双螺杆制粒的螺杆设计和工艺参数对 HPMC 漂浮缓释骨架片的影响

高　谐[1]，刘　怡[1]，DÜRIG Thomas[2]
（1. 亚什兰（中国）投资有限公司，上海 200233；2. 美国 Ashland 公司，美国特拉华州 19808）

摘要：双螺杆制粒（TSG）是口服固体制剂连续生产的常用工艺。然而，由于在 TSG 过程中的高剪切力作用下获得的颗粒更致密，且高分子亲水凝胶骨架材料难以共挤出，TSG 在亲水凝胶骨架片，尤其是胃漂浮亲水凝胶骨架中的应用受限。目前，多数凝胶骨架片产品通过高剪切制粒后外加 HPMC 再压片的方式制备。该研究通过优化螺杆设计和工艺参数，探究 HPMC 漂浮缓释骨架片的“一步法”TSG 制粒的可能性。以颗粒的流动性、密度、粒度，以及片剂的浮力、凝胶强度、溶出曲线作为响应参数，优化捏合块数量、捏合块间角度、混合区间隔、挤出温度、液固比、进料速率和螺杆转速等工艺参数。结果表明，螺杆设计和工艺参数对制得的颗粒和亲水凝胶骨架片的性质具有潜在影响，通过优化相关参数可以实现胃漂浮缓释骨架片的连续化生产。

关键词：连续化生产；双螺杆制粒；漂浮缓释片；亲水凝胶骨架；HPMC；螺杆设计；工艺参数
中图分类号：TQ460.6；R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)03-0346-14
引用：高　谐, 刘　怡, DÜRIG Thomas. 双螺杆制粒的螺杆设计和工艺参数对羟丙甲纤维素漂浮缓释骨架片的影响［J］. 中国医药工业杂志, 2025, 56(3): 0346-0359. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.03.009

Effect of Screw Design and Process Parameter of Twin Screw Granulation on HPMC Floating Extended-release Matrix Tablets

GAO Xie[1], LIU Yi[1], DÜRIG Thomas[2]
(*1. Ashland (China) Holding Co., Ltd., Shanghai 200233; 2. Ashland Inc., Delaware, USA 19808*)

ABSTRACT: Twin screw granulation (TSG) is a commonly used process for the continuous manufacturing of oral solid dosage forms. However, due to the fact that the granules obtained under high shear forces during the TSG process are denser and high molecular weight hydrophilic matrix materials are difficult to co-extrude, the application of TSG in hydrophilic gel matrix tablets, especially gastric floating hydrophilic gel matrices, is limited. At present, most matrix tablets are still prepared by high-shear granulation followed by the external addition of HPMC and subsequent tableting. In this study, by optimizing the screw design and process parameters, the feasibility of achieving “one-step” TSG granulation of floating extended-release matrix granules based on HPMC was investigated. The flowability, density, particle size of the granules, and the buoyancy, gel strength, and dissolution profile of the tablets were used as response parameters to optimize process parameters such as the number of kneading blocks, the staggering angle of kneading elements, the intervals between mixing zones, barrel temperature, liquid-to-solid ratio, mass feeding rate, and screw speed. The results showed that the screw design and process parameters had a potential impact on the properties of the prepared granules and hydrophilic gel matrix tablets, and the continuous production of gastric floating extended-release matrices could be achieved by optimizing relevant parameters.

Key Words: continuous manufacturing; twin screw granulation; floating extended-release tablet; hydrophilic gel matrix; HPMC; screw design; process parameter

亲水凝胶骨架（hydrophilic gel matrix）是口服缓控释制剂常用的缓释策略。亲水性聚合物与介质接触、水化后可形成凝胶层，通过凝胶层扩散 / 基质溶蚀机制实现负载药物的缓释[1]，已被广泛应用于临床。例如，广泛用于治疗 2 型糖尿病的盐酸二甲双胍缓释片（Glucophage® XR）即为亲水凝胶骨架片[2]。由于二甲双胍的主要吸收部位在十二指肠 / 空肠，为增加其摄取量、改善生物利用度，Glucophage® XR 采用了胃漂浮缓释策略[3]，通过气体滞留使得缓释片维持较低的体积密度达到漂浮目的，从而延长胃滞留时间。研究[4]显示，Glucophage® XR 与食物同服时，二甲双胍的吸收量将增加约 50%。亲水性纤维素醚衍生物 HPMC 是 Glucophage® XR 的主要亲水凝胶骨架材料。由于高分子 HPMC 在湿法制粒过程中易水化、膨胀成凝胶团块，不利于获得粒度合适和压缩性良好的颗粒[5]，故 Glucophage® XR 及其仿制药通常先采用高剪切湿法制粒（high shear wet granulation，HSWG）工艺将除 HPMC 外的其他制剂成分制成颗粒，再外加 HPMC 后压片。但额外的工艺步骤导致 Glucophage® XR 的生产成本较高。

随着工业 4.0 概念的推行和相关技术的发展，药品生产领域正在逐步采纳连续化生产（continuous manufacturing）技术[6—7]，以提高生产效率、降低成本。作为湿法制粒工艺的替代方法，双螺杆制粒（twin screw granulation，TSG）可将混合粉末的润湿、成核、颗粒固结、颗粒生长和粉末 / 颗粒输送整合为一步工艺，提高生产效率[6,8]。但 TSG 过程中的高剪切力会使获得的颗粒较为致密，并且亲水骨架材料的凝胶化易造成粉末过度黏结，导致挤出颗粒致密或形成凝胶状挤出物，难以制备具有漂浮特性的凝胶骨架片。为了制备具有漂浮功能的盐酸二甲双胍缓释片，需要在 TSG 过程中减小 HPMC 水化和膨胀的影响。在温度较高和溶剂环境极性较低的情况下，HPMC 及类似纤维素衍生物的骨架中 C-O 键的极性降低，分子内氢键增多，导致其会从介质中析出。此转变温度被称为浊点（cloud point，CP）[9—10]。因此，可通过温度控制来改变 HPMC 在水介质中的亲水性 / 疏水性，从而有效抑制 HPMC 的水化，为采用 TSG 工艺生产出具有一定孔隙率的颗粒提供可能性。此外，通过合理设置螺杆的几何形状和工艺参数也能控制产出颗粒的流动性、可压缩性、形态和内部孔隙率，从而制备得到理想物理强度和溶出行为的片剂[11—12]。

本研究旨在结合 HPMC 的理化特性，探索 HPMC 内加的“一步法”TSG 制粒制备盐酸二甲双胍漂浮缓释骨架片的可能性，并探究影响颗粒和片剂性质的关键螺杆设计（捏合块数量、捏合块角度、混合区间隔、挤出温度）和工艺参数［液固比（liquid-to-solid ratio，L/S）、进料速率、螺杆转速］，为实现漂浮缓释骨架片中间颗粒的连续化生产提供参考。

1 仪器与试药

Process 11 型同向双螺杆挤出机、HAAKE MARS 60 型混合流变仪、Phenom Pure 型扫描电镜（美国 Thermo Fisher 公司）；101U/R 型蠕动泵（英国 Watson-Marlow Pumps 公司）；DHG-9203A 型干燥箱（上海精宏实验设备有限公司）；Comil 193 型整粒机（加拿大 Quadro 公司）；C&C 800 型旋转压片机（北京创博佳维科技有限公司）；DSC Q2000 型差示量热扫描分析仪（美国 TA 公司）；CTX 型质构仪、PFT 型粉体流动性测试仪（美国 Brookfield 公司）；SVM 200 型粉体密度测试仪（德国 Erweka 公司）；Mastersizer 3000 型激光粒度分析仪（英国 Malvern 仪器有限公司）；Autopore V9620 型压汞仪（美国 Micromeritics 公司）；BSA323S 型电子天平（德国 Sartorius 公司）；DS-808 型溶出度测定仪（深圳华溶分析仪器有限公司）。

HPMC（Benecel™ K100M XRF，批号 2588428）、羧甲纤维素钠（carboxymethylcellulose sodium，MC-Na，Blanose™ 7HF PH，批号 NPI-0097）均购于美国 Ashland 公司；微晶纤维素（microcrystalline cellulose，MCC，VIVAPUR® 102，德国 JRS 公司，批号 5610274323）；盐酸二甲双胍（≥ 99.0%，山东富康集团，批号 A-12612001053）；硬脂酸

收稿日期：2024-05-16

作者简介：高 谐（1995—），男，硕士，应用技术工程师，从事纤维素类、聚维酮类药用辅料的缓控释给药系统新技术，以及 PLGA 类生物可降解聚合物质量评价、长效缓释制剂技术的研究。

E-mail：Xie.Gao@ashland.com

镁（安徽山河药用辅料股份有限公司）；盐酸（国药集团化学试剂有限公司）。

2　方法与结果

2.1　缓释骨架片的制备

按表 1 所示比例称取各组分，处方规格为 1 kg，分别过 250 μm 筛网，预混 10 min，转移至双螺杆挤出机饲料器中。如图 1 所示，混合粉体以一定的进料速率进入挤出机，去离子水通过液体饲料区泵入螺杆中，以润湿其中的粉体，并在混合区中完成制粒。螺杆的基本设计为 2 个混合区，混合区内设置特定数量的捏合块（kneading elements，KEs）并形成不同捏合角度，混合区间隙设置特定数量的输送块（conveying elements，CEs），在螺杆末端设置单个筛分块（sizing element，SE），对挤出颗粒进行湿整粒。所得颗粒在 60 ℃干燥 2 h，整粒。所得颗粒转移至旋转压片机进行压片，片剂尺寸为 19.2 mm×9.4 mm，控制片重为（1 000±50）mg，硬度为（100±5）N。

2.2　HPMC 的热流变性质研究

HPMC 水溶液的配制：将去离子水 50 mL 加热至 80 ℃，在剧烈搅拌下逐渐加入定量的 HPMC 粉末，待 HPMC 粉末完全分散后加入常温去离子水 50 mL，继续搅拌至溶液完全透明，配制质量分数分别为 0.1 %、0.5 % 和 1 % 的 HPMC 溶液。所得 HPMC 溶液抽真空脱气，于 25 ℃保存。

热流变试验：取 HPMC 溶液 10 mL，滴加于流变仪的平台中心，选择振荡模式，设置振荡应力为 1.00 Pa，频率为 1.00 Hz，温度范围为 30 ～ 150 ℃，升温速率为 5 ℃ /min，测试不同质量分数 HPMC 水溶液的储能模量（G'）、损耗模量（G''）和复合黏度（$|\eta^*|$）。

表 1　盐酸二甲双胍漂浮缓释骨架片的处方组成

Tab.1　Formulation of Metformin Hydrochloride Floating Extended-release Matrix Tablets

功能分类	组分	质量分数 /%
API	盐酸二甲双胍	50
凝胶骨架材料	HPMC	33
	CMC	5
填充剂	MCC	11
润滑剂	硬脂酸镁	1

结果如图 2 所示，在 30 ～ 60 ℃时，各质量分数 HPMC 水溶液的 G' 相对低于 G''，模量和黏度呈逐渐下降趋势；70 ～ 80 ℃时，模量和黏度的下降趋势更显著，达到最低点。继续升温直至临界温度点，HPMC 水溶液由黏流态转变为凝胶态，G' 和 G'' 呈上升趋势，且 G' 增幅大于 G''；在此过程中，HPMC 分子的链段由在水性介质中的完全拉伸状态转变为分子链互穿的网络状态。HPMC 质量分数与相态转变的临界温度点呈负相关：0.1 %时对应 115 ℃，0.5 %对应 80 ℃，1 %对应 75 ℃。此外，在约 60 ℃时，溶液逐渐浑浊，HPMC 开始析出，直至 80 ℃时，HPMC 完全析出，模量和黏度才逐渐上升。结合 DSC 结果可知，温度为 80 ～ 150 ℃时，HPMC 表现出极低的吸水性，且黏流态 - 凝胶态的

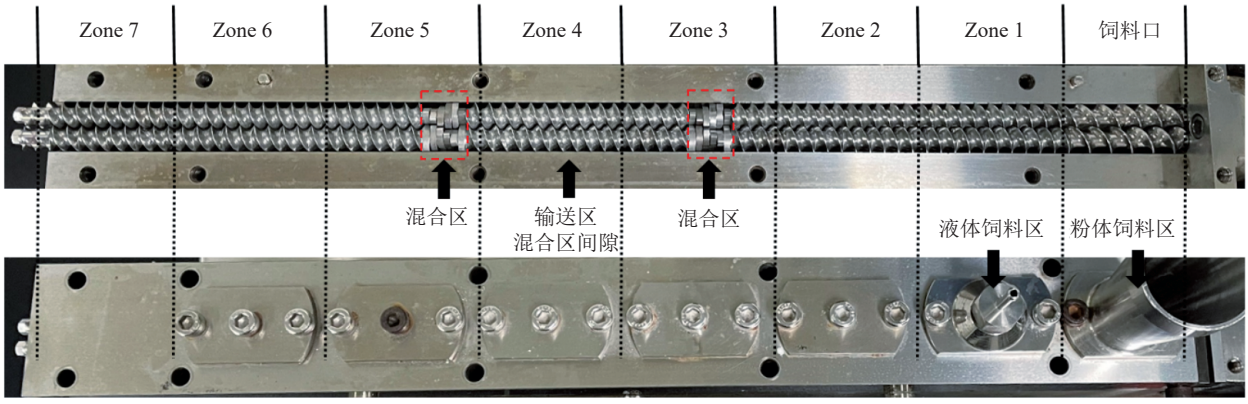


图 1　同向双螺杆挤出机设计

Fig.1　Design of Co-rotating Twin-screw Extruders

相变特性是可逆的，利用该相变特性可抑制 HPMC 在 TSG 过程中的水化行为，实现高分子 HPMC 内加的“一步法”制粒。

2.3 TSG 螺杆设计的影响

2.3.1 TSG 的螺杆设计

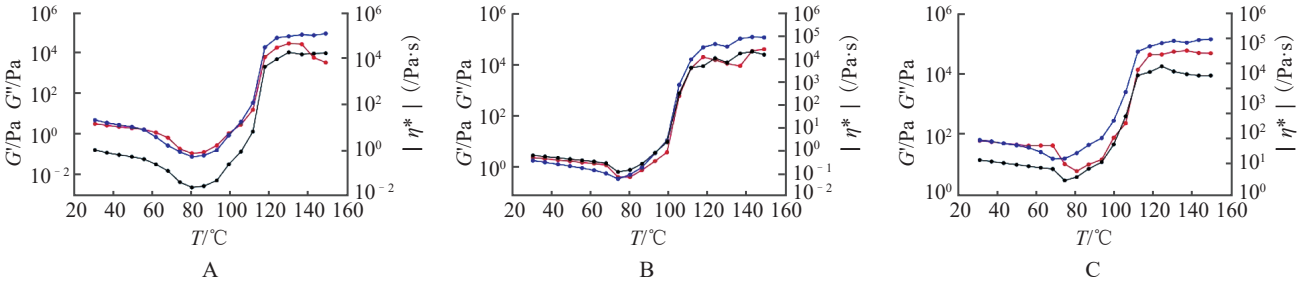
以“KEs 数量”、“KEs 间角度（staggering angle，SA）”、“混合区间隔（interval，int）”、挤出温度为螺杆设计的研究参数，采用双水平单因素试验设计评价 4 种螺杆设计对骨架颗粒和片剂性质的影响。设置 KEs 数量双水平为 6 和 11，SA 为 30°、90°，int 为 3、8 个，挤出温度为常温（ambient temperature，AT）和高温（high temperature，HT）。AT 条件下各区温度均设置为 25 ℃；HT 条件下区域 1 ～ 7 的温度分别设置为 60、80、100、100、100、100、80 ℃。在螺杆设计的考察中，工艺参数采用中等水平，即 L/S 为 0.20，进料速率为 4 g/min，螺杆转速为 100 r/min。试验过程中，由于部分 AT 试验组出现了扭矩过大、颗粒密实难以压片的情况，故未列入图 3 的螺杆设计中。

下述试验结果中，螺杆设计试验组名称按 SA、KEs 数量、int、挤出温度的顺序缩写，如“30°，6KEs，3int，AT”表示 SA 为 30°，每个混合区的 KEs 数量为 6，混合区间隔为 3 个 CEs，挤出温度为 AT。

2.3.2 DSC 分析

取盐酸二甲双胍漂浮缓释骨架片处方中的不同组分粉末、物理混合物和不同螺杆设计条件制备的颗粒各 15 mg，密封于铝坩埚中，以空坩埚为空白对照进行 DSC 分析。设置氮气吹扫速率为 50 mL/min，升温速率为 10 ℃ /min，升温范围为 20 ～ 200 ℃。

各组颗粒和处方组分的 DSC 曲线如图 4 所示。

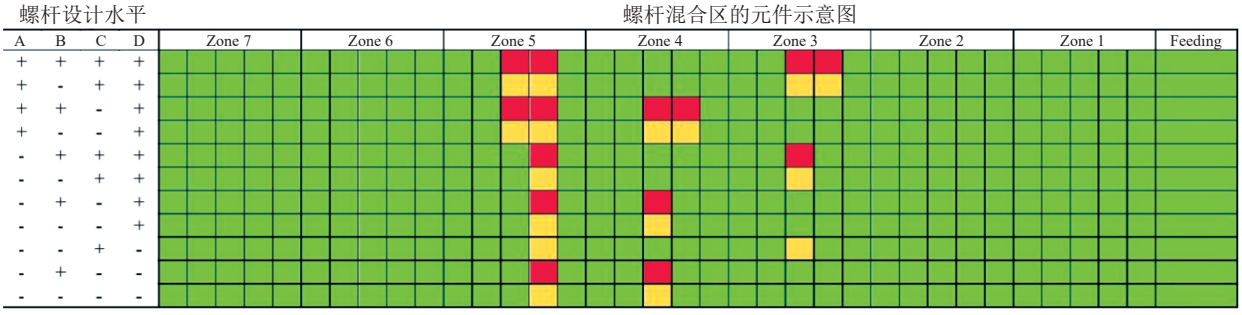


A—0.1%；B—0.5%；C—1%。

●—G'；●—G''；●—|η^*|。

图 2 不同质量分数 HPMC 水溶液的热流变曲线

Fig.2 Thermorheologic Curves of HPMC Aqueous Solutions with Different Mass Fractions



A—各混合区的 KEs 数量，“+”“–”分别表示 11 个和 6 个；B—混合区 SA，“+”“–”分别表示 90° 和 30°；C—int，“+”“–”分别表示 8 个和 3 个；D—挤出温度，“+”“–”分别表示 HT 和 AT；红色—该混合区 SA 为 90°；黄色—该混合区 SA 为 30°；绿色—螺杆中的 CEs。

图 3 螺杆设计的双水平单因素试验设计和各试验组的螺杆设计示意图

Fig.3 2-Level Single Factor Test Design of Screw Designs and Schematic of Screw Design in Each Test Group

各组颗粒、物理混合物和 HPMC 粉末均于 65 ℃附近出现一致的宽吸热峰，对应加热过程中自由水的蒸发[13]。特定的螺杆设计会导致能量输入，如混合区的剪切力、高温腔体的热传导等，可能会对 HPMC 的热力学产生影响。而 DSC 分析结果显示，各组颗粒的吸热曲线中均未观察到 HPMC 的热力学变化，说明 HPMC 在高能量输入的 TSG 工艺中仍能够保持其热力学性质。

2.3.3 TSG 螺杆设计对颗粒性质的影响

颗粒流动性：流动性以流动因子（flow factor，FF）和内摩擦角（angle of internal friction，AIF）表征。采用粉体流动性测试仪，通过环剪试验检测各组颗粒的 FF 和 AIF。设置应力峰值为 4.819 kPa，轴向速度为 1.0 mm/min，扭转速度为 1 r/h。利用 Powder Flow Pro V1.2 软件记录扭矩力和应力，计算 FF 和 AIF。

颗粒密度：取不同组颗粒，分别称定后转移至粉体密度测试仪中，记录初始体积，设置振动高度为 3 mm，振动次数为 3 000 次，进行测试，记录振实体积；重复试验 2 次，计算堆密度（bulk density，BD）、振实密度（tapped density，TD）。

颗粒粒度分布：取不同组颗粒，分别在 0.2 MPa 压力下填充至激光粒度分析仪的料斗中，设置材料折射率为 1.520，吸光度为 0.100，遮光上限为 6.0%，遮光下限为 0.50 %，分别测定 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$。

颗粒形态：取不同组颗粒，分别固定在扫描电镜置物台上，吹扫浮粉，转移至 SEM 中，采用背散射检测器，在真空条件下观察颗粒形态，设置加速电压为 10 kV。

不同螺杆设计条件下制得的颗粒流动性、密度和粒度如表 2 所示。在流动性参数中，AT 组和高 HT 组颗粒的 FF 分别为 0.20 ～ 0.23 和 0.19 ～ 0.22，AIF 分别为 42.4° ～ 45.1° 和 39.0° ～ 43.4°，各组均归类为“易流动（easy flowing）”。这些结果表明，在一定的工艺参数下，不同螺杆设计导致的能量输入差异仅对颗粒流动性产生较小的影响。颗粒密度参数中，AT 组 BD 为 0.414 ～ 0.426 g/cm^3，HT 组为 0.351 ～ 0.406 g/cm^3，而二组的 TD 结果相近，由此可知在较高的挤出温度下制得的 HPMC 颗粒相对疏松，孔隙率和可压缩性更高。此外，在高挤出温度下，不同的螺杆设计导致的能量输入差异对颗粒

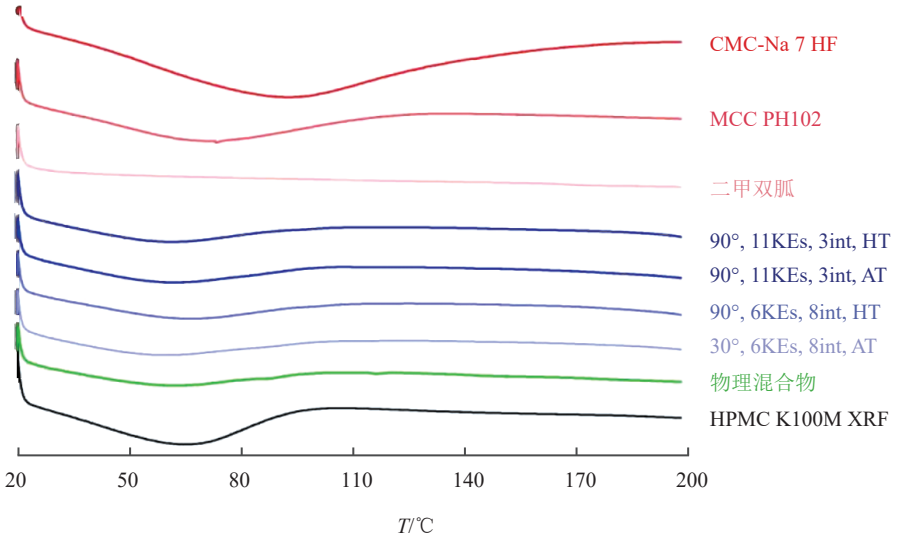


图 4　各组分粉末、物理混合物和不同螺杆设计所得颗粒的 DSC 曲线

Fig.4　DSC Curves of Powder of Different Components, Physical Blends and Granules Produced under Different Screw Design Conditions

质量的影响较小，说明二甲双胍漂浮缓释骨架片处方中的各组分在 TSG 的高温条件下具有较大的操作工艺窗，具有更低的批次 - 连续化工艺变更难度和更高的生产稳定性，适合工艺放大。

不同螺杆设计组所得颗粒的形态如图 5 所示。AT 组呈现为较大的粗颗粒，且在致密表面可以观察到部分嵌入的小型块状物，表明颗粒在成核和生长过程中发生了固结和压实行为。相反，HT 组的颗粒表面粗糙，大量棒状纤维素颗粒互穿，形成丰富的孔隙结构，表明高挤出温度下 HPMC 颗粒未发生水化，以棒状形态参与制粒，并形成了大量孔道。除挤出温度，其他螺杆设计的研究参数未对颗粒形态产生显著影响。

2.3.4 TSG 螺杆设计对片剂漂浮力和表面形态的影响

骨架片的浮力通过带有浮力测试模块的电子天平进行测定。在浮力测试模块中心放置一个装有 0.1 mol/L 盐酸 200 mL 的烧杯，先测量漂浮缓释骨架片的初始质量（记作 W_0），然后将该片投入烧杯中，

表 2 不同螺杆设计条件下制得的 HPMC 中间颗粒的流动性、密度和粒度（*n*=3）

Tab.2 Flowability, Density and Particle Size of HPMC Intermediate Granules Prepared under Different Screw Design Conditions (*n*=3)

螺杆设计参数		流动性		密度		粒径		
挤出温度	另 3 个研究参数	FF	AIF/(°)	BD/(g·cm^{-3})	TD/(g·cm^{-3})	*d*(0.1)/μm	*d*(0.5)/μm	*d*(0.9)/μm
AT	30°，6KEs，3int	0.23±0.01	45.1±1.3	0.417±0.014	0.456±0.011	557.3±15.3	1 200±30.0	2 313.3±62.3
	30°，6KEs，8int	0.20±0.02	42.4±0.8	0.414±0.012	0.467±0.010	613±29.1	1 263.3±23.1	2 370.0±24.6
	90°，6KEs，3int	0.23±0.01	44.5±1.1	0.426±0.005	0.465±0.008	484±23.1	1 143.3±27.3	2 273.3±50.3
HT	30°，6KEs，3int	0.21±0.01	43.4±0.4	0.371±0.014	0.426±0.012	519.3±41.3	1 193.3±83.3	2 306.6±68.1
	30°，6KEs，8int	0.21±0.01	43.4±1.4	0.353±0.009	0.447±0.008	659.3±23.2	1 350.0±26.5	2 453.3±20.8
	90°，6KEs，3int	0.19±0.01	41.2±0.8	0.351±0.010	0.415±0.011	488.7±22.0	1 160.0±21.2	2 276.7±36.9
	30°，11KEs，3int	0.21±0.01	41.1±1.2	0.399±0.007	0.451±0.009	478.3±18.2	1 180.0±55.7	2 306.7±45.1
	30°，11KEs，8int	0.19±0.02	40.1±1.0	0.406±0.014	0.453±0.018	587±21.1	1 236.7±28.7	2 346.7±41.4
	90°，11KEs，3int	0.22±0.01	39.0±0.6	0.396±0.017	0.449±0.015	541±39.0	1 216.7±44.7	2 323.3±56.9

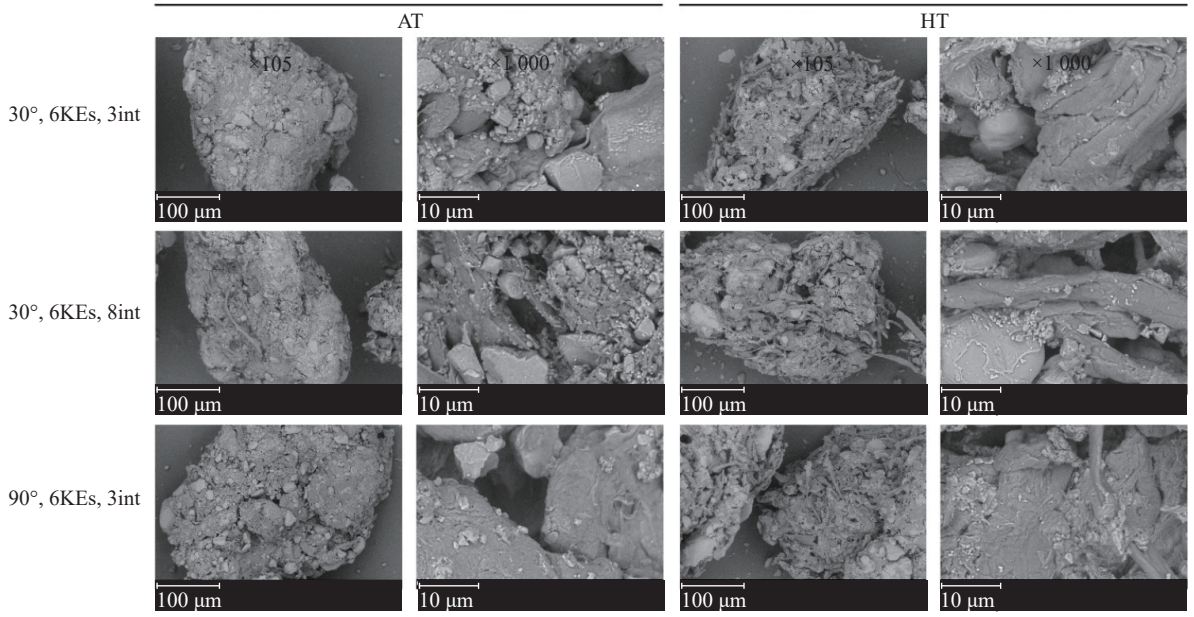


图 5 不同螺杆设计制备的漂浮缓释骨架片中间颗粒的 SEM 照片

Fig.5 SEM Images of the Intermediate Granules of the Floating Extended-release Matrix Tablets Prepared under Various Specific Screw Design Conditions

记录 2.5 h 内漂浮缓释骨架片的质量（记作 W_t），记录间隔为 90 s。起漂时间定义为浮力达到 100% 时（即 W_0=W_t）的时间。

混合区中的 SA 和 KEs 数量代表了粉体在混合区中受到的总剪切强度。一般来说，SA 越大、KEs 数量越多，颗粒在螺杆内的停留时间和混合时间越长[14—15]。如图 6 所示，在相同 KEs 数量和混合区间隔水平下，SA=90° 组的起漂时间显著长于 SA=30° 组，而相同 SA 和混合区间隔水平下，11 个 KEs 组的起漂时间显著长于 6 个 KEs 组。结果表明了更长的停留和混合使得颗粒更为密实，漂浮性能下降。此外，在相同 KEs 数量和 SA 水平下，可以观察到混合区间隙对起漂时间具有正向作用，可能原因在于处方中部分未水化的聚合物（HPMC、MCC 等）的分子链段具有一定弹性，经过混合区剪切后发生了弹性形变，因此在输送区内由于空间增加，具有形变回复的趋势，从而降低颗粒内聚力。高挤出温度表现为更短的起漂时间，各组均在 2.5 h 内完成漂浮，而低挤出温度下由于颗粒过于密实，制得骨架片的起漂时间超过 12 h，不具备漂浮功能（故未列入图 6 中）。

HPMC 漂浮缓释骨架片的表面和截面形态如图 7 所示，相较于 AT 组，HT 组的片芯截面可观察到更多的棒状纤维素结构，片芯的内部和表面具有

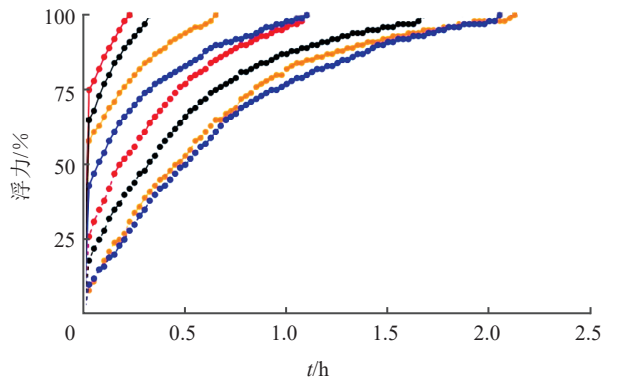


图 6　不同螺杆设计制得的 HPMC 漂浮缓释骨架片的浮力曲线

Fig.6　Buoyancy Curves of HPMC Floating Extended-release Matrix Tablets via TSG Granulation with Different Specific Screw Configurations

更多孔道。综合片剂的孔隙分布和浮力结果可知，HPMC 在不同挤出温度下形成的颗粒形态和孔隙是导致漂浮缓释骨架片是否具有漂浮性能的主要原因。

2.3.5　TSG 螺杆设计对二甲双胍溶出行为的影响

照 ChP 2020 年版四部通则 0931 第一法进行试验，设置转速为 100 r/min，溶出介质为 0.1 mol/L 盐

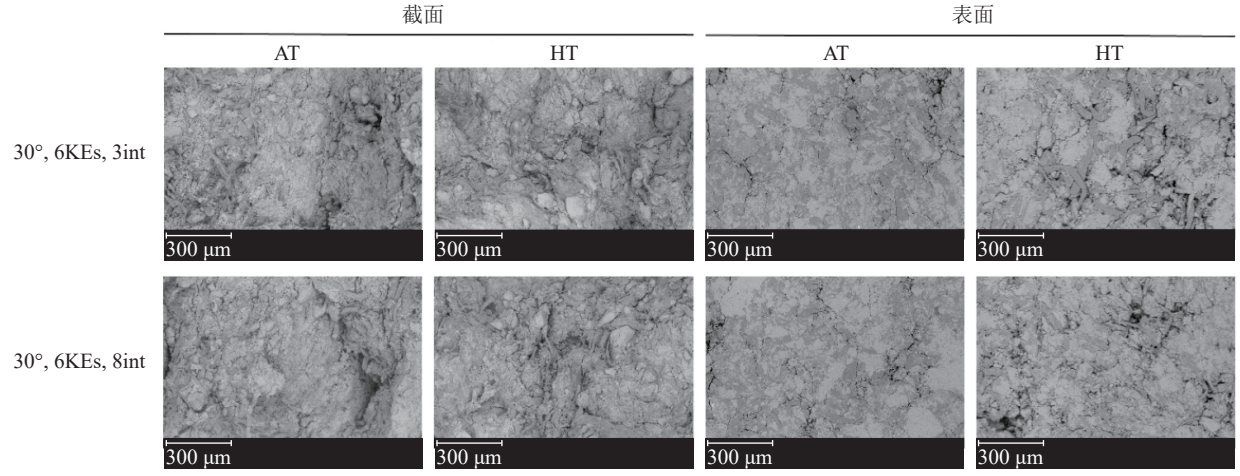
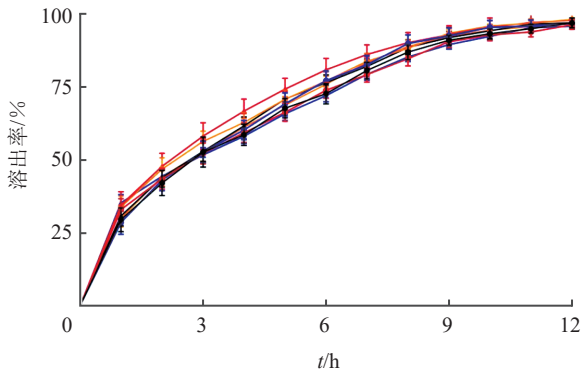


图 7　不同挤出温度下制备的 HPMC 漂浮缓释骨架片片芯的 SEM 照片（×105）

Fig.7　SEM Images of Tablet Cores of the HPMC Floating Extended-release Matrix Tablets Prepared under Different Barrel Temperatures (×105)

酸 900 mL，温度（37.0±0.5）℃，测定 12 h 内漂浮缓释骨架片中二甲双胍的释放量，取样间隔为 1 h。

药物从亲水凝胶骨架片中的溶出机制与其溶解性相关，药物水溶性越高，越趋向于遵从扩散机制释放，溶出速率越快。二甲双胍属于 BCS Ⅲ类药物，水中溶解度达 1.38 mg/mL。如文献[16]报道，亲水凝胶骨架片中二甲双胍的溶出机制为通过凝胶层逐渐从骨架中释放。如图 8 所示，不同螺杆设计制备的 HPMC 骨架片溶出速率相似，与表 2 中不同组别的颗粒性质结果一致。



●—30°，6KEs，3int，HT；▲—30°，12KEs，3int，HT；
●—30°，6KEs，8int，HT；▲—30°，12KEs，8int，HT；
●—90°，6KEs，3int，HT；▲—90°，12KEs，3int，HT；
●—90°，6KEs，8int，HT；▲—90°，12KEs，8int，HT。

图 8 不同螺杆设计制备的 HPMC 漂浮缓释骨架片的二甲双胍溶出曲线（*n*=3）

Fig.8 Dissolution Profiles of Metformin from the HPMC Floating Extended-release Matrix Tablets via TSG Under Specific Screw Configurations (*n*=3)

2.3.6 TSG 螺杆设计对片剂凝胶强度的影响

通过质构仪测定 HPMC 骨架片的距离 - 负荷曲线，于溶出时间达 0.5、1 h 时取出水化的骨架片，拭去表面水分后转移至质构仪中进行测定，采用 TA39 型探头（2 mm 直径），基于探头距离 - 负荷表征凝胶强度，设置行进速率为 0.05 mm/s，触发负荷为 1.0 g。

不同螺杆设计制备的 HPMC 漂浮缓释骨架片在 0.5 和 1 h 的凝胶强度结果如图 9 所示。由 0.5 h 结果可知，螺杆设计（增加混合区 KEs 数量、提高 SA、减小混合区间隔）导致的能量输入增加对于片剂的凝胶强度具有正向作用，主要表现为“缓慢上升”阶段的行进距离短，“快速上升 - 下降”阶段的负荷高。相较于水化 0.5 h 的状态，HPMC 漂浮缓释骨架片水化 1 h 时的凝胶强度曲线呈现更低的断裂负荷峰值和斜率，且可观察到因螺杆设计引起的凝胶强度差异在 1 h 时逐渐减小，可能原因为二甲双胍快速溶解形成了亲水孔道，导致 HPMC 骨架迅速水化，片芯软化程度增加。此外，1 h 时的高挤出温度片剂组呈现更厚的凝胶层和更软的片芯，表明高挤出温度所产生的多孔骨架颗粒水化速率更高。

2.4 TSG 工艺参数的影响

2.4.1 TSG 工艺参数的 Box-Behnken 设计

采用 Box-Behnken 设计考察 TSG 的工艺参数对颗粒性质的影响。以液 / 固比（L/S）、螺杆转速、进料速率为 TSG 工艺的考察参数，考察其对颗粒流动性、密度、粒度分布和形态的影响。各工艺参数设置如表 3 所示，具体试验方案如表 4 所示。工艺参数优化试验中采用的螺杆设计为 30°、11KEs、8int、HT。采用 Minitab Ver.21 软件对数据进行响应面分析。

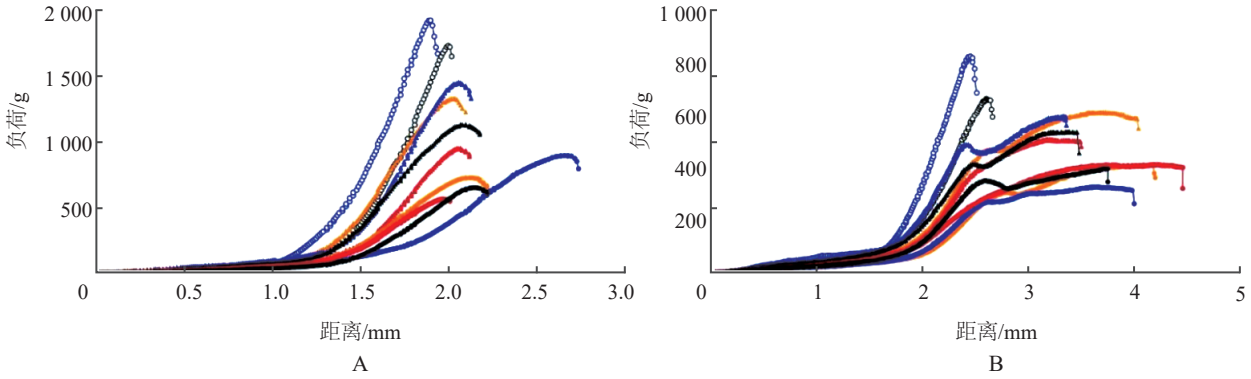
表 3 TSG 工艺参数的设置

Tab.3 Settings of TSG Process Parameters

水平	TSWG 工艺参数		
	L/S	螺杆转速 /（r·min^{-1}）	进料速率 /（g·min^{-1}）
–	0.10	50	2
0	0.20	100	4
+	0.30	150	6

2.4.2 TSG 工艺参数对颗粒性质的影响

工艺参数对中间颗粒 FF 的影响如图 10A、B 所示，FF 与螺杆转速呈正相关，与进料速率呈负相关。这说明双螺杆挤出机腔体中的单位空间填充量高，则制得的 HPMC 中间颗粒密实、黏聚力低，利于颗粒流动。工艺参数对颗粒 AIF 的影响如图 10C、D 所示，螺杆转速和进料速率对于 AIF 呈现协同的正向贡献作用。推测这可能是由于较高的填充和输送效率导致在堆叠状态下的颗粒间作用力较大，使得颗粒的表面粗糙度增加。此外，与进料速率相比，



A—0.5 h；B—1 h。

●—30°，6KEs，3int，HT；○—30°，6KEs，3int，AT；▲—30°，12KEs，3int，HT；●—30°，6KEs，8int，HT；▲—30°，12KEs，8int，HT；●—90°，6KEs，3int，HT；○—90°，6KEs，3int，AT；▲—90°，12KEs，8int，HT；●—90°，6KEs，8int，HT；▲—90°，12KEs，8int，HT。

图 9　不同螺杆设计制备的 HPMC 漂浮缓释骨架片的负荷－距离曲线

Fig.9　Load-distance Curves of HPMC Floating Extended-release Matrix Tablets via TSG under Specific Screw Configurations

表 4　基于 Box-Behnken 设计的工艺参数优化的试验方案

Tab.4　Experimental Scheme of Process Parameter Optimization Based on Box-Behnken Design

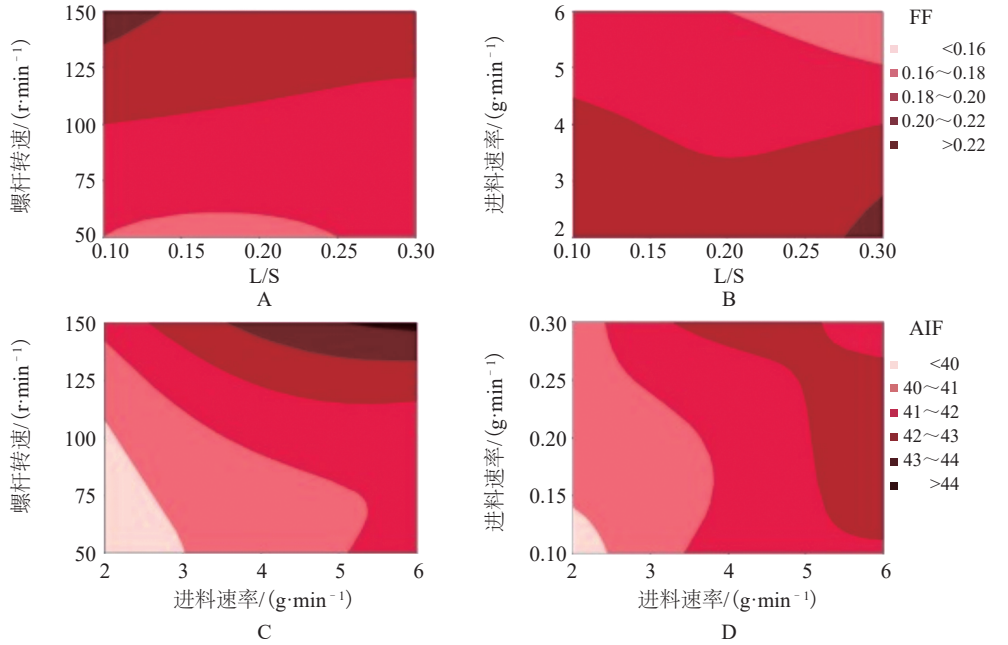
试验编号	L/S	螺杆转速 /(r·min^{-1})	进料速率 /(g·min^{-1})
1	0.10	50	4
2	0.30	50	4
3	0.10	150	4
4	0.30	150	4
5	0.10	100	2
6	0.30	100	2
7	0.10	100	6
8	0.30	100	6
9	0.20	50	2
10	0.20	150	2
11	0.20	50	6
12	0.20	150	6
13	0.20	100	4
14	0.20	100	4
15	0.20	100	4

L/S 对 AIF 的正向作用较低，表明高挤出温度下颗粒的润湿程度和孔隙堵塞状态对颗粒的流动性影响较小。

工艺参数对 HPMC 中间颗粒 BD 的影响如图 11A、B 所示，L/S 对 BD 具有显著的正向作用，表明处方中除 HPMC 以外的组分，如二甲双胍和 CMC-Na，在高 L/S 下仍会被润湿并产生水化和塑性形变，从而会形成具有更多固体桥接的密实颗粒。此外，螺杆转速和进料速率对 HPMC 骨架颗粒 BD 具有反向作用，主要原因是低螺杆转速下粉体在挤出机中的停留时间延长，导致制粒时间延长，而高进料速率下，粉体在混合区的填充度较高，从而会产生更强的内聚力和捏合作用。

工艺参数对 HPMC 中间颗粒压缩率的影响如图 11C、D 所示，在 L/S 低水平（0.10 ～ 0.20）范围内，L/S 对 HPMC 中间颗粒压缩率的影响较显著，螺杆转速和进料速率对其影响较小；在 L/S 高水平（0.20 ～ 0.30）范围内，螺杆转速、进料速率对颗粒压缩率均影响显著，且分别呈现正向贡献和负向贡献。可以推测，在螺杆中粉末尚未充分润湿形成足量液体桥的临界阶段，颗粒密度和压缩率对 L/S 更为敏感；达到充分润湿后，则是粉末填充度和在挤出机中的停留时间具有更显著的影响，因为螺杆的机械剪切力可导致水化聚合物链段（主要是 CMC-Na）在颗粒中的深部渗透，以及挤压形成的过量水分重吸收会使得颗粒内的孔隙进一步闭合。

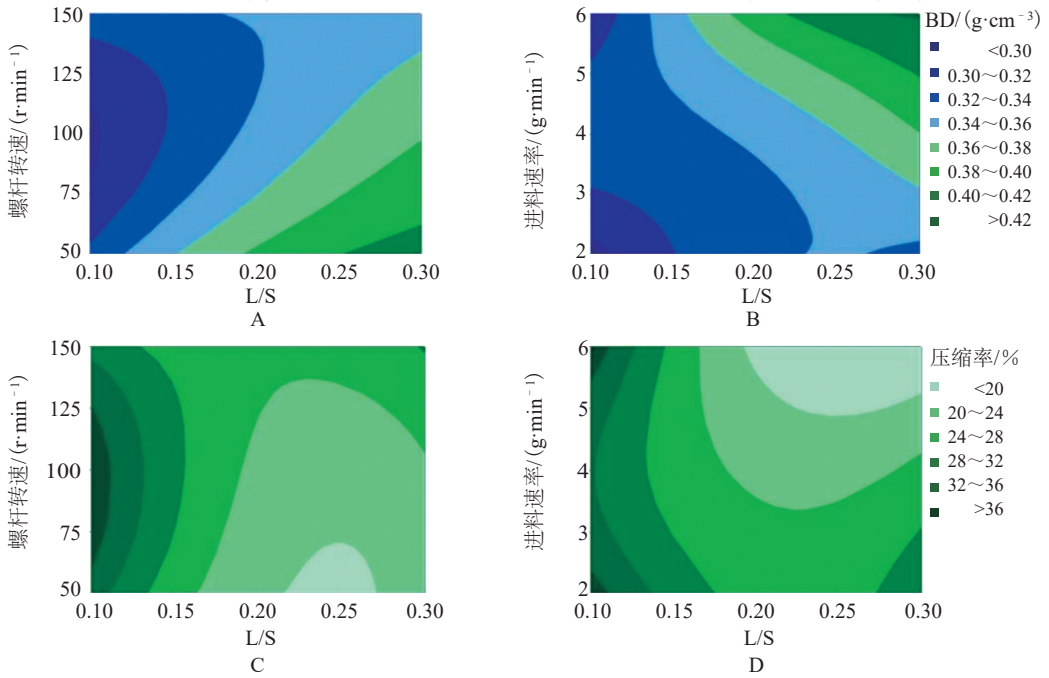
工艺参数对 HPMC 中间颗粒 $d(0.5)$ 的影响如图 12A、B 所示，L/S 和进料速率对颗粒粒度具有正向贡献，螺杆转速对颗粒粒度的影响相对较小，且颗粒粒度在进料速率和 L/S 由中等水平向高水平增加时（进料速率 =4 ～ 6 g/min，L/S=0.20 ～ 0.30 g/min）



A—螺杆转速和 L/S 对 FF 的影响；B—进料速率和 L/S 对 FF 的影响；C—螺杆转速和进料速率对 AIF 的影响；D—L/S 和进料速率对 AIF 的影响。

图 10 HPMC 中间颗粒的等高线图

Fig.10 Contour Plots of the HPMC Intermediate Granules



A—螺杆转速和 L/S 对 BD 的影响；B—进料速率和 L/S 对 BD 的影响；C—螺杆转速和 L/S 对压缩率的影响；D—进料速率 -L/S 对压缩率的影响。

图 11 HPMC 中间颗粒的等高线图

Fig.11 Contour Plots of the HPMC Intermediate Granules

增加显著，最终获得超大颗粒［d(0.5) ≥ 1 600 μm］。

工艺参数对 HPMC 中间颗粒粒度跨度的影响如图 12C、D 所示，螺杆转速仅在 L/S 高水平（0.20 ～ 0.30）范围内对跨度具有正向作用，而在低 L/S 范围内影响较小。进料速率在设定的范围内对于跨度无显著影响。跨度主要受 L/S 负向贡献的影响，说明颗粒生长的均一性主要受粉末润湿程度的影响，润湿程度越高，颗粒粒度越大且粒度越均一；受粉末在螺杆内的填充度和停留时间的影响则较小。

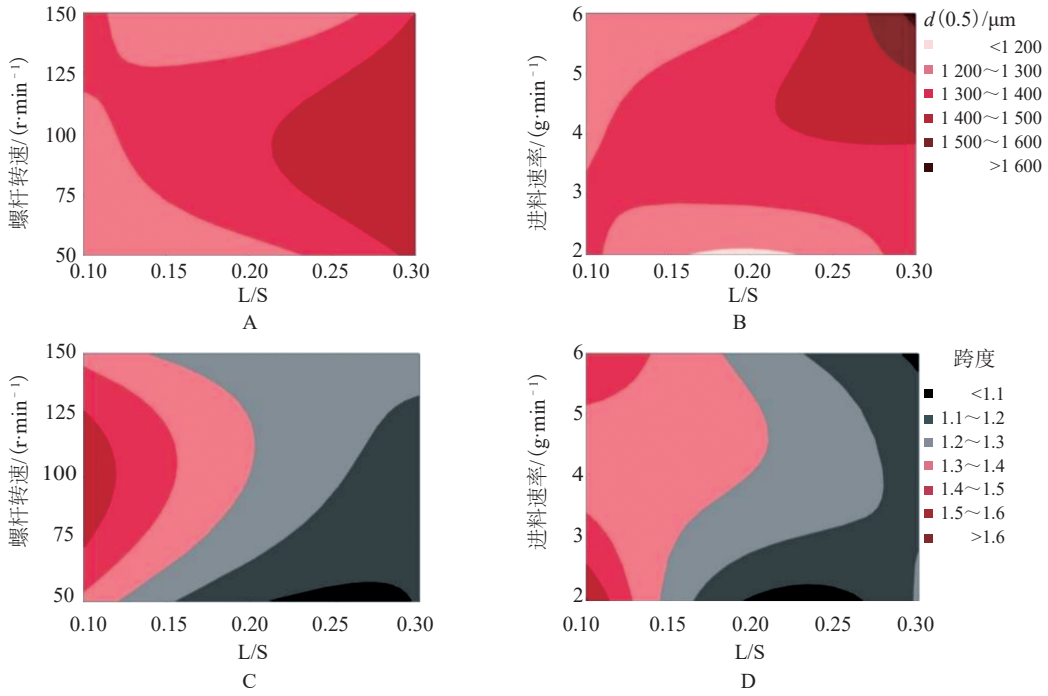
2.4.3　TSG 工艺参数对漂浮缓释骨架片和中间颗粒孔隙分布的影响

利用压汞仪测定 HPMC 中间颗粒和漂浮缓释骨架片的孔隙分布情况。颗粒样品称取约 0.5 g，置压汞仪中，设置测试压力范围为 0.07 ～ 400 MPa；片剂样品则裁剪成 1 cm×1 cm×1 cm 小块，固定在取样板上进行测试。

不同工艺参数制得的 HPMC 中间颗粒和片剂的孔隙分布如图 13 所示。在低 L/S 水平下可观察到孔径（d）约 3 000 nm 的丰富孔隙，而在高 L/S 水平下，孔隙被阻断，孔径峰值由约 3 000 nm 变为约 9 000 nm。当骨架颗粒压制成片剂后，大孔结构（直径 ≥ 100 μm）在压缩力的作用下闭合，而直径约 3 000 nm 的内部孔隙未发生塌陷，与中间颗粒保持了相似的丰度。此外，进料速率对 HPMC 骨架颗粒和骨架片中孔隙结构的形成具有负向贡献，而螺杆转速对孔隙形成具有正向贡献。

2.4.4　TSG 工艺参数对片剂漂浮力的影响

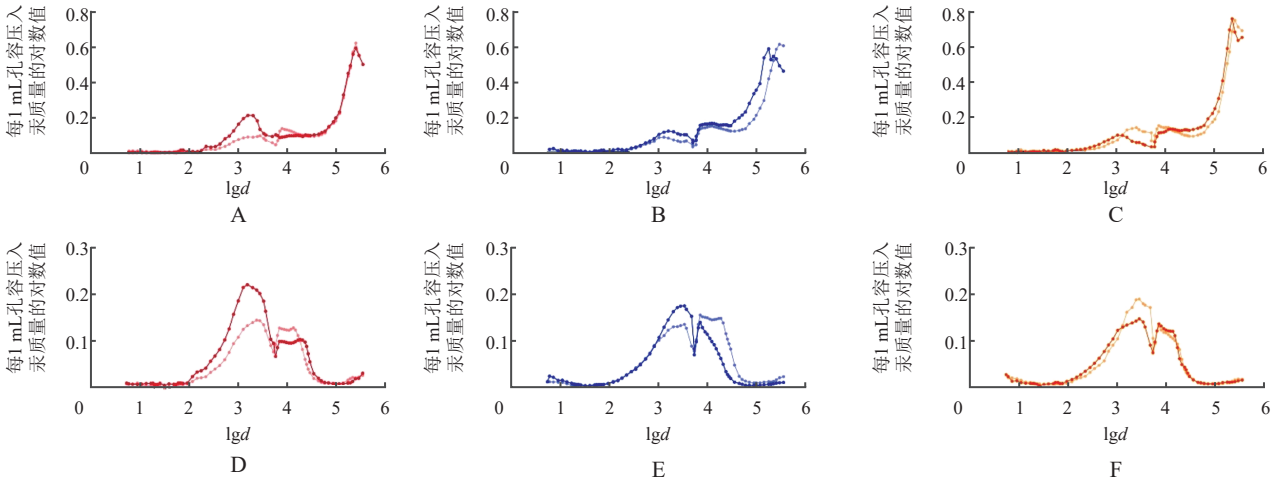
比较工艺参数对 HPMC 骨架片起漂时间的影响，结果如图 14 所示。在 L/S 低水平（0.10 ～ 0.20）范围内，提高螺杆转速后 HPMC 漂浮缓释骨架片的起漂时间呈缩短趋势。与之相反，提高进料速率后起漂时间呈延长趋势。螺杆转速和进料速率是影响粉末在螺杆内停留时间和填充度的关键参数，上述结果说明更低的停留时间和更高的填充度是片剂起漂时间延长的主要原因。在 L/S 高水平（0.20 ～ 0.30）范围内，起漂时间与 L/S 呈正相关，受螺杆转速和



A—螺杆转速 -L/S；B—进料速率 -L/S 和 Span 响应面等线图；C—螺杆转速 -L/S；D—进料速率 -L/S。

图 12　HPMC 骨架颗粒的 d(0.5) 响应面等线图

Fig.12　Response Surface Contour Plots of the d(0.5) of HPMC Matrix Granules



A—L/S 对颗粒的影响；B—进料速率对颗粒的影响；C—螺杆转速对颗粒的影响；D—L/S 对片剂的影响；E—进料速率对片剂的影响；F—螺杆转速对片剂的影响。

浅色表示考察因素处于“+”水平；深色表示考察因素处于“–”水平。

图 13 不同工艺参数制得的 HPMC 中间颗粒（A、B、C）和漂浮缓释骨架片（D、E、F）的孔隙分布

Fig.13 Pore Size Distribution of HPMC Intermediate Granules (A, B, C) and Floating Extend-release Matrix Tablets (D, E, F) Prepared at Different TSG Process Parameter Levels

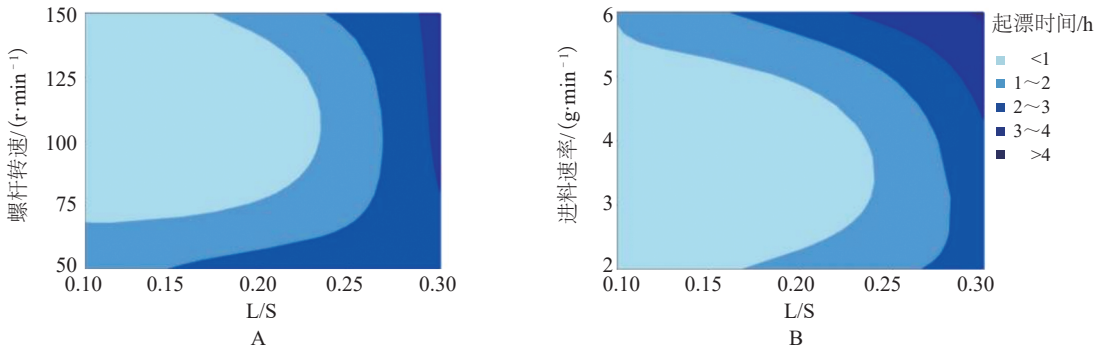
进料速率影响较小。这与压缩率的影响结果相反，可能原因为起漂时间主要受骨架颗粒毛细孔径丰度的影响，高 L/S 引起的过度润湿会造成孔隙闭合，使得骨架片内截留气体量降低，起漂时间延长。

2.4.5 TSG 工艺参数对二甲双胍溶出速率的影响

比较工艺参数对 HPMC 骨架片中二甲双胍累积释放率达到 30%、60%、90% 的溶出时间（$t_{30\%}$、$t_{60\%}$、$t_{90\%}$）的影响，结果如图 15 所示。相较于螺杆转速、进料速率，L/S 对于二甲双胍的溶出速率具有最显著的负向作用，当 L/S 由 0.10 提升至 0.30，骨架片的 $t_{30\%}$ 由 0.5 h 延长至 2 h，$t_{60\%}$ 由 2 h 延长至 6 h，$t_{90\%}$ 由 4 h 延长至 12 h。

2.4.6 TSG 工艺参数对片剂凝胶强度的影响

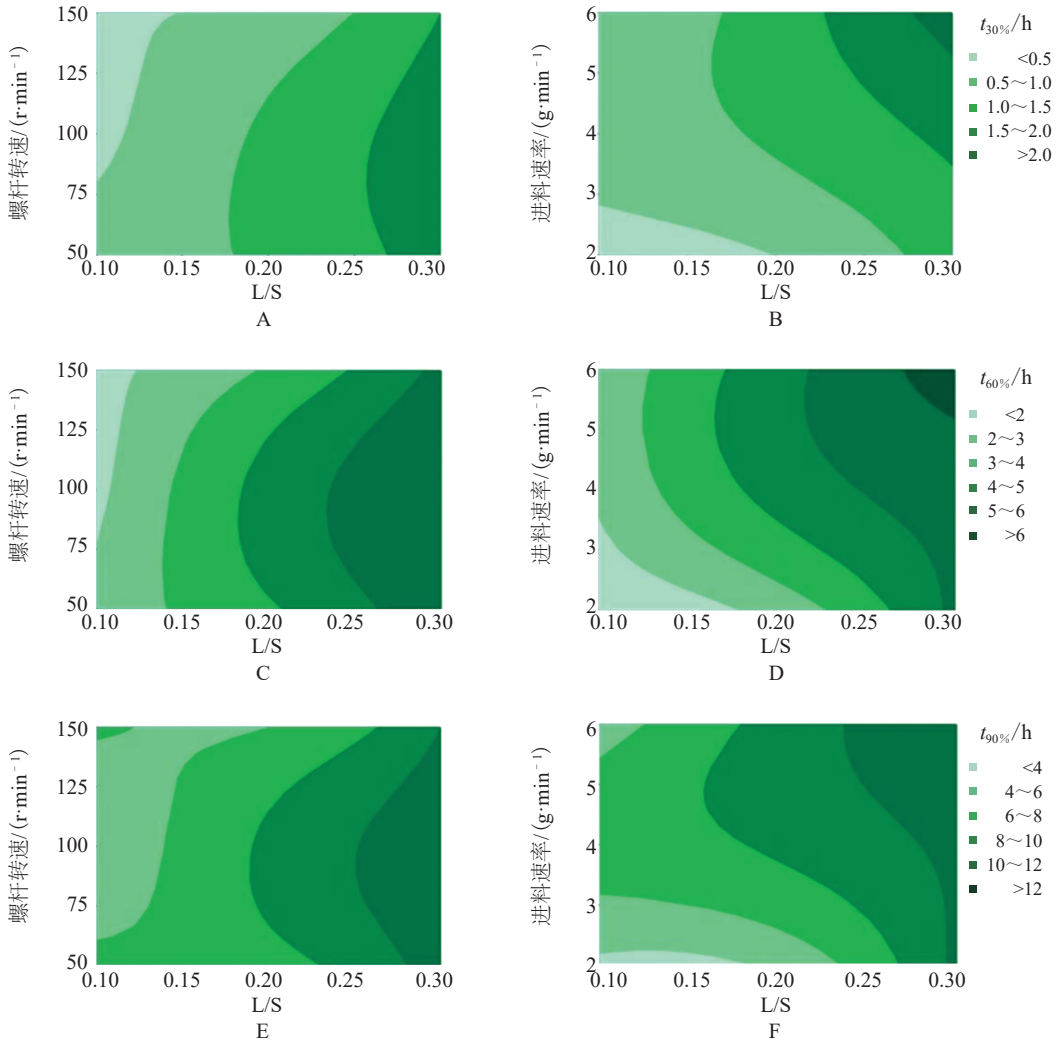
比较工艺参数对 HPMC 骨架片断裂负荷（1 h）的影响，结果如图 16 所示。螺杆转速、进料速率对于 HPMC 骨架片的断裂负荷呈现相反的贡献作用，主要表现为填充度提高、停留时间减少可提高骨架片的断裂负荷。此外，L/S 提高后骨架片断裂负荷呈



A—螺杆转速和 L/S 的影响；B—进料速率和 L/S 的影响。

图 14 HPMC 漂浮缓释骨架片的起漂时间等高线图

Fig.14 Contour Plots of the Initial Floating Time of the HPMC Floating Extend-release Matrix Tablets



A、B—$t_{30\%}$；C、D—$t_{60\%}$；E、F—$t_{90\%}$。

图 15　HPMC 骨架片累积释放时间的等高线图

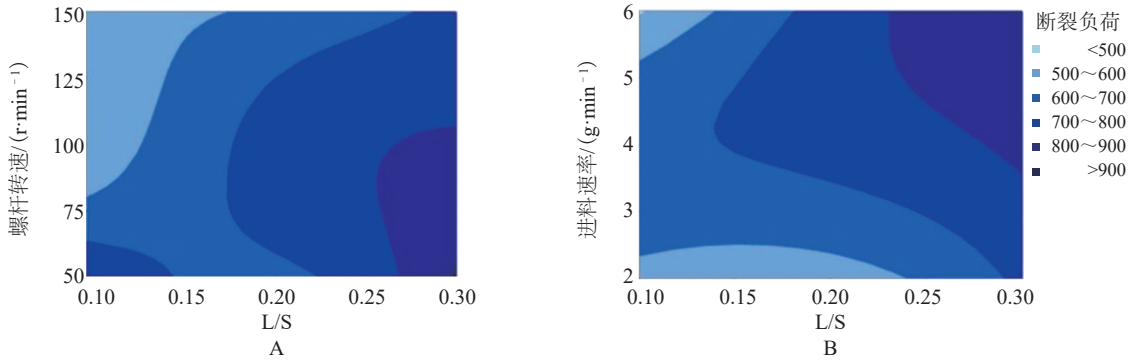
Fig.15　Contour Plots of the Accumulated Release Time

上升趋势，在颗粒性质的响应面分析（图 11）中也可以观察到相似趋势，证明了颗粒密度对于 HPMC 漂浮缓释骨架片凝胶强度的正向贡献。

3　总结与展望

对于以 HPMC 为骨架材料的亲水凝胶骨架片（尤其是漂浮缓释骨架片），传统的批制粒工艺难以实现高分子 HPMC 的内加，需额外增加工艺步骤。本研究以双螺杆制粒的连续化工艺，探究了以 HPMC 制粒内加的方式制备盐酸二甲双胍缓释片颗粒，以达到“一步法”制备亲水凝胶漂浮骨架片颗粒的目的。结果表明，螺杆内的高挤出温度（>80 ℃）可诱导 HPMC 发生可逆相变，使其以疏水性的棒状粉体形态参与制粒，并为颗粒提供丰富的孔隙结构，进一步提高颗粒可压性以及骨架片的漂浮性能。此外，螺杆设计（捏合块数量、捏合块间角度、混合区间隔）和工艺参数（L/S、螺杆转速、进料速率）被证明可影响螺杆对粉末的能量输入效率，并最终影响 HPMC 中间颗粒性质以及漂浮缓释骨架片漂浮和缓释性能的重要因素。

在仿制药国家集中采购已常态化的大背景下，“成本”已成为医药企业间竞争的核心之一。如何提高仿制药的生产效率以降低成本已成为大家所关



A—螺杆转速 -L/S；B—进料速率 -L/S。

图 16 HPMC 骨架片的断裂负荷等高线图

Fig.16 Contour Plots of the Breaking Load of HPMC Matrix Tablets

注的问题。连续化生产由于能有效提高产能、降低生产成本，已成为制药行业热议的话题。由于巨大的市场容量以及激烈的市场竞争，除了二甲双胍缓释片，二甲双胍片、阿托伐他汀钙片、缬沙坦片、氨氯地平片等均适合连续化生产。此外，双螺杆制粒是较适合固体制剂连续化生产的制粒工艺。因此，本研究探究了二甲双胍骨架片的双螺杆制粒工艺，并且与传统的高剪切制粒批次化工艺相比，将 HPMC 内加进行制粒，优化了工艺过程，更适合连续化生产。目前已上市的 HPMC 骨架片中，如格列奇特缓释片、非洛地平缓释片、富马酸喹硫平缓释片、文拉法辛缓释片等，均存在 HPMC 内加制粒后压片困难的情况。基于本研究结果，可尝试采用 HPMC 内加的“一步法”TSG 制粒，从而更好地实现这些片剂产品的连续化生产。

参考文献：

[1] CEREA M, MARONI A, PALUGAN L, *et al*. Oral hydrophilic matrices having non uniform drug distribution for zero-order release: a literature review [J]. *J Control Release*, 2020, **325**(2020): 72-83.

[2] TRIGGLE C R, MOHAMMED I, BSHESH K, *et al*. Metformin: is it a drug for all reasons and diseases? [J]. *Metabolism*, 2022, **133**: 155223.

[3] SINGH B N, KIM K H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention [J]. *J Control Release*, 2000, **63**(3): 235-259.

[4] FDA. Labeling for GLUCOPHAGE® XR (metformin hydrochloride) extended-release tablet [EB/OL]. [2024-05-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020357s034,021202s018lbl.pdf.

[5] VANHOORNE V, JANSSENS L, VERCRUYSSE J, *et al*. Continuous twin screw granulation of controlled release formulations with various HPMC grades [J]. *Int J Pharm*, 2016, **511**(2): 1048-1057.

[6] BANDARI S, NYAVANANDI D, KALLAKUNTA V R, *et al*. Continuous twin screw granulation – an advanced alternative granulation technology for use in the pharmaceutical industry [J]. *Int J Pharm*, 2020, **580**: 119215.

[7] U. S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: Q13 continuous manufacturing of drug substances and drug products [EB/OL]. [2024-05-01]. https://www.fda.gov/media/165775/download.

[8] PEETERS M, BARRERA JIMÉNEZ A A, MATSUNAMI K, *et al*. Analysis of the effect of formulation properties and process parameters on granule formation in twin-screw wet granulation [J]. *Int J Pharm*, 2024, **650**: 123671.

[9] VIRIDÉN A, LARSSON A, WITTGREN B. The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 2010, **389**(1/2): 147-156.

[10] FAIRCLOUGH J P A, YU H, KELLY O, *et al*. Interplay between gelation and phase separation in aqueous solutions of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose [J].

（下转第 377 页）

本研究建立的12批化滞柔肝颗粒HPLC-DAD指纹图谱，相似度≥0.97，说明化滞柔肝颗粒质量稳定，化学成分的定性分析可行。指认的6种化学成分均来自组方配伍中的君药和臣药，由此说明Q-Marker预测分析可行。

参考文献：

[1] 于 洋, 钱丽旗, 侯 鹏, 等. 化滞柔肝颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, **23**(21): 2302-2304.

[2] 张铁军, 白 钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, **49**(1): 1-13.

[3] 马小红, 沈少林, 韩凤梅, 等. 大黄蒽醌类化合物电喷雾质谱研究 [J]. 湖北大学学报 (自然科学版), 2006, (4): 403-406.

[4] 骆 宜. 决明子化学成分分离制备及对照提取物研究 [D]. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2022.

[5] 刘珊珊, 郭 杰, 李宗艾, 等. 泽泻化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, **45**(7): 1578-1595.

[6] 李 艳, 王 省, 张 瑞. 瓜蒌薤白白酒汤的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, **34**(5): 707-712.

[7] 钟询龙, 王若伦, 段 炼, 等. 基于UPLC/Q-TOF-MS技术分析女贞子与墨旱莲配伍协同增效的物质基础 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, **37**(19): 1887-1891.

[8] 肖垚垚, 朱 菁, 刘心雨, 等. 芍药甘草汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, **53**(24): 7960-7969.

[9] 黄丽平, 许远航, 邓敏贞, 等. 茵陈的化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, **33**(4): 676-690.

[10] 董玉洁, 蒋沅岐, 刘 毅, 等. 决明子的化学成分、药理作用及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, **52**(9): 2719-2732.

[11] 杨 洋, 韦 杏. HPLC一测多评法测定菊明降压丸中的7种成分 [J]. 华西药学杂志, 2021, **36**(4): 439-443.

[12] 毕映燕, 李季文, 徐志伟, 等. HPLC法同时测定舒肝利胆丸中5种成分的含量 [J]. 中成药, 2024, **46**(2): 549-551.

(上接第359页)

Langmuir, 2012, **28**(28): 10551-10557.

[11] SEEM T C, ROWSON N A, INGRAM A, *et al*. Twin screw granulation — a literature review [J]. *Powder Technol*, 2015, **276**: 89-102.

[12] ZIDAN A, KOTAMARTHY 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.

[13] LIU Y, THOMPSON M R, O'DONNELL K P, *et al*. Effect of temperature on the wetting behavior of hydroxypropyl methylcel- lulose in a twin-screw granulator [J]. *Powder Technol*, 2016, **302**: 63-74.

[14] ISMAIL H Y, SINGH M, DARWISH S, *et al*. Developing ANN-Kriging hybrid model based on process parameters for prediction of mean residence time distribution in twin-screw wet granulation [J]. *Powder Technol*, 2019, **343**: 568-577.

[15] KOTAMARTHY L, RAMACHANDRAN R. Mechanistic understanding of the effects of process and design parameters on the mixing dynamics in continuous twin-screw granulation [J]. *Powder Technol*, 2021, **390**: 73-85.

[16] HE W, Li Y J, ZHANG R, *et al*. Gastro-floating bilayer tablets for the sustained release of metformin and immediate release of pioglitazone: preparation and *in vitro*/*in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2014, **476**(1/2): 223-231.