辅料对党参流化床制粒塌床现象的影响及工艺优化

付　赛[1]，罗玉婷[2]，陈　婷[1]，李文文[1]，曹　程[1]*

（1. 中国中医科学院西苑医院苏州医院，苏州市中医医院，江苏苏州 215009；2. 宁夏医科大学药学院，宁夏银川 750004）

摘要：为改善党参水提液流化床制粒过程中的塌床问题，该研究考察了糊精、麦芽糊精及 HPMC 的抗塌床效果，并优化了制粒工艺参数。通过测定含不同辅料的党参水提液的动态表面张力，以及颗粒的玻璃化转变温度（T_g）、表面元素组成，探究辅料抗塌床效果差异的机制。结果显示，糊精和麦芽糊精主要通过提高 T_g、增强物料抗黏结能力，防止塌床；HPMC 则通过显著降低动态表面张力并优先富集于液滴表面形成屏障来防止塌床，抗塌床效果更优。采用 Box-Behnken 试验设计优化进风温度、供液速度和雾化压力，建立了颗粒产率、豪斯纳比和跨度的数学模型，并构建了稳健的设计空间，确定上述工艺参数范围，以保证制粒过程稳定性和颗粒质量均一性，为党参制剂的工业化生产提供理论依据。

关键词：党参；流化床制粒；塌床；HPMC；机制；动态表面张力；设计空间

中图分类号：R944.9；R283.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)03-0316-08

引用：付　赛, 罗玉婷, 陈　婷, 等. 辅料对党参流化床制粒塌床现象的影响及工艺优化[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(3): 316-323. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.03.008

Effects of Excipients on Bed Collapse Phenomenon during Fluidized Bed Granulation of *Codonopsis Radix* and Process Optimization

FU Sai[1], LUO Yuting[2], CHEN Ting[1], LI Wenwen[1], CAO Cheng[1]*

(*1. Suzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Suzhou Hospital, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Suzhou 215009; 2. College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004*)

ABSTRACT: This study investigated the bed collapse issue during the fluidized bed granulation of *Codonopsis Radix* aqueous extract and evaluated the anti-collapse effects of dextrin, maltodextrin, and HPMC to optimize the granulation process parameters. The dynamic surface tension of the systems containing different excipients in the aqueous extract of *Codonopsis Radix*, glass transition temperature (T_g) and surface elemental composition of the prepared particles were measured to investigate their differences in anti-collapse mechanisms. The results indicated that dextrin and maltodextrin primarily prevented bed collapse by increasing T_g, thereby enhancing the material's resistance to sticking. In contrast, HPMC exhibited superior anti-collapse performance by significantly reducing the dynamic surface tension and preferentially accumulating on the droplet surface to form a protective barrier. A Box-Behnken design was employed to optimize the inlet air temperature, liquid feed rate, and atomization pressure. The mathematical models were established for particle yield, Hausner ratio, and span. A robust design space was created to determine the optimal range of above process parameters, ensuring the stability of the granulation process and the consistent quality of the particles. This research provides a theoretical basis for the industrial production of *Codonopsis Radix* formulations.

Key Words: *Codonopsis Radix*; fluidized bed granulation; bed collapse; HPMC; mechanism; dynamic surface tension; design space

流化床制粒（fluidized bed granulation，FBG）技术集混合、制粒和干燥等多个操作单元于一体，所得颗粒具有粒度分布均匀、球形度高、流动性好和溶出率高的特点，在制药行业中应用广泛[1]。但其在中药制剂领域的应用仍面临诸多挑战，其中塌床问题尤为突出。塌床是指在制粒过程中，流化床内的物料失去流化状态，形成大的团聚体或黏附于仪器壁上，进而造成流化失败、生产中断。这一难题严重制约了 FBG 在中药制剂产业化中的应用[2]。研究[3-4]证实，含有大量小分子糖类和小分子有机酸类的中药（如党参、山茱萸、山楂等），在制粒过程中会表现出高黏性和强吸湿性，当物料黏度超过一定阈值时，粒子间的黏附力会大于流化气流提供的曳力，进而致使粒子聚并、结块，最终引发塌床。

党参（*Codonopsis Radix*）为桔梗科植物党参、素花党参或川党参的干燥根，具有补中益气、健脾益肺、养血生津之功效，在传统中药方剂中应用广泛，也被开发成多种现代制剂和保健食品，应用前景广阔[5]。党参的药用价值显著，但因富含小分子糖及有机酸成分，制粒过程中易发生塌床，导致生产效率降低、产品收率下降。如何有效解决党参水提液在 FBG 过程中的塌床问题，是党参相关制剂产业化过程中亟待攻克的关键技术难题。

为系统性地解决党参水提液（aqueous extract of *Codonopsis Radix*，ECR）在 FBG 过程中的塌床问题，本研究系统比较了糊精（dextrin，DE）、麦芽糊精（maltodextrin，MD）和 HPMC 时在党参制粒过程中的抗塌床效果，并采用 Box-Behnken 设计 - 响应面法结合多变量分析优化了 FBG 的工艺参数，通过构建稳健的设计空间，确保制粒过程的稳定性和颗粒质量的一致性，以期为党参水提液 FBG 工艺的优化提供理论依据与数据支撑。

收稿日期：2025-12-10

基金项目：苏州市医学重点学科——中药药剂学（SZXK202516）、苏州市应用基础研究青年项目（SYW2025146）、江苏省药学会——“药”研新声药学科研项目（202495017）、苏州市应用基础研究青年项目（SYW2025143）

作者简介：付　赛，主管中药师，从事中药新药研发与作用机制研究。

通信作者：曹　程，主管中药师，从事中药复方功效物质与作用机制研究。

1　仪器与试药

WBF-2G 型流化床制粒机（重庆英格造粒包衣技术有限公司）；BT-311 型振实密度测试仪（丹东百特仪器有限公司）；1 号、5 号、9 号药典筛（绍兴市上虞区宇鼎标准筛具厂，孔径分别为 2 000、180、75 μm）；Q2000 型 DSC 仪（美国 TA 公司）；BP100 型气泡压力张力仪［克吕士科学仪器（上海）有限公司］；ZNS-300 型振动筛（北京长安科学仪器有限公司）；7850 型 ICP-MS 仪（美国 Agilent 公司）；K-Alpha 型 X 射线光电子能谱（X-ray photoelectron spectroscopy，XPS）仪（美国 Thermo Scientific 公司）；LGJ-10E 型冷冻干燥机［四环福瑞科仪科技发展（北京）有限公司］。

党参饮片（北京仟草中药饮片有限公司，批号 240404008）；HPMC（上海麦克林生化科技股份有限公司，相对分子质量 86 000，2% 黏度 6 mPa·s，批号 C15723651）；MD［罗盖特生物营养品（武汉）有限公司，葡萄糖当量为 19］；糊精（辽宁东源药业有限公司）。

2　方法与结果

2.1　ECR 的制备

取党参饮片适量，加水煎煮 2 次，每次 1 h（第一次加 10 倍量水，浸泡 30 min；第二次加 8 倍量水）。水提液经 9 号筛过滤，滤液合并后减压浓缩，制成密度为 1.18 g/cm^3（50 ℃）的清膏，备用。

2.2　党参颗粒的制备

本研究将系统比较 HPMC、DE 和 MD 的抗塌床效果。取质量分数（相对于干膏量）为 2%、4%、8%、10% 的 HPMC，以及 5%、10%、15%、20% 的 DE 或 MD，分别加至 ECR 中，于 45 ℃搅拌 12 h，充分混匀，所得药液备用。

称取 MD 80 g 加入流化床中，预热至 45 ℃，在进风温度 75 ℃、雾化压力 0.15 MPa、供液速度 1.5 r/min、初始风量 65 m^3/h 的条件下，喷入上述药液约 260 g（相当于干膏量 100 g）。为保证物料处于良好的流化状态，并维持床层热交换平衡，在喷液过程中，每增加 50 g 药液，将风量上调 5 m^3/h，以降低进风量对试验的影响。收集颗粒，进行后续质量评价。

2.3　不同辅料的抗塌床效果评价

通过颗粒产率表征不同辅料的抗塌床效果；同时，采用动态表面张力（dynamic surface tension，

DST）、玻璃化转变温度（glass transition temperature，T_g）及颗粒表面元素组成分析探究辅料的作用机制。

2.3.1　DST 测定

本研究采用最大泡压法测定各药液的 DST 值。取药液 25 mL 于测试杯中，在毛细管直径 0.217 mm、检测速度 15 mm/min、浸没深度 8 mm、搅拌速度 200 r/min、检测范围 10 ～ 2 000 ms 的条件下试验。

结果（图 1A）显示，不含辅料的 ECR 在 100 ms 时的 DST 值为（68.92±0.21）mN/m，随着 HPMC 添加量的增加，ECR 的 DST 值显著降低。当 HPMC 的添加量从 2％增加到 10％时，100 ms 时的 DST 值从（61.46±0.18）mN/m 下降至（49.31±0.14）mN/m。而 DE 和 MD 对 ECR 的 DST 影响甚微（图 1B、C），即使添加量高达 20％，MD 仅使 100 ms 时的 DST 值降至（62.37±0.24）mN/m，DE 则仅降至（66.96±0.53）mN/m。由此可知，HPMC 能显著降低药液的 DST，当添加量达 10％时，颗粒产率增长至（90.24±0.81）％。这主要因为 HPMC 通过降低药液的 DST，有效改善了液滴的分散性，减小液滴的聚并趋势，进而有效抑制了因液滴过大或聚并导致的颗粒过度粘连和塌床。

2.3.2　T_g 测定

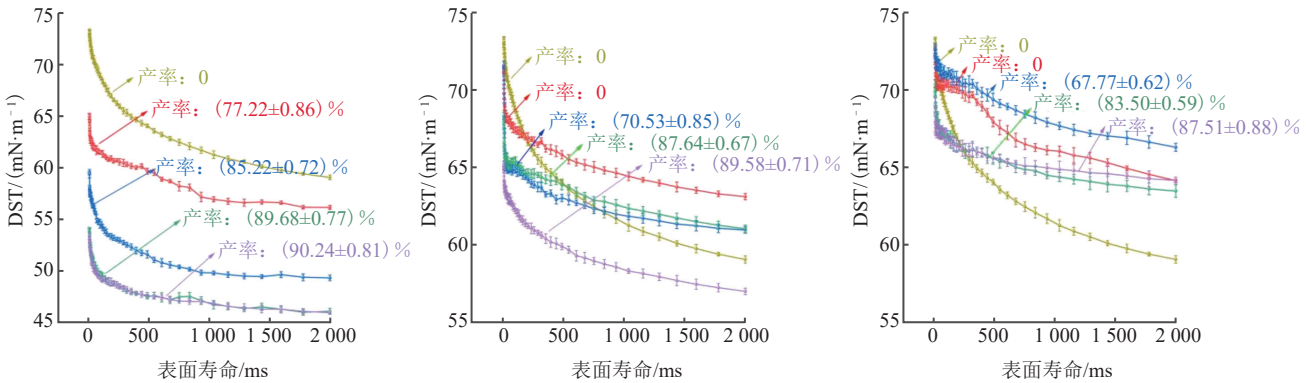
T_g 主要影响颗粒表面黏性区域的性质和颗粒的粒径。当操作温度高于 T_g 时，物料会从玻璃态转化为橡胶态，此时表面黏性急剧增加，极易导致颗粒聚集和塌床。取“**2.2**”项下所得的不同颗粒；另取在 －60 ℃、真空度≤ 5 Pa 条件下冷冻干燥 36 h 所得的 ECR 冻干颗粒，采用 DSC 法分别测定 T_g 值。DSC 测定条件：载气 高纯 N_2，流量 50 mL/min；升温速率 10 ℃ /min，扫描范围 －40 ～ 200 ℃ [6]。

测定结果（图 2）显示，ECR 冻干颗粒的 T_g 值为（13.66±0.57）℃，添加 DE 和 MD 后，体系的 T_g 值显著提高。当 MD 和 DE 的添加量达到 20％时，T_g 值分别升至（60.84±0.44）和（56.51±0.49）℃，而 HPMC 对 T_g 值的影响较小，即使添加量达到 10％，T_g 值仅升至（32.66±0.62）℃。这表明 DE 和 MD 能使物料在较高操作温度下保持较低的黏性，从而增强颗粒的抗黏附能力。这是二者发挥抗塌床作用的主要机制。

2.3.3　表面元素组成分析

为验证辅料在颗粒表面的富集现象，本研究采用 XPS 技术分析喷雾干燥颗粒的表面元素组成。将不同颗粒在 8 MPa 的压力下压制成薄片后测定。检测条件：激发光源 单色化 Al K_α X 射线，光斑直径为 400 μm；全谱扫描通能 150 eV，步长 1 eV；窄谱扫描通能 50 eV，步长 0.1 eV。

采用 ICP-MS 法测定颗粒本体 K 元素的绝对浓度。



A—ECR+HPMC；B—ECR+MD；C—ECR+DE。

●—不含辅料；●—含 2% HPMC 或 5% MD（或 DE）；●—含 4% HPMC 或 10% MD（或 DE）；●—含 8% HPMC 或 15% MD（或 DE）；●—含 10% HPMC 或 20% MD（或 DE）。

图 1　添加不同含量、不同辅料的 ECR 体系的 DST 值（n=3）

Fig.1　DST Values for ECR Systems with Varying Contents and Different Excipients（n=3）

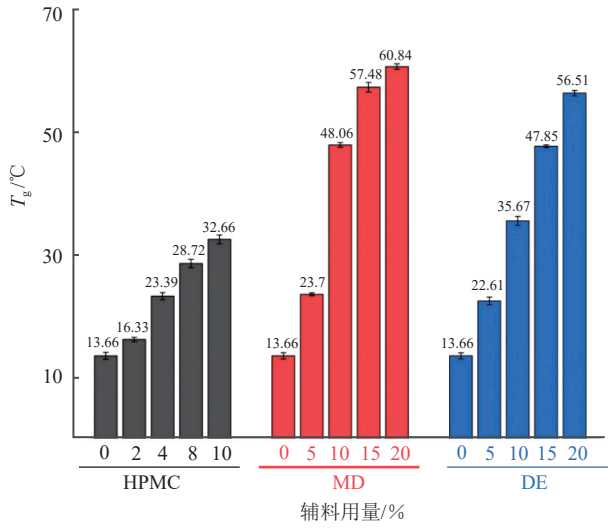


图 2 添加不同含量、不同辅料的 ECR 体系的 T_g 值（n=3）

Fig.2 T_g Values for ECR Systems with Varying Contents and Different Excipients (n=3)

测定条件：射频功率 1 550 W；雾化气流量 1.0 L/min；辅助气流量 0.5 L/min；蠕动泵转速 6 r/min；雾化室温度 2 ℃；采样深度 8 mm。

结果（表 1）显示，纯 HPMC 颗粒表面的 C 元素含量高于纯 ECR 颗粒，含 HPMC 的颗粒表面 C 元素含量均高于纯 ECR 颗粒；而纯 HPMC 颗粒中的 O 元素含量低于纯 ECR 颗粒，随着 HPMC 含量增大，颗粒表面 O 元素的含量相应升高。值得注意的是，纯 ECR 颗粒表面含 K 元素，而纯 HPMC 颗粒表面不含 K 元素。当 HPMC 添加量达 8%时，XPS 法已检测不到颗粒表面 K 元素的信号，而 ICP-MS 法测定结果显示，颗粒本体 K 元素的绝对含量并未因 HPMC 的添加而减少。上述结果表明，在液滴雾化阶段，HPMC 分子优先迁移至颗粒表面，通过增大覆盖程度而降低小分子糖类和有机酸类在颗粒表面的分布比例，从而起到隔离和抗黏附的屏障作用。这种表面富集效应，再结合 HPMC 能显著降低药液 DST 的特性，是 HPMC 发挥高效抗塌床作用的主要机制[4]。相比之下，MD 和 DE 的添加对颗粒表面元素（C、O、K）的组成未产生规律性改变，且未呈现表面富集现象，提示二者抗塌床作用机制与 HPMC 不同。

2.4 FGB 工艺参数优化

2.4.1 Box-Behnken 试验设计

为综合评价工艺参数对颗粒质量属性的影响，结合“**2.3**”项下辅料筛选结果（ECR 添加 10% HPMC 时的抗塌床效果较好，后续选用）按“**2.2**”项下方法制粒，并通过 Box-Behnken 试验优化 FBG 工艺参数。根据前期研究结果，确定 FBG 过程中的进风温度（*A*）、供液速度（*B*）和雾化压力（*C*）是影响颗粒质量属性的 3 个关键工艺参数，各参数均设置高、中、低 3 个水平（表 2），以产率（Y）、豪斯纳比（HR）、跨度（S）为响应变量，采用 Design-Expert 13 软件进行试验设计，共生成 15 组试验。

Y 检测方法：根据 ChP 2025 年版的要求，采用双筛分法筛取位于 1 号筛和 5 号筛之间的颗粒为合格颗粒。计算合格颗粒的质量占比 *Y*。

HR 检测方法：通过振实密度仪测定颗粒的松密度和堆密度，再计算 HR。

S 检测方法：采用振动筛测定颗粒粒径 [d(0.9)、

表 1 颗粒的表面元素组成和比例及本体 K 元素含量（$\bar{x}$±SD，n=3）

Tab.1 Surface Elemental Composition and Proportions of the Particles, and Overall Potassium Content ($\bar{x}$±SD, n=3)

颗粒类别	表面 C 元素含量 /%	表面 O 元素含量 /%	表面 K 元素含量 /%	本体 K 元素含量 /(g·100g^{-1})
纯 ECR	58.06±0.64	39.74±0.34	0.75±0.03	0.642 7±0.001 3
纯 HPMC	67.65±0.44	31.59±0.57	0	0
ECR+2% HPMC	63.44±0.48	33.65±0.41	0.24±0.02	0.646 8±0.002 1
ECR+4% HPMC	62.61±0.58	35.44±0.19	0.16±0.01	0.642 0±0.000 6
ECR+8% HPMC	60.72±0.47	36.79±0.53	0	0.645 8±0.000 1
ECR+10% HPMC	63.93±0.62	36.75±0.61	0	0.631 3±0.000 7
纯 MD	56.42±0.22	43.85±0.37	0	0
纯 DE	61.42±0.36	40.64±0.42	0	0
ECR+20% MD	58.87±0.50	40.63±0.25	0.42±0.01	0.636 9±0.001 9
ECR+20% DE	58.64±0.32	39.07±0.40	0.56±0.01	0.648 6±0.001 1

$d(0.5)$ 和 $d(0.1)$]，计算跨度。

具体试验设计和结果如表 3 所示。对数据进行多元回归分析，建立响应变量与工艺参数之间的二次多项式数学模型，通过方差分析检验模型的显著性。利用响应面图分析各工艺参数及其交互作用对响应变量的影响规律，进而确定优化工艺参数组合。

表 2　Box-Behnken 试验设计的因素水平表

Tab.2　Factors and Levels of Box-Behnken Design

因素	水平		
	－1	0	1
A/℃	70	85	100
B/(r·min^{-1})	1.5	2.1	2.7
C/MPa	0.100	0.175	0.250

表 3　Box-Behnken 试验设计表与结果

Tab.3　Scheme and Results of the Box-Behnken Design

序号	*A*/℃	*B*/(r·min^{-1})	*C*/MPa	Y/%	HR	S
1	100	2.7	0.175	66.21	1.377 9	1.764 7
2	85	2.7	0.100	77.46	1.305 3	1.250 0
3	85	2.1	0.175	83.25	1.240 7	1.455 4
4	70	2.1	0.250	78.83	1.167 4	1.570 0
5	100	2.1	0.250	74.53	1.358 5	1.864 1
6	85	2.7	0.250	73.96	1.372 3	1.819 5
7	100	1.5	0.175	86.67	1.390 4	1.431 8
8	70	1.5	0.175	89.56	1.181 8	1.344 2
9	100	2.1	0.100	80.25	1.337 6	1.296 4
10	85	2.1	0.175	82.21	1.221 2	1.425 8
11	70	2.1	0.100	79.32	1.108 0	1.154 3
12	85	1.5	0.100	94.23	1.280 3	1.195 0
13	85	1.5	0.250	90.05	1.288 3	1.705 1
14	85	2.1	0.175	84.66	1.274 0	1.498 6
15	70	2.7	0.175	70.69	1.300 1	1.400 9

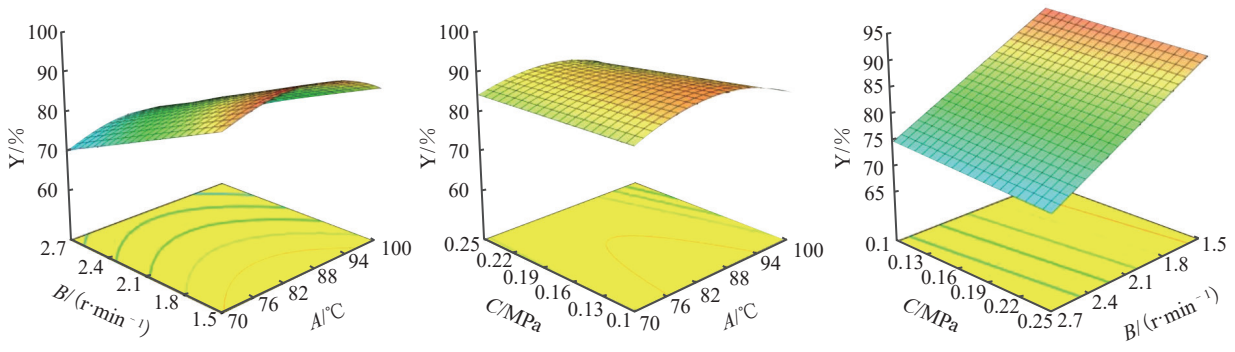
2.4.2　模型构建及响应面结果分析

2.4.2.1　工艺参数对颗粒产率的影响

如表 3 所示，不同工艺的颗粒产率范围为 66.21%～94.23%，描述工艺变量对产率影响的模型回归方程为：$Y=83.69-1.34A-9.02B-1.74C-1.31AC-5.43A^2$，$R^2=0.985\,6$，$P<0.000\,1$。其中，一次项 A、B、C，交互项 AC 及二次项 A^2 对颗粒产率具有显著影响（$P<0.05$），且失拟项不显著（$P>0.05$），表明所建立的数学模型能有效描述进风温度、供液速度和雾化压力对颗粒产率的影响，可用于后续的工艺优化和预测。根据响应面分析结果（图 3）可知，颗粒产率随进风温度升高呈先增加后减少的趋势，随着供液速度和雾化压力的升高呈减少趋势。这主要是因为过高的雾化压力会产生较小的雾滴，在较高的进风温度下，雾滴水分挥发过快，不能与物料充分接触，不利于颗粒聚集，导致形成大量细粉，降低合格颗粒产率；而供液速度和进风温度主要决定制粒机内的湿度，当供液速度过高且进口温度较低时，会使床层内的湿度偏大，导致物料无法及时干燥，易出现塌床，最终降低产率。此外，进风温度与雾化压力存在显著的交互作用，表明在优化产率时需要综合考虑这 2 个因素的协同效应。

2.4.2.2　工艺参数对 HR 的影响

HR 直接影响颗粒后续压片或胶囊填充时的均



A—因素 *A* 和 *B* 对 Y 的影响；B—因素 *A* 和 *C* 对 Y 的影响；C—因素 *B* 和 *C* 对 Y 的影响。

图 3　工艺参数影响颗粒产率的响应面曲线

Fig.3　Response Surface Plots Correlating the Yield to Process Variables with Significant Effect

匀性。如表 3 所示，不同工艺制品的 HR 范围为 1.108 0 ～ 1.390 4，描述工艺变量对 HR 影响的回归方程为：HR=1.24+0.088*A*+0.027*B*+0.019*C* − 0.033*AB*+0.068B^2，R^2=0.949 5，*P*<0.000 1。其中，一次项 *A*、*B*、*C*，交互项 *AB* 及二次项 B^2 对 HR 具有显著影响（*P*<0.05），失拟项不显著（*P*>0.05），表明模型拟合精度良好，可用于后续工艺优化。根据响应面分析结果（图 4）可知，HR 随着进风温度和雾化压力的升高呈上升趋势，随供液速度的增加呈先降低后升高的趋势，且进风温度与供液速度存在交互作用。这主要因为较高雾化压力下产生的雾滴粒径较小，而较高的进风温度与较低的供液速度导致系统内传热速度较快，提高了雾滴中水分的挥发速率，最终增加了形成粒径较小或孔隙率较大颗粒的可能性[7]。然而，孔隙率越大、结构越疏松，HR 值越大；颗粒粒径越小，比表面积越大，颗粒黏附力越强，会增大颗粒的堆密度；同时，供液速度较低会延长操作时间，影响喷嘴喷液的均匀性，易形成不均匀颗粒，且易团聚，导致 HR 增大[8]。

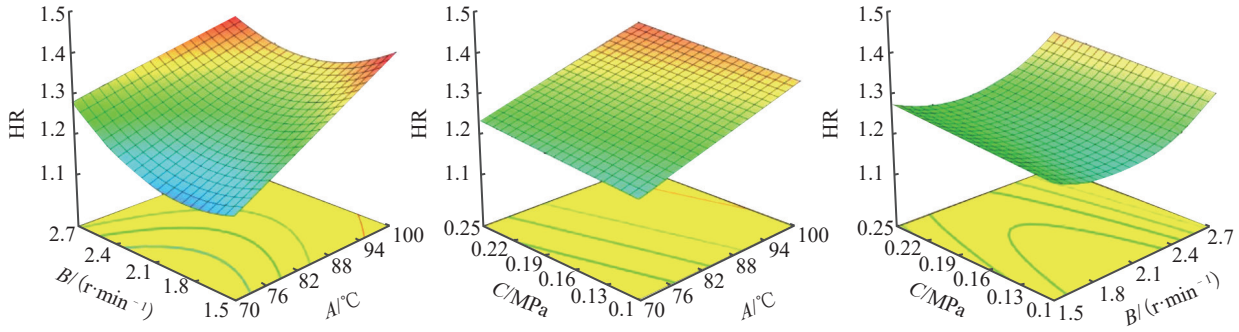
2.4.2.3 工艺参数对跨度的影响

跨度会影响颗粒剂、胶囊剂和片剂的装量差异和含量，以及片剂表面的外观性状等。如表 3 所示，不同工艺制品的跨度范围为 1.154 3 ～ 1.864 1，描述工艺变量对跨度影响的模型回归方程为 S=1.48+0.11*A*+0.07*B*+0.26*C*+0.069*AB*，R^2=0.973 4，*P*<0.000 1。其中，一次项 *A*、*B*、*C*，交互项 *AB* 对跨度具有显著影响（*P*<0.05），且失拟项不显著（*P*>0.05），表明所建立的数学模型可用于后续的工艺优化和预测。根据响应面分析结果（图 5）可知，跨度随着进风温度、供液速度和雾化压力的升高而升高，且进风温度与供液速度存在交互作用。主要是因为供液速度增加会提高床层内的液滴通量，降低床层内的传热速率，减慢药液蒸发速度，延长颗粒的润湿时间，导致液滴在粉末表面相互重叠，聚结形成大的团块，最终造成颗粒粒径不均匀，跨度增大。进风温度升高可显著提高床层内的传热性能，而高雾化压力下易产生粒径较小的雾滴，二者共同作用，将导致生成较多的细小颗粒，影响颗粒的均匀性，导致跨度增大[9]。

2.4.3 设计空间的构建与验证

设计空间已被证明是保证药品质量的工艺参数组合区域，在设计空间内进行工艺参数调整不属于工艺变更[10]。基于建立的数学模型，设定优化目标为：Y>80%，HR<1.25[11]，S<1.55[12]。在此基础上，设置 95% 的置信区间（confidence interval，CI），构建设计空间（图 6）。其中，亮黄色区域为满足所有优化目标的参数组合区域，即最优操作区域（设计空间）；暗黄色区域为不确定区域，该区域内有 5% 的概率无法达到优化目标；灰色区域为不满足优化条件的区域，即外部区域。

为验证设计空间的稳健性和可靠性，分别在设计空间、不确定区域和外部区域选取样本点进行 3

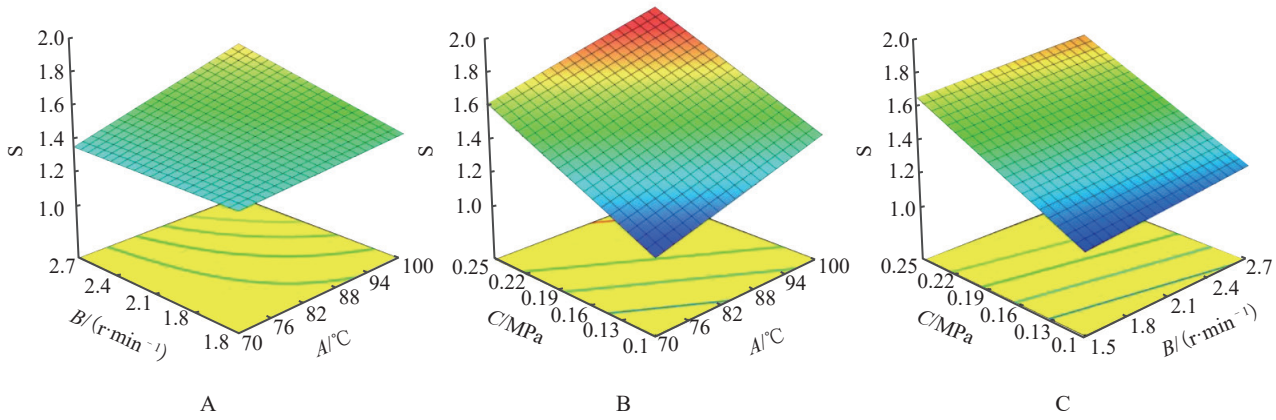


A　　B　　C

A—因素 *A* 和 *B* 对 HR 的影响；B—因素 *A* 和 *C* 对 HR 的影响；C—因素 *B* 和 *C* 对 HR 的影响。

图 4　工艺参数影响 HR 的响应面曲线

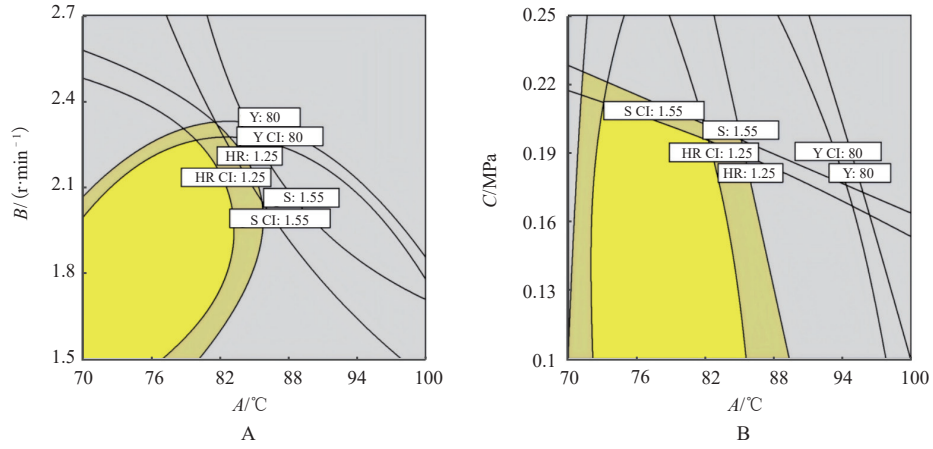
Fig.4　Response Surface Plots Correlating the HR to Process Variables with Significant Effect



A—因素 *A* 和 *B* 对 S 的影响；B—因素 *A* 和 *C* 对 S 的影响；C—因素 *B* 和 *C* 对 S 的影响。

图 5　工艺参数影响颗粒跨度的响应面曲线

Fig.5　Response Surface Plots Correlating the Span to Process Variables with Significant Effect



A—因素 *C* 为 0.2 MPa；B—因素 *B* 为 1.95 r/min。

图 6　党参 FBG 工艺的设计空间

Fig.6　Design Space of FBG Process of *Codonopsis Radix*

批次的试验验证。结果（表 4）表明，在设计空间内的工艺参数组合，可以确保制备出的颗粒满足预设的优化目标。在不确定区域内，部分样本点未能达到所有优化目标，外部区域的样本点则均无法达到优化目标。这充分证明了本研究构建的设计空间具有良好的稳健性和预测能力，可用于指导党参流化床制粒工艺的稳定生产。

表 4　设计空间的验证

Tab.4　Validation of Design Space

区域	*A*/℃	*B*/(r·min⁻¹)	*C*/MPa	Y/%	HR	S
设计空间	75.80	1.95	0.10	86.32	1.184 9	1.204 3
	80.00	1.95	0.15	84.65	1.209 6	1.304 8
	70.50	1.80	0.20	82.49	1.164 2	1.400 9
不确定区域	80.00	1.50	0.10	92.49	1.234 5	1.142 9
	72.50	2.10	0.15	80.15	1.180 0	1.324 1
	84.00	1.95	0.20	83.96	1.264 2	1.545 1
外部区域	90.00	2.55	0.10	77.42	1.304 2	1.553 6
	71.50	2.40	0.15	74.69	1.214 6	1.390 6
	80.00	2.40	0.20	75.39	1.281 4	1.604 9

3　讨论

本研究基于质量源于设计理念，系统探讨党参水提液 FBG 过程中不同辅料的抗塌床作用机制。结果显示，HPMC 主要通过降低表面张力和富集形成表面屏障发挥抗塌床作用，而 DE 和 MD 则通过提高 T_g 以增强抗黏附能力，发挥抗塌床作用。前期研究 [10] 表明，发生塌床时颗粒产率为 0 ～ 50%，而

正常流化状态下可达 85%～100%。本试验中，党参水提液中添加 8% HPMC，颗粒产率已超过 85%，而 DE 或 MD 至少需添加 20%，产率方可达到相同水平，说明 HPMC 在减少党参水提液塌床现象方面优于 DE 和 MD。

通过 Box-Behnken 设计，确定了影响颗粒产率、豪斯纳比和跨度的关键工艺参数，同时证明各参数间存在复杂的交互作用。在此基础上，构建了稳健的设计空间，该设计空间内的工艺参数组合均可制备出符合预期目标的合格党参颗粒。

本研究在机制阐明和方法学上有所创新，但仍存在以下局限：在进行表面元素组成分析时，采用党参水提液冷冻干燥样品作为参比[13]。尽管有研究指出冷冻干燥能更好地保持物质的理化性质与表面结构[14]，但不同干燥方式之间仍存在差异。未来研究时可通过直接测定本体元素含量，获取更为精确的定量信息。另外，本研究以党参单味药为模型，阐明不同辅料在党参 FBG 过程中的抗塌床机制，若要将相关结论应用于中药复方水提液，则仍需试验验证。同时，本研究受限于实验室规模，未来需进行中试验证、智能化控制探索、辅料安全性与溶出行为评估，以推动中药制剂生产的现代化进程。

参考文献：

[1] YANG X J, JIANG M F, DENG Y K, *et al*. Hyperspectral imaging based smart process analytical technology for rapid and nondestructive multi-objective monitoring in fluidized bed granulation of *Ginkgo* ester [J]. *Microchem J*, 2025, **212**: 113387.

[2] TAO Y, BAO J Q, LIU Q, *et al*. Deep residual network enabled smart hyperspectral image analysis and its application to monitoring moisture, size distribution and contents of four bioactive compounds of granules in the fluid-bed granulation process of Guanxinning tablets [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2023, **287**(2): 122083.

[3] 李佳璇, 施晓虹, 赵立杰, 等. 中药提取液化学成分与喷雾干燥黏壁现象的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, **43**(19): 3867-3875.

[4] CHENG H, LU C H, XU G F, *et al*. Optimization of spray-drying process parameters to study anti-sticking effect of hydroxypropyl methyl cellulose-VLV on *Corni Fructus* extracts [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(1): 58.

[5] ZHOU J X, YANG Q X, WEI W F, *et al*. *Codonopsis pilosula* polysaccharide alleviates ulcerative colitis by modulating gut microbiota and SCFA/GPR/NLRP3 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, **337**(Pt2): 118928.

[6] CANTERO L, GONZÁLEZ-CEBALLOS L, VALLEJOS S, *et al*. Impact of the drying procedure and botanical origin on the physico-chemical and potentially bioactive properties of honey powders [J]. *Foods*, 2023, **12**(21): 3990.

[7] TAMRAKAR A, RAMACHANDRAN R. CFD-DEM-PBM coupled model development and validation of a 3D top-spray fluidized bed wet granulation process [J]. *Comput Chem Eng*, 2019, **125**: 249-270.

[8] SINGH V K , SINGH A K, DUBEY M K, *et al*. Study the effect of process variables in fluid bed granulation on the physico-chemical properties of granules [J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2011, **2**(2): 370-377.

[9] 付 赛. 基于中药药液理化特性的流化床制粒成型工艺过程研究与机理解析 [D]. 北京：中国中医科学院博士学位论文 , 2024.

[10] GEREMIA M, BEZZO F, IERAPETRITOU M G. Design space determination of pharmaceutical processes: effects of control strategies and uncertainty [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, **194**: 159-169.

[11] TAKASAKI H, YONEMOCHI E, ITO M, *et al*. The effect of water activity on granule characteristics and tablet properties produced by moisture activated dry granulation (MADG) [J]. *Powder Technol*, 2016, **294**: 113-118.

[12] LIU B B, WANG J M, ZHOU Q, *et al*. High shear wet granulation: improved understanding of the effects of process variables on granule and tablet properties of a high-dose, high-hydrophobicity API based on quality by design and multivariate analysis approaches [J]. *Adv Powder Technol*, 2022, **33**(1): 103369.

[13] WANG Y J, XIE Y L, XU D S, *et al*. Hydroxypropyl methylcellulose reduces particle adhesion and improves recovery of herbal extracts during spray drying of Chinese herbal medicines [J]. *Dry Technol*, 2014, **32**(5): 557-566.

[14] DU T Y, XU J C, ZHU S N, *et al*. Effects of spray drying, freeze drying, and vacuum drying on physicochemical and nutritional properties of protein peptide powder from salted duck egg white [J]. *Front Nutr*, 2022, **9**: 1026903.