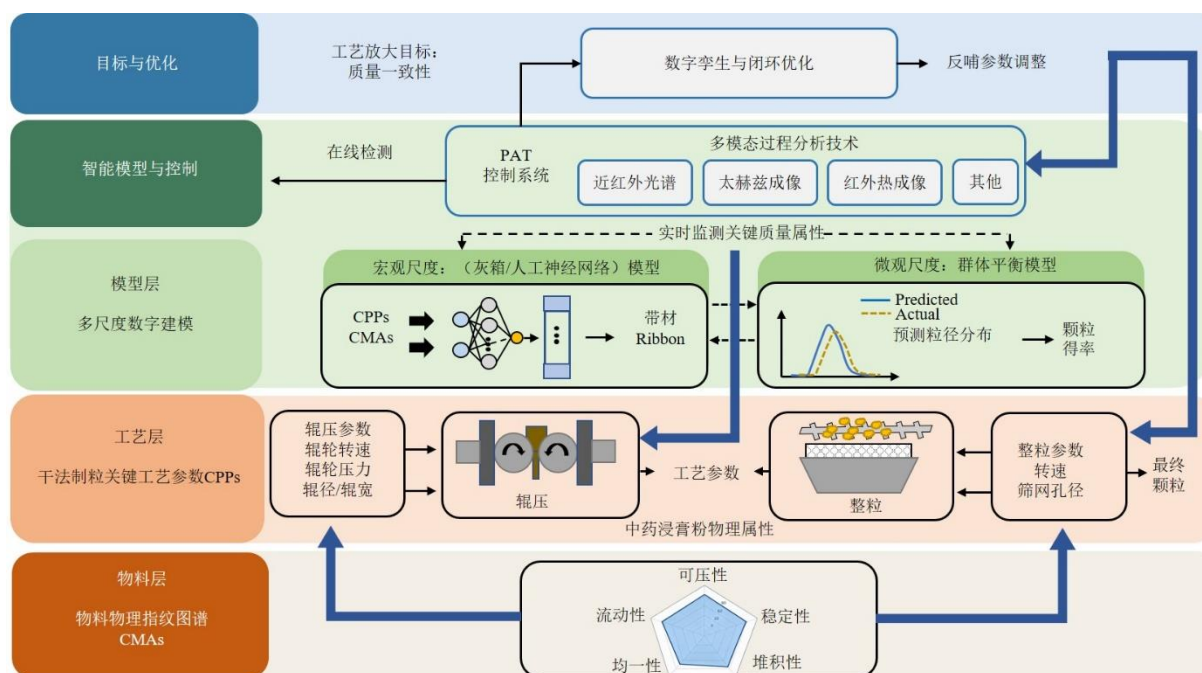


图 3 基于数字孪生的中药干法制粒多尺度建模与闭环控制架构图

Fig.3 Multi-scale modeling and closed-loop control architecture diagram of dry granulation of traditional Chinese medicine based on digital twin

长期以来,研究者围绕 Johanson 模型开展了大量工作,主要集中在模型的优化与应用^[75-76]、针对设备条件的模型校正^[77-78]及在 Johanson 理论框架内的独立开发^[21,79]等方面。尽管上述研究在特定条件下提升了模型精度,但大多仍属于对机理模型本身的“白箱”修正范畴,未能从根本上解决初始参数难获取的瓶颈。

Sato 等^[80]创新性地提出了深度融合 Johanson 第一性力学机理与现代机器学习算法的“灰箱模型”(gray box model)。该混合模型仅需少量历史数据训练,即可实现跨尺度的精准预测。验证结果表明,其对带材密度的预测误差极低,且能可靠地外推至训练范围之外的高产能工况。该方法打破了从小试放大到生产的理论壁垒,显著减少工艺开发时的物料消耗和试错成本,为实现高效、可靠的连续制造提供了强有力的模型工具。

4.5.2 基于群体平衡模型 (population balance model, PBM) 的全流程集成模拟 干法制粒作为一个连续多单元耦合过程,破碎与整粒环节对于中药最终的收率、流动性及后续压片性能具有决定性影响。然而,传统单一尺度的模型难以捕捉颗粒在整粒机中的破裂、聚结等微观行为,也无法与前段压缩过程形成闭环反馈。PBM 的引入为这一问题的解

决提供了理论框架。PBM 通过构建破碎核函数与选择函数,精确量化不同密度带材在不同机械冲击力下的粒径裂变规律。其核心方程^[81]为:

$$\frac{\partial n(L, t)}{\partial t} = \int_0^{\infty} b(L, \lambda) S(\lambda) n(\lambda, t) d\lambda - S(L) n(L, t) \quad (3)$$

$n(L, t)$ 为粒径分布函数, $S(L)$ 为选择函数(描述颗粒被破碎的概率), $b(L, \lambda)$ 为破碎核函数(描述母颗粒破碎后子颗粒的粒径分布)

Park 等^[82]提出了将描述辊压的校正 Johanson 模型与描述破碎过程的 PBM 相串联的集成策略,实现了从“原料属性”到“最终颗粒粒径分布 (particle size distribution, PSD)”的全链路预测。通过 PBM 模型量化破碎核函数,可在虚拟空间优化整粒刀具转速与筛网孔径。对于中药干法制粒而言,引入 PBM 模型意味着可以在工艺放大阶段提前预测细粉率,从而通过调整前段的辊压参数(如降低压力以减少带材过度致密化)或后段整粒参数,实现“设计空间”内的收率最大化。为中药干法制粒工艺放大提供可量化、可预测的调控依据。

4.5.3 PAT 驱动的闭环反馈控制与工艺自适应 先进的数字模型架构要实现长期稳定运行,离不开高维度、低延迟的实时数据支持。为克服放大生产中由长时间运转带来的热积累、局部机械应力集中及中药物料吸湿引起的非线性工艺漂移, PAT 已从单

一光谱离线检测发展为在线、原位、多模态融合的智能传感网络（表3）。其目标在于通过化学计量学与机器学习建模，将传感器原始信号转化为对工艺状态与产品质量的实时认知。

表3 多模态PAT技术在干法制粒工艺放大及闭环控制中的应用

Table 3 Applications of multimodal PAT technologies in scale-up and closed-loop control of dry granulation process

PAT技术手段	监测参数	在工艺放大及闭环控制中的作用	工业化部署挑战与对策	文献
近红外光谱	水分含量、混合均匀度、带材相对密度、固相分数	监测原料水分波动，辅助反馈调节间隙或压力	挑战：中药浸膏粉强黏附、易扬尘，污染探测窗口 对策：集成自清洁探头或正压气流吹扫；结合正交信号校正滤除漂移	83-85
近红外化学成像	带材孔隙率、成分分布均匀性	实现带材内部孔隙率可视化表征，识别“边缘效应”	挑战：高粉尘导致图像信噪比下降 对策：优化安装位置与减振结构	86-87
激光三角测量法	带材厚度、弹性恢复比、三维形貌	实时监测辊间距，确保压实条件的跨批次稳定性	挑战：高频振动、电磁噪音削弱信号 对策：光纤延长隔离电磁干扰；动态背景扣除	88
太赫兹光谱	密度分布、折射率、孔隙率	快速、无损的密度表征；穿透能力强，可获得深层结构信息，可验证离散元法模型准确性	挑战：温湿度波动影响折射率测量 对策：恒温恒湿防护罩；与数字孪生物理边界交叉验证	89
IRT	带材表面温度分布、冷却速率、带材相对密度	监控生产中的热积聚及黏轮风险	挑战：现场温度波动干扰 对策：参考黑体校准；多模态信号融合	90
激光衍射法	PSD	动态优化整粒速度，减少细粉率，提升颗粒一次成型率	挑战：扬尘遮挡光路 对策：正压气流吹扫；自动清洗窗口	91
拉曼光谱	活性药物成分晶型、多组分化学图谱	可监测有效成分降解或晶型转变	挑战：荧光背景干扰、信号弱 对策：动态背景扣除；延长积分时间	92-93
微CT/超声波技术	带材内部孔隙率、各向异性	深度解析带材的微观结构，为跨设备转移提供准则	挑战：离线检测，实时性差 对策：作为数字孪生模型验证工具，非实时闭环	94

IRT-红外热成像。
IRT-infrared thermography.

针对工业化部署中的上述挑战，多源融合建模进一步提升了过程表征的全面性。杨亚光等^[95]建议增强数据的高维处理运算能力，建立基于深度学习的预测模型，并扩大性质表征范围。IRT 响应速度达毫秒级，可用于监控大型设备的热积聚风险。Mohamad 等^[90]采用 IRT 技术监测辊压出口带材的温度分布，通过分析温度场特征间接表征带材所承受的压力分布。太赫兹光谱利用折射率与密度的线性关系实现深层密度表征，是验证离散元法模型的理想手段。拉曼光谱基于分子极化率变化引起的非弹性散射，可监测放大过程中因辊压生热导致的晶型转变。

多源融合建模的前沿探索已取得显著进展。研究表明同步采用在线多点近红外光谱仪与 IRT，建立辊压压力-带材密度-颗粒粒度的多变量回归模型，其性能显著优于单模态模型^[96]。在此基础上，有学者将太赫兹光谱与卷积神经网络结合，依据带材表面形貌对太赫兹光谱信号进行分类（验证准确率 91%），再与 IRT 测得的局部温度耦合，实现了“微观形貌-

局部密度-宏观均匀性”的跨尺度映射^[89]。上述进展结合表3中所述的硬件防护与算法优化策略，为中药固体制剂连续制造工艺抵御跨尺度放大风险提供了关键技术支撑。

5 结语与展望

干法制粒在我国中药生产中的应用时间相对较短，其工艺放大的科学基础与工程经验积累较为薄弱。近年来，随着我国相关研究的持续深入，该项技术在中药配方颗粒等固体制剂连续化生产中展现出显著的应用潜力。工艺放大作为衔接实验室研发与产业化生产的关键环节，直接决定固体制剂批间质量的一致性。然而，仅通过少量实验实现成功放大极为困难。本文系统综述中药干法制粒工艺放大中的关键瓶颈，并对放大策略的演进进行了总结。传统基于经验的放大策略常因设备几何差异、物料特性变化及参数传递失效而面临挑战；PAT 与多尺度数字模型的深度融合则为工艺放大提供了全新思路。

干法制粒放大的影响不仅局限于中间体（带

材、颗粒)的质量,还会进一步传递至下游终端产品。制粒环节的工艺参数(如辊压压力、转速、辊隙)及物料微观物理属性(如粒径、孔隙率、固相分数)的变化,会直接影响整粒后颗粒的强度、比表面积及孔隙结构。当这些颗粒用于压片或胶囊灌装时,颗粒的塑性变形能力、结合面积及内部孔隙网络决定片剂的抗张强度、崩解时限及药物溶出行为。如过度致密化的带材经整粒后颗粒硬度偏高,压片时粒子间难以充分塑性变形,可能导致片剂脆碎度增加、溶出速率下降;而细粉率过高则易引起含量均匀度及装量差异。因此,在工艺放大过程中,应建立从辊压参数-颗粒微观结构-终端产品关键质量属性(如溶出度、含量均匀度)的跨尺度传递模型,将下游质量风险前移至制粒环节进行控制,真正实现以终为始的质量设计。

未来,中药干法制粒研究将朝着更深层次的智能化方向发展。首先,应实现 CPPs 与物料属性的系统量化采集,建立中药粉体物性数据库,摆脱对个人经验的依赖。正如张伯礼院士指出的:“应以量化模型代替药工经验,精准控制工艺参数。”只有将经验转化为可计算的数据,才能为建模奠定基础。其次,应发挥数学模型的反馈驱动作用,通过分析数字模型揭示粉体演变规律及工艺参数与粉体的相互作用,进而指导设备优化设计,推动从“经验驱动”向“模型驱动”转型。在此基础上,借助专家系统、数值模拟和人工智能技术,实现设备在较少人工干预下的自适应控制。融合物理指纹图谱与数字孪生技术,利用迁移学习挖掘跨物料、跨设备的隐性规律,形成具有中药特色的科学放大准则,助力中药连续制造向精准预测、自适应调控的智能制造模式升级。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 段萧燕,徐淑娟,陈影,等. 中药固体制剂连续制造物料输送系统进展 [J]. 流程工业, 2025(12): 56-61.
- [2] 张佳琳,刘瑞凯,葛龙涛. 面向中药配方颗粒绿色智能制造的干法制粒关键技术与示范研究 [J]. 产业科技创新, 2025, 7(6): 5-8.
- [3] 齐朋燕,郭勇,邹妍,等. 经典名方达原饮颗粒剂的制备工艺研究 [J]. 广东化工, 2025, 52(3): 53-55.
- [4] 彭佩瑾. 基于机器学习的中药干法制粒颗粒质量预测模型研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- [5] 管咏梅,刘乐灵,杨明,等. 基于过程分析技术的中药提取工艺放大的关键问题与应用进展 [J]. 中草药, 2026, 57(2): 767-777.
- [6] Johnson C E. Production of Granular Products by Roll Compaction [A] // *Pesticide Formulations and Application Systems: Seventh Volume* [M]. West Conshohocken: ASTM International, 1987: 1-8.
- [7] Stamato H J, Sprockel O L. Design and scale-up of dry granulation processes [A] // *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry* [M]. 1st ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2019: 81-118.
- [8] 廖康. 干法滚压压片质量协同耦合作用机制的模拟研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2025.
- [9] 曹韩韩,杜若飞,冯怡,等. 干法制粒技术在中药研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2772-2776.
- [10] 罗晓健,刘慧,梁红波,等. 中药浸膏粉的玻璃化转变及其应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 192-197.
- [11] 宁汝曦,熊志伟,赵樱霞,等. 中药提取物吸湿性的动态二维表征技术及影响因素分析 [J]. 药学学报, 2022, 57(6): 1887-1894.
- [12] 韩雷. 干法造粒挤压辊工作特性研究及液压系统改造 [D]. 邯郸: 河北工程大学, 2019.
- [13] 周恩丽,康小东,付娟,等. 基于制剂原料物理特性的哮喘颗粒干法制粒工艺优选 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 681-685.
- [14] 刘子稀,孟庆民,饶小勇,等. 基于 QbD 理念的山楂配方颗粒制备工艺关键属性的辨析和传递关系研究 [J]. 中草药, 2026, 57(9): 3343-3352.
- [15] 史辞辞,赵月璇,赵梓先,等. 热炎宁颗粒干法制粒工艺优化及物理指纹图谱研究 [J]. 世界中医药, 2025, 20(14): 2441-2447.
- [16] 孙臻. 参芪妇康颗粒成型工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3849-3853.
- [17] 闫嘉,余银芳,钟地长,等. 炒鸡内金配方颗粒干法制粒工艺研究 [J]. 中国处方药, 2025, 23(1): 21-24.
- [18] 吴贞澳,杨凌宇,张爱玲,等. 基于结块强度研究薏苡仁配方颗粒干法制粒工艺 [J]. 中南药学, 2025, 23(8): 2253-2258.
- [19] So C, Leung L Y, Muliadi A R, et al. Simplifying Johanson's roller compaction model to build a "Virtual Roller Compactor" as a predictive tool-theory and practical application [J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120579.
- [20] Awasthi S, Gopireddy S R, Kako D, et al. Combined DEM and Johanson model for ribbon density prediction in a roller compactor [J]. *Powder Technol*, 2023, 419: 118296.
- [21] Amini H, Akseli I. A first principle model for simulating the ribbon solid fraction during pharmaceutical roller compaction process [J]. *Powder Technol*, 2020, 368: 32-44.
- [22] 范威,水沛,谢传东,等. 基于 Archard 模型与 DEM 仿

- 真的高压辊磨机磨损演化规律研究与优化 [J]. 金属矿山, 2024(6): 173-180.
- [23] Fathollahi S, Janssen P H M, Bekaert B, *et al.* Understanding powder behavior in continuous feeding: Powder densification and screw layering [J]. *Powders*, 2024, 3(4): 482-499.
- [24] Krok A, Mirtic A, Reynolds G K, *et al.* An experimental investigation of temperature rise during compaction of pharmaceutical powders [J]. *Int J Pharm*, 2016, 513(1/2): 97-108.
- [25] 张毅, 徐冰, 孙飞, 等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2221-2227.
- [26] 田守生, 孙四海, 张淹, 等. 阿胶颗粒干法制粒工艺研究 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1714-1717.
- [27] 罗铮, 邓雯, 张前亮, 等. 当归破壁粉制备工艺优化及物理指纹图谱评价研究 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 5980-5987.
- [28] 张青铃, 罗友华, 许光辉, 等. 干法制粒工艺在中药口服固体制剂制备中的应用 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 827-834.
- [29] Keizer H L, Kleinebudde P. Elastic recovery in roll compaction simulation [J]. *Int J Pharm*, 2020, 573: 118810.
- [30] 何英蒙, 皮超, 魏郁梦. 粉体粒子的物理性质对片剂压缩成型性的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(5): 478-489.
- [31] 吕志阳, 胡新茹, 陈静, 等. 基于物理指纹图谱评价不同干燥工艺及辅料对黄芩、黄连提取物浸膏粉吸湿性影响 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 434-445.
- [32] 刘毅, 刘均正, 金晨, 等. 保元汤颗粒剂制备工艺和质量控制 [J]. 医药导报, 2023, 42(2): 235-242.
- [33] 丁涵, 徐忠坤, 王振中, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和 Box-Behnken 设计-响应面法优化羌活颗粒成型工艺及其物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 787-797.
- [34] 黄赞扬, 王亚静, 祁东利, 等. 基于质量源于设计理念构建多糖组分干法制粒前馈控制模型 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 130-137.
- [35] Yu J Q, Xu B, Zhang K F, *et al.* Using a material library to understand the impacts of raw material properties on ribbon quality in roll compaction [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(12): 662.
- [36] 汪盛华, 秦春娟, 安双凤, 等. 水提干法制粒的中药配方颗粒溶化性与粉体物理属性相关性研究 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1439-1448.
- [37] Zhao H Y, Shi C T, Liu Z D, *et al.* Evaluating the effect of microcrystalline cellulose variations on tablet quality of natural plant product using a design of experiment approach [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 24(5): 113.
- [38] De Beer T, Burggraef A, Fonteyne M, *et al.* Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes [J]. *Int J Pharm*, 2011, 417(1/2): 32-47.
- [39] 张坤峰, 李婉婷, 于佳琦, 等. 干法制粒压片工艺成片性损失的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(5): 628-635.
- [40] 杨彤彤, 赵水瑜, 李金枝, 等. 微粉硅胶的用量与加入方法对陈皮生粉的直压性能改善研究 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2319-2329.
- [41] 李金枝, 王优杰, 林晓, 等. 星点设计-效应面法优化共处理辅料甘露醇-HPMC 的喷雾干燥工艺参数 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(11): 1202-1207.
- [42] 王雅洁, 贾艾玲, 汤成成, 等. 黄芩提取物防潮辅料及其掺入技术对吸湿性影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(8): 1874-1876.
- [43] 刘玉娟, 王永洁, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的中药制剂工艺研究进展 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 523-528.
- [44] 焦国瑞, 刘晏玲, 李洋洋, 等. Box-Behnken 响应面法优化芍药颗粒的干法制粒工艺及质量控制研究 [J]. 天津中医药, 2025, 42(6): 760-767.
- [45] 汪思弋, 谢亚妮, 陈光宇. 五汁饮颗粒干法制粒与湿法挤压制粒比较研究 [J]. 中国药师, 2024, 27(5): 756-761.
- [46] 胡娅菁, 王刚, 骆英, 等. 基于关键质量属性的 L18-Hunter 设计法优化穿心莲颗粒干法制粒处方与工艺 [J]. 中药材, 2017, 40(12): 2908-2912.
- [47] Rahman Z, Khan M A. Hunter screening design to understand the product variability of solid dispersion formulation of a peptide antibiotic [J]. *Int J Pharm*, 2013, 456(2): 572-582.
- [48] 张泽宇, 陶振, 王佳, 等. D-最优混料设计法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优化五味益心颗粒成型工艺 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(3): 698-707.
- [49] Li Z, Xiong H L, Li Q, *et al.* Advancements in the application of numerical simulation during tablet compaction [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(2): 220-220.
- [50] 高迪. 基于 QbD 理念的组分中药粉体性质-工艺参数-干法颗粒质量相关性研究及其预测模型的构建 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [51] Shahab M, Sixon D, Pierce J A, *et al.* Enhanced ribbon quality in roller compaction process by mitigating splitting through a machine-learning framework [J]. *Int J Pharm*, 2025, 685: 126174.
- [52] Zawbaa H M, Schiano S, Perez-Gandarillas L, *et al.*

- Computational intelligence modelling of pharmaceutical tableting processes using bio-inspired optimization algorithms [J]. *Adv Powder Technol*, 2018, 29(12): 2966-2977.
- [53] 赵海宁, 王亚静, 商利娜, 等. 基于 PCA-RBF 神经网络的中药片剂物料属性-抗张强度预测模型的研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5390-5397.
- [54] 王宇, 王亚静, 祁东利, 等. 基于设计空间和 RBFNN 的黄酮组分中药干法颗粒成型预测研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 2955-2963.
- [55] 高迪, 王亚静, 王雁雯, 等. 基于失效模式与效应分析 (FMEA) 的中药干法制粒贝叶斯故障诊断研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(24): 5982-5987.
- [56] 唐莹莹. 香菊片关键质量属性传递研究 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2025.
- [57] 张坤峰. 中药干法制粒压片处方智能设计方法研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [58] Cenci F. Development of model-based methods to streamline research and development in the pharmaceutical industry [D]. Padova: University of Padova, 2024.
- [59] Matsunami K, Vandeputte T, Barrera Jiménez A A, *et al*. Validation of model-based design of experiments for continuous wet granulation and drying [J]. *Int J Pharm*, 2023, 646: 123493.
- [60] Koch A, Ebert J, Viedt I, *et al*. Digital twin supported model-based design of experiments and quality by design [A] // Proceedings of the 35th European Symposium on Computer Aided Process Engineering (ESCAPE 35) [C]. Ghent: CAPE Working Party of the European Federation of Chemical Engineering, 2025: 521-527.
- [61] 罗赣, 徐冰, 孙飞, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 工艺放大 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 535-542.
- [62] 曾大洋, 蒋泓鸣, 覃柳娇, 等. 姜黄提取液喷雾干燥工艺优化 [J]. 中成药, 2026, 48(3): 960-965.
- [63] Kleinebudde P. Improving process understanding in roll compaction [J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(2): 552-558.
- [64] Toson P, Lopes D G, Paus R, *et al*. Model-based approach to the design of pharmaceutical roller-compaction processes [J]. *Int J Pharm X*, 2019, 1: 100005.
- [65] Haeffler G, Schmidt L, Lakio S, *et al*. A systematic study of the impact of changes of roller compactor equipment on granule and tablet properties [J]. *Powder Technol*, 2019, 341: 11-22.
- [66] Pietsch W. Size enlargement by agglomeration [M]. *Handbook of Powder Science & Technology*. Boston, MA: Springer US, 1997: 202-377.
- [67] Allesø M, Holm R, Holm P. Roller compaction scale-up using roll width as scale factor and laser-based determined ribbon porosity as critical material attribute [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 87: 69-78.
- [68] Zinchuk A V, Mullarney M P, Hancock B C. Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator [J]. *Int J Pharm*, 2004, 269(2): 403-415.
- [69] Hassan L, Jensen R, Megarry A, *et al*. Simulation of roller compaction by combination of a compaction simulator and oscillating mill-A material sparing approach [J]. *Int J Pharm*, 2023, 644: 123281.
- [70] Hassan L, Jensen R, Sodal Z, *et al*. Influence of material and process parameters on the correction factor Kp in roller compaction simulation [J]. *Powder Technol*, 2025, 459: 120983.
- [71] Arpagó F, Dall'Ara A. Modeling of Styl'One evolution correction factors for multicomponent mixtures scaling-up to roller compaction [J]. *J Pharm Sci*, 2024, 113(8): 2352-2360.
- [72] Reimer H L, Kleinebudde P. Hybrid modeling of roll compaction processes with the Styl'one evolution [J]. *Powder Technol*, 2019, 341: 66-74.
- [73] 陈霞, 阳长明, 韩炜, 等. 《中药口服制剂生产过程质量控制研究技术指导原则 (试行)》解读 [J]. 中国新药杂志, 2025, 34(21): 2241-2246.
- [74] Johanson J R. A rolling theory for granular solids [J]. *J Appl Mech*, 1965, 32(4): 842-848.
- [75] Liu Y, Wassgren C. Modifications to Johanson's roll compaction model for improved relative density predictions [J]. *Powder Technol*, 2016, 297: 294-302.
- [76] Bi M D, Alvarez-Nunez F, Alvarez F. Evaluating and modifying Johanson's rolling model to improve its predictability [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(7): 2062-2071.
- [77] Rowe J M, Crison J R, Carragher T J, *et al*. Mechanistic insights into the scale-up of the roller compaction process: A practical and dimensionless approach [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(10): 3586-3595.
- [78] Moroney K M, Cronin P, Adeleye O A, *et al*. An evaluation of the Johanson model for roller compaction process development for a high dose API [J]. *Powder Technol*, 2020, 366: 82-95.
- [79] Sousa R, Valente P C, Nakach M, *et al*. Roller compaction scale-up made simple: An approximate analytical solution to Johanson's rolling theory [J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(8): 2536-2543.
- [80] Sato K, Tanabe S, Hasegawa S, *et al*. Formulation-independent pharmaceutical dry granulation model via gray box approach [M]. *34th European Symposium on Computer Aided Process Engineering / 15th International*

- Symposium on Process Systems Engineering*. Amsterdam: Elsevier, 2024: 79-84.
- [81] Amini H, Palahnuk H, Akseli I. Population balance modeling (PBM) of ribbon milling in pharmaceutical roller compaction process [J]. *Powder Technol*, 2020, 376: 438-457.
- [82] Park S Y, Galbraith S C, Liu H L, *et al*. Prediction of critical quality attributes and optimization of continuous dry granulation process via flowsheet modeling and experimental validation [J]. *Powder Technol*, 2018, 330: 461-470.
- [83] 谢林江, 洪明坚, 余志荣. 一种结合直接正交信号校正与蒙特卡罗的波长选择方法 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2022, 42(2): 440-445.
- [84] Talwar S, Nunes C, Stevens T, *et al*. Understanding the impact of chemical variability and calibration algorithms on prediction of solid fraction of roller compacted ribbons using near-infrared (NIR) spectroscopy [J]. *Appl Spectrosc*, 2017, 71(6): 1209-1221.
- [85] Luo G, Xu B, Shi X Y, *et al*. Rapid characterization of tanshinone extract powder by near infrared spectroscopy [J]. *Int J Anal Chem*, 2015, 2015: 704940.
- [86] Khorasani M, Amigo J M, Sun C C, *et al*. Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) as a process monitoring solution for a production line of roll compaction and tableting [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 93: 293-302.
- [87] Guo Y W, Martinez L, Palanisamy A, *et al*. An evaluation of six techniques for measuring porosity of ribbons produced by roller compaction [J]. *Int J Pharm*, 2024, 667: 124855.
- [88] Lück M, Klinken S, Kleinebudde P. Laser triangulation based in-line elastic recovery measurement for the determination of ribbon solid fraction in roll compaction [J]. *J Pharm Sci*, 2024, 113(4): 1020-1028.
- [89] Dong R Q, Goodwin D J, Nassar J, *et al*. Roller compaction: Measuring ribbon porosity by terahertz spectroscopy and machine learning [J]. *Int J Pharm*, 2024, 667: 124852.
- [90] Mohamad Y S, Yu M Z, Felder M, *et al*. Systematic study to improve the powder feeding performance and reducing the percentage of fines in roller compactor [J]. *Powder Technol*, 2024, 446: 120158.
- [91] Wilms A, Teske A, Meier R, *et al*. Implementing feedback granule size control in a continuous dry granulation line using controlled impeller speed of the granulation unit, compaction force and gap width [J]. *J Pharm Innov*, 2022, 17(2): 449-459.
- [92] Aradhye P D, Mandal S, *et al*. Adaptive physics-aware Raman baseline correction with machine learning predicted parameters [J]. *Anal Chem*, 2025, 97(48): 26708-26719.
- [93] Zhang G G Z, Law D, Schmitt E A, *et al*. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(3): 371-390.
- [94] Akseli I, Iyer S, Lee H P, *et al*. A quantitative correlation of the effect of density distributions in roller-compacted ribbons on the mechanical properties of tablets using ultrasonics and X-ray tomography [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, 12(3): 834-853.
- [95] 杨亚光, 安广涛, 闫媛, 等. 过程分析技术在干法制粒条带性质测量中的应用进展 [J]. *药学报*, 2026, 61(2): 453-464.
- [96] McAuliffe M A P, O'Mahony G E, Blackshields C A, *et al*. The use of PAT and off-line methods for monitoring of roller compacted ribbon and granule properties with a view to continuous processing [J]. *Org Process Res Dev*, 2015, 19(1): 158-166.

[责任编辑 赵慧亮]