高剪切湿法制粒中扭矩终点控制在盐酸舍曲林片中的评估与应用

胡秀波，刘　锐
（杭州仟源保灵药业有限公司，浙江杭州 310018）

摘要：该文研究了在高剪切湿法制粒过程中扭矩和颗粒粒度、药物溶出性能之间的关系，评估了将扭矩作为盐酸舍曲林片高剪切湿法制粒终点判定指标的可行性。采用部分因子设计，以加水量、搅拌桨速度、切割刀速度和制粒时间为考察因素，设计四因子两水平试验，以平台期扭矩为协变量，颗粒粒径［$d(0.6)$］、压缩度和片剂在 pH 6.8 PBS 中的溶出曲线作为响应量，探寻颗粒制备过程中的决定性因素。结果显示，以扭矩判断高剪切湿法制粒工艺的制粒终点，可预测所得颗粒的粒度和片剂的溶出曲线。因此，以扭矩指标判断盐酸舍曲林片高剪切湿法制粒终点的方法切实可行，可作为生产放大判定的关键指标。

关键词：盐酸舍曲林；片剂；抗抑郁药；高剪切湿法制粒；部分因子设计；扭矩；制粒终点判定
中图分类号：R944.4；R971^{+}.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)04-0436-07
引用：胡秀波，刘　锐．高剪切湿法制粒中扭矩终点控制在盐酸舍曲林片中的评估与应用［J］．中国医药工业杂志，2026, **57**(4)：436-442．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.04.009

Evaluation and Application of Torque Endpoint Control in High Shear Wet Granulation of Sertraline Hydrochloride Tablets

HU Xiubo, LIU Rui
(*1. Hangzhou C&Y POLLENIN Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310018*)

ABSTRACT: This study investigated the relationship between torque, granule size, and drug dissolution during high-shear wet granulation, evaluating the feasibility of using torque as an endpoint indicator for the high-shear wet granulation of sertraline hydrochloride tablets. A fractional factorial experimental design was employed, consisting of a four-factor, two-level test involving water addition, impeller speed, chopper speed, and granulation time. The plateau torque was used as a covariate, and the particle size［$d(0.6)$］, compressibility, and tablet dissolution curve in pH 6.8 PBS were used as responses to identify the factors that played a decisive role in granule preparation. The results demonstrated that torque-based endpoint determination effectively controlled the granulation endpoint and enabled predictability of particle size and tablet dissolution curve. In conclusion, it is feasible to use torque as the endpoint indicator for the high-shear wet granulation of sertraline hydrochloride tablets, and it can serve as a key parameter for guiding production scale-up.

Key Words: sertraline hydrochloride; tablet; antidepressant; high-shear wet granulation; fractional factorial experimental design; torque; granulation endpoint determination

制粒是片剂生产工艺流程中的重要环节，高剪切湿法是其中广泛应用的一种方法。高剪切湿法制粒过程分为 3 个阶段：添加黏合剂浆液润湿物料；物料在搅拌下被充分混合、翻动和碰撞，打碎成颗粒；粉末和颗粒在碰撞、摩擦、剪切和捏合作用下，最终形成稳定的球状颗粒[1]。单纯依靠时间作为制粒终点的判定标准存在明显局限，如存在物料性质差异或工艺参数波动时，无法保证批次间的一致性和产品质量的可靠性。此外，以制粒时间作为判定标准，也无法反映制得颗粒的粒度、堆密度等关键质量属性。值得注意的是，在湿法制粒过程中，随着颗粒的形成，其粒径和密度增大，会增大混合阻力，导致搅拌桨和 / 或切刀所受的扭矩上升[2]。因此，制粒过程中扭矩的变化可间接反映颗粒粒径、密度和

收稿日期：2025-09-26
作者简介：胡秀波，高级工程师，从事化药制剂研发工作。

湿度的综合状态，因此扭矩有潜力作为更有效的制粒终点判定标准。扭矩曲线（图 1）可反映制粒过程的不同阶段：润湿、成核、生长、快速生长、过度润湿（对应阶段Ⅰ～Ⅴ）；其中，阶段Ⅲ通常被视为平台期，此时颗粒间的空隙被黏合剂与液体填充，颗粒的粒度也增长至适宜压片的状态。

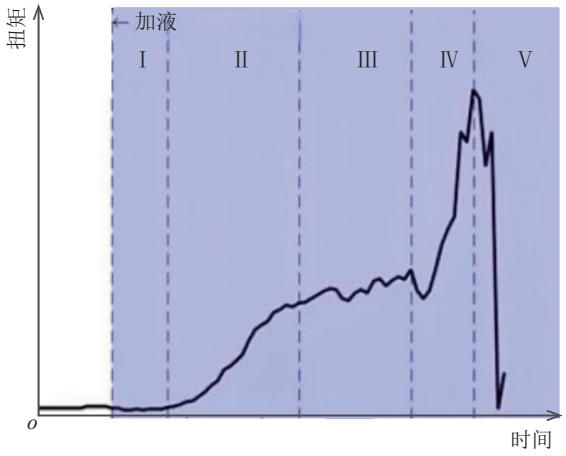


图 1　湿法制粒过程扭矩增长趋势图

Fig.1　Torque Growth Trend Diagram of Wet Granulation Process

盐酸舍曲林（sertraline hydrochloride，**1**）是 1 种选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂，可用于伴随焦虑、有或无躁狂史的抑郁症以及强迫症的治疗。在 **1** 片的湿法制粒过程中，配方包含 **1** 原料药细粉和高黏度羟丙基纤维素（hydroxypropyl cellulose，HPC）2 种组分；在制粒参数相同的情况下，制粒时间波动显著，工艺重复性差。该情况使用扭矩作为湿法制粒判断终点的控制方式更为适合 [2]。

本研究通过部分因子设计，探究高剪切湿法制粒过程中，扭矩与颗粒粒度、压缩度及药物溶出性能之间的关系，旨在为判断 **1** 片的湿法制粒终点提供依据。依据《2023 年版药品 GMP 指南：口服固体制剂与非无菌吸入制剂》[3]，采用高速湿法制粒机制粒时，应按工艺要求设定预混时间、制粒时间、搅拌转速、切刀转速、黏合剂加入量。本研究以加水量、搅拌桨速度、切割刀速度和制粒时间为自变量，以平台期扭矩为协变量，采用四因子二水平部分因子设计 [4]，通过多元二次回归方程来确定因素与响应值间的函数关系，高效筛选对颗粒粒径［d(0.6)］、压缩度、溶出性能有重要影响的因子，为该制剂的过程控制提供参考。

1　仪器与试药

BSA6202S 型电子天平（德国 Sartorius 公司）；MINI CG-6L 型湿法混合快速制粒机、FLZB-3.0 型多功能流化床均购于创志科技发展（江苏）股份有限公司；FCM-207 型锥形筛网磨粉机［粉瑞得制药设备（上海）有限公司］；HHD-100-50-25-10 型可换桶混合机、GZPD-41 型全自动高速压片机均购于翰林航宇（天津）实业有限公司；BT-1001 型智能粉体特性测试仪（丹东百特仪器有限公司）；708DS-850DS 型药物溶出仪、1260 Infinity Ⅱ型高效液相色谱仪均购于美国 Agilent 公司。

1 原料药（浙江精进药业有限公司，含量 99.8%，批号 CWE20200702-01）；**1** 对照品（浙江省食品药品检验研究院，纯度 99.5%，批号 20180531）；**1** 片［参比制剂，美国 Pfizer 公司，商品名为左洛复（Zoloft），规格 50 mg，批号 DR3027］；HPC（美国 Ashland 公司，1 500 ～ 3 000 mPa · S，1 150 000）；磷酸氢钙二水合物（印度 Sudeep Pharma 公司）；微晶纤维素（型号 SH-102B）、羧甲基淀粉钠（普通型）、硬脂酸镁均购于安徽山河药用辅料股份有限公司；水系聚醚砜（polyethersulfone，PES）滤膜（天津市科亿隆实验设备有限公司，直径 25 mm，孔径 0.45 μm）。

2　方法与结果

2.1　**1** 片的制备工艺

2.1.1　颗粒制备

按处方量称取 **1** 559.5 g、HPC 45.0 g、纯化水 185 ～ 195 g，将物料置湿法混合快速制粒机（6 L）中，以搅拌速率 300 r/min、切割速度 1 700 r/min 混合 10 min，再以喷浆速度 160 g/min 加入纯化水，最后以搅拌速率 300 r/min、切割速度 2 000 r/min 继续制粒 120 s。用多功能流化床干燥所得湿颗粒，最后通过锥形筛网磨粉机（配备 1.2 mm 孔径筛网）进行干整粒。

2.1.2　片剂制备

取制得的颗粒 604.50 g、磷酸氢钙二水合物 240.0 g、微晶纤维素 449.25 g、羧甲基淀粉钠 187.5 g 和硬脂酸镁 18.5 g，置可换桶混合机料斗（10 L）中

进行混合，再用全自动高速压片机进行压片，控制片剂厚度为 3.1 mm。

2.2 部分因子设计

2.2.1 部分因子设计与结果

部分因子设计可高效研究试验因子及因子之间交互作用对试验结果的影响，通过分析可以除去效应不显著的因子及不显著的响应结果，节省人力、物力、时间，减少误差[4]。本研究选择加水量（*A*）、搅拌速率（*B*）、切割速度（*C*）、制粒时间（*D*）为考察因素，设计了四因子、二水平、三中心点的部分因子设计方案（表 1），同时记录制粒结束时的扭矩。以颗粒粒度 *d*(0.6)、压缩度（compressibility，Cp）、扭矩（*T*）为评价指标，使用 Minitab 19 软件设计试验并对试验数据进行统计，研究各参数变化对制得颗粒性质的影响。

表 1　部分因子设计的因素和水平

Tab.1　Factors and Levels of the Partial Factorial Design

因子	水平	
	－1	1
A/g	185	195
B/(r·min^{-1})	350	450
C/(r·min^{-1})	1 500	2 500
D/s	60	180

扭矩：采用的湿法混合快速制粒机自带扭矩终点控制功能，可每 6 s 记录 1 次扭矩值。

筛分粒度：按 ChP 2025 年版四部通则 0982 第二法（筛分法）及智能粉体物性测试仪的使用手册检测粒度。所采用的筛网孔径（共 7 层）从上至下依次为 1 000、425、355、250、150、75 和 45 μm，振动频率为 100 Hz，振动 400 次，得 *d*(0.6)。

堆密度、振实密度和压缩度：按 ChP 2025 年版四部通则 0993 及智能粉体物性测试仪使用手册，采用 100 mL 的圆柱形不锈钢量杯，测定颗粒堆密度；使用加盖量杯，照堆密度测定法（第三法）操作，以每 1 min 60 次的振实频率（幅度为 14 mm），连续振实 400 次，得颗粒振实密度。由堆密度和振实密度计算压缩度。

部分因子设计方案及各组颗粒的测定结果如表 2 所示。

2.2.2 部分因子试验数据分析

使用 Minitab 19 软件进行方差分析，然后将扭矩作为协变量参与分析，结果如下。

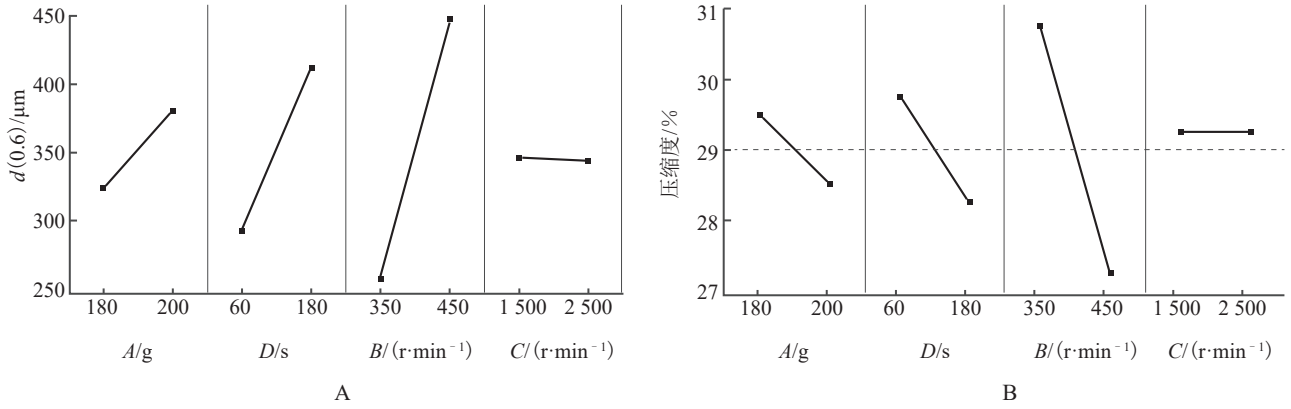
d(0.6)：所得模型回归方程为 $d(0.6)=-1\,076+2.85A+1.91B+1.010D$。由方差分析结果（表 3）可知，模型显著，即制粒时间和搅拌速率均会显著影响 *d*(0.6)（$P<0.05$）。由因子图（图 2A）可知，随着加水量、制粒时间和搅拌速率的增加，*d*(0.6) 变大。该结果与方差分析结果和经验规律一致。搅拌速率增大会使颗粒变紧实、粒径增大；制粒时间增加会使颗粒粒径增加；加水量增多会使颗粒分布变宽，使粒径增大的作用弱于搅拌速率和制粒时间。将制粒终点扭矩作为协变量重新进行分析，方差结果（表 4）显示，扭矩为影响 *d*(0.6) 的唯一主效应（$P<0.001$），拟合模型为 $d(0.6)=1\,124-564.3T+87.92T^2$。由图 3 可见，以扭矩为因子，能对 *d*(0.6) 进行有效预测，在一定范围内，扭矩越大所制得颗粒粒径越大。

压缩度：所得的模型回归方程为 $Cp=54.00-0.05A-0.035B-0.012\,5D$。由方差分析结果（表 3）可知，模型显著（$P<0.001$），制粒时间和搅拌速率均会显著影响颗粒压缩度（$P<0.05$）。由图 2B 可知，加水量越多、制粒时间越长、搅拌速率越大，颗粒的压缩度越小，颗粒越紧实，与预期相符[5]。将制粒终点扭矩作为协变量重新进行分析，方差结果（表 4）显示，扭矩（$P<0.001$）为影响颗粒压缩度的唯一

表 2　部分因子设计方案和试验结果

Tab.2　Scheme and Results of Partial Factorial Design

编号	*A*/g	*B*/(r·min^{-1})	*C*/(r·min^{-1})	*D*/s	*d*(0.6)/μm	Cp/%	*T*/(N·m)
1	195	450	2 500	180	578.17	26	5.2
2	185	450	2 500	60	310.72	29	4.4
3	185	350	2 500	180	239.15	31	3.3
4	190	400	2 000	120	365.54	28	4.5
5	195	350	2 500	60	248.47	31	3.4
6	195	350	1 500	180	299.70	30	4.3
7	185	450	1 500	180	506.56	27	5.0
8	185	350	1 500	60	210.84	32	2.8
9	195	450	1 500	60	368.72	28	4.4
10	190	400	2 000	120	368.79	28	4.6
11	190	400	2 000	120	377.01	29	4.5



A—$d(0.6)$；B—颗粒压缩度。

图 2 主效应图

Fig.2 Main Effect Diagrams

表 3 $d(0.6)$ 和颗粒压缩度的方差分析

Tab.3 Analysis of Variance for $d(0.6)$ and Particle Compressibility

误差来源	$d(0.6)$					Cp				
	自由度	Adj SS	Adj MS	*F* 值	*P* 值	自由度	Adj SS	Adj MS	*F* 值	*P* 值
模型	3	109 215.0	36 405.0	17.25	0.001	3	31.000	10.333	24.11	<0.001
线性	3	109 215.0	36 405.0	17.25	0.001	3	31.000	10.333	24.11	<0.001
A/g	1	6 486.0	6 486.0	3.07	0.123	1	2.000	2.000	4.67	0.068
B/(r·min⁻¹)	1	73 346.0	73 346.4	34.75	0.001	1	24.500	24.500	57.17	<0.001
D/s	1	29 383.0	29 382.5	13.92	0.007	1	4.500	4.500	10.50	0.014
误差	7	14 774.0	2 110.6	—	—	7	3.000	0.429	—	—
弯曲	1	1 039.0	1 039.0	0.45	0.526	1	1.833	1.833	9.43	0.022
失拟	4	13 565.0	3 391.3	39.97	0.025	4	0.500	0.125	0.38	0.816
纯误差	2	170.000	84.800	—	—	2	0.667	0.333	—	—
合计	10	—	—	—	—	10	—	—	—	—

表 4 扭矩作协变量时 $d(0.6)$ 和颗粒压缩度的方差分析

Tab.4 Analysis of Variance for $d(0.6)$ and Particle Compressibility with Torque as Covariate

误差来源	$d(0.6)$					Cp				
	自由度	Adj SS	Adj MS	*F* 值	*P* 值	自由度	Adj SS	Adj MS	*F* 值	*P* 值
模型	1	98 947.900	98 947.900	35.56	<0.001	2	31.755	15.878	56.59	<0.001
协变量	1	98 947.900	98 947.900	35.56	<0.001	1	7.255	7.255	25.86	0.001
T/(N·m)	1	98 947.900	98 947.900	35.56	<0.001	1	7.255	7.255	25.86	0.001
线性	—	—	—	—	—	1	0.895	0.896	3.19	0.112
B/(r·min⁻¹)	—	—	—	—	—	1	0.895	0.896	3.19	0.112
误差	—	—	—	—	—	8	2.245	0.281	—	—
弯曲	1	3 129.000	3 129.000	1.14	0.316	1	0.033	0.033	0.10	0.756
失拟	7	21 846.200	3 120.900	47.44	0.111	6	1.712	0.285	0.57	0.766
纯误差	1	65.800	65.800	—	—	1	0.500	0.500	—	—
合计	10	—	—	—	—	10	—	—	—	—

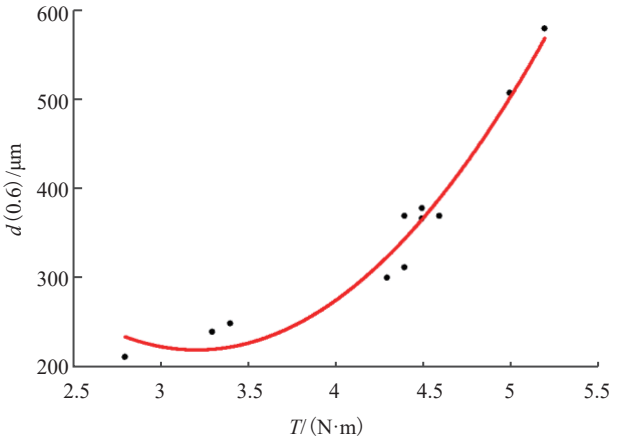


图 3　扭矩 -*d*(0.6) 的拟合模型图

Fig.3　Torque-*d*(0.6) Fitting Model Diagram

主效应，拟合模型为 Cp=39.01 － 2.374*T*，说明以扭矩为因子能对颗粒压缩度进行有效预测。由图 4 可见，扭矩越大，压缩度越小、颗粒越紧实。

上述结果表明，以单一扭矩控制制粒终点比同时控制搅拌速率、制粒时间和加水量更易于操作。因此，扭矩可作为制粒终点判断的关键指标。

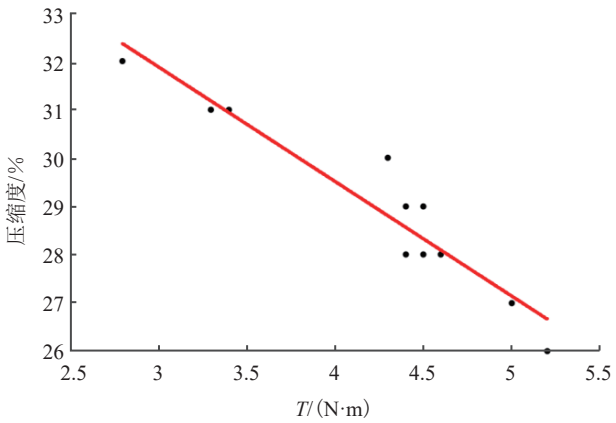


图 4　颗粒压缩度 - 扭矩的拟合模型图

Fig.4　Compressibility-torque Fitting Model Diagram

2.3　各批次片剂制备试验结果

取上述各组试验所得的颗粒，以“**2.1.2**”项下方法制备片剂，测得其厚度为 (3.10±0.01) mm，硬度为 (48.64±6.85) N。照 ChP 2025 年版四部通则 0931 第二法测定溶出度，采用 FDA 溶出度数据库推荐的 pH 6.8 PBS（将 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL 与 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 112 mL 混合，再加水稀释至 1 000 mL）500 mL 作为溶出介质，设置转速 75 r/min，分别于 5、10、15、30、45、60 min 时取样 10 mL（同时补充同温、等量介质），经 0.45 μm 滤膜过滤，取续滤液 5 mL 采用 HPLC 法进行检测。另取对照品溶液，同法测定。采用外标法，计算溶出液中 **1** 的含量。各批次片剂在 pH 6.8 PBS 中的溶出曲线如图 5 所示。

色谱条件：色谱柱 辛烷基硅烷键合硅胶柱 (4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相 5.75 mg/mL 的磷酸三氢铵溶液（含 0.5% 三乙胺，pH 5.0）- 甲醇（体积比 35∶65）；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样体积 20 μL。

以 **1** 质量浓度 (*c*) 为横坐标，吸光度 (*A*) 为纵坐标，进行线性回归。结果显示，在 **1** 质量浓度为 0.017 ～ 0.066 mg/mL 时，与 *A* 线性关系良好，回归方程为 *A*=1 265.1*c*+0.229 5，*r*=0.999 1。

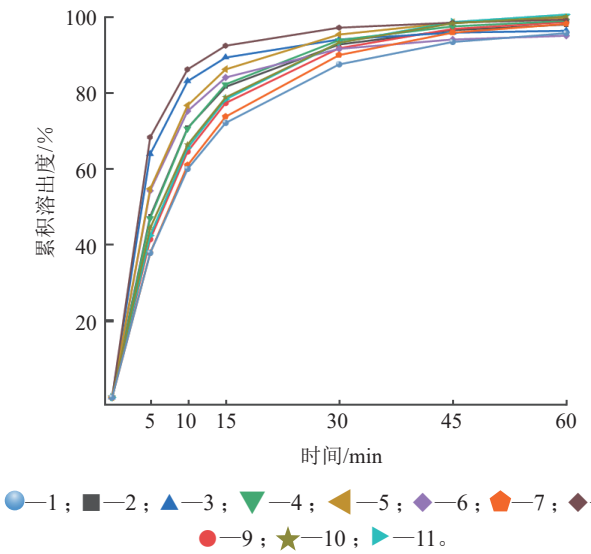


图 5　各批次片剂在 pH 6.8 PBS 中 1 的溶出曲线图 (*n*=12)

Fig.5　Dissolution Curves of **1** from Different Batches of the Tablets in pH 6.8 PBS (*n*=12)

选择 5 和 15 min 时的溶出度 ($Q_{5\ min}$ 和 $Q_{15\ min}$) 进行方差分析。方差分析结果（表 5）显示，2 个时间点的溶出度都会受搅拌速率影响 (P<0.05)；

表 5 pH 6.8 介质中 1 溶出度的方差分析

Tab.5 Analysis of Variance for Dissolution of **1** in pH 6.8 Medium

误差来源	$Q_{5\ min}$					$Q_{15\ min}$				
	自由度	Adj SS	Adj MS	*F* 值	*P* 值	自由度	Adj SS	Adj MS	*F* 值	*P* 值
模型	2	818.380	409.191	17.56	0.001	3	353.030	117.677	24.92	<0.001
线性	2	818.380	409.191	17.56	0.001	3	353.030	117.677	24.92	<0.001
A/g	1	105.850	105.851	4.54	0.066	1	37.845	37.845	8.01	0.025
B/(r·min^{-1})	1	712.530	712.531	30.57	0.001	1	273.780	273.780	57.98	<0.001
D/s						1	41.405	41.405	8.77	0.021
误差	8	186.460	23.308	—	—	7	33.055	4.722	—	—
弯曲	1	78.220	78.219	5.06	0.059	1	11.045	11.045	3.01	0.133
失拟	5	97.610	19.521	3.67	0.228	4	13.190	3.297	0.75	0.641
纯误差	2	10.640	5.320	—	—	2	8.820	4.410	—	—
合计	10	—	—	—	—	10	—	—	—	—

15 min 时的溶出度还会受加水量和制粒时间的影响（P<0.05）。将扭矩作为协变量进行方差分析，结果（表 6）显示，在 5 和 15 min，扭矩都是溶出度预测的唯一主效应（P<0.001）；拟合回归方程为 $Q_{5\ min}$=103.0 − 12.87T 和 $Q_{15\ min}$=114.69 − 8.027T。因此，用扭矩来预测 pH 6.8 介质中的 **1** 溶出度，效果优于以制粒时间和搅拌速率作为依据的方式。

2.4 结果验证

为确定所建立的预测模型的可靠性，进行验证试验。设置制粒终点扭矩值为 4.6 N·m，以不同的加水量和搅拌转速（表 7），按“**2.3**”项下方法检测 **1** 在 pH 6.8 PBS 中的溶出度，计算 5 和 15 min 时的实际溶出度，可见其与 5 和 15 min 时的模型预测值（43.8％和 77.8％）较为接近。上述结果说明所建立的模型可靠性良好，可通过扭矩对高剪切湿法的制粒终点进行有效判断。

3 总结

本研究通过部分因子设计，探讨了高剪切湿法制粒过程中，扭矩与颗粒粒度、压缩度及药物溶出性能之间的关系。结果显示，扭矩可作为判断 **1** 片湿法制粒终点的指标。

表 7 验证试验结果（n=12）

Tab.7 Results of Verification Test（n=12）

序号	加水量/g	搅拌转速/(r·min^{-1})	5 min 时 **1** 溶出度/％	15 min 时 **1** 溶出度/％
A	195	350	43.1±4.4	76.5±3.0
B	200	300	39.6±3.3	73.8±2.6
C	185	400	44.6±2.5	73.2±2.1

表 6 扭矩作协变量时 pH 6.8 介质中 1 溶出度的方差分析

Tab.6 Analysis of Variance for Dissolution of **1** in pH 6.8 Medium with Torque as Covariate

误差来源	$Q_{5\ min}$					$Q_{15\ min}$				
	自由度	Adj	Adj MS	*F* 值	*P* 值	自由度	Adj SS	Adj MS	*F* 值	*P* 值
模型	2	941.689	470.844	59.64	<0.001	1	352.833	352.833	95.50	<0.001
协变量	1	887.088	887.088	112.36	<0.001	1	352.833	352.833	95.50	<0.001
T/(N·m)	1	877.088	887.088	112.36	<0.001	1	352.833	352.833	95.50	<0.001
线性	1	34.856	34.856	4.42	0.069	—	—	—	—	—
D/s	1	34.856	34.856	4.42	0.069	—	—	—	—	—
误差	8	63.158	7.895	—	—	9	33.252	3.695	—	—
弯曲	1	3.908	3.908	0.46	0.519	1	0.578	0.578	0.14	0.717
失拟	6	48.670	8.112	0.77	0.703	7	25.070	3.581	0.47	0.812
纯误差	1	10.580	10.580	—	—	1	7.605	7.605	—	—
合计	10	—	—	—	—	10	—	—	—	—

试验数据显示，扭矩与颗粒粒度［$d(0.6)$］之间存在显著的相关性。随着扭矩的增加，颗粒粒度显著增大，表明扭矩可作为控制颗粒粗细的关键指标[6]。将扭矩作为协变量进行方差分析，结果也显示扭矩对粒径影响显著，进一步证实了其在制粒终点判定中的重要性。

压缩度作为评价颗粒密度和片剂可压性的指标，同样受到扭矩的显著影响。扭矩越大，颗粒的压缩度越小，颗粒越紧实。这一现象与制粒过程中颗粒的聚结程度有关。回归分析表明，扭矩也能有效预测颗粒的压缩度，证明其在制粒过程中具有关键作用[7]。

本试验结果以及文献[8]表明，扭矩能较好地预测药物的溶出特性；验证试验中，模型预测值与实测值的相对偏差在可接受范围内，进一步证明扭矩可用于高剪切湿法制粒终点的判断。

综上所述，扭矩作为高剪切湿法制粒的终点判定指标，能够有效控制颗粒的粒度、压缩度及药物溶出特性，为**1**片的湿法制粒终点判断提供科学依据[9]。本研究采用部分因子设计方法，高效筛选了高剪切湿法制粒的关键工艺参数，为制药行业的过程控制提供了新的参考依据。未来研究将进一步优化制粒工艺参数，以提高产品质量和生产效率。值得注意的是，将扭矩作为制粒终点判定的指标仍存在较大的局限性。受限于扭矩的测定原理，其测定天然受到设备自身摩擦力、温度、金属形变的影响，同时还受到传感器的不同型号、生产厂家、精度的影响。因此，现阶段扭矩还只能作为制粒终点判定的参考指标。

参考文献：

［1］ 李范珠. 药物制粒技术［M］. 北京：化学工业出版社，2021.

［2］ 任雯霞, 杜若飞, 赵立杰, 等. 软材转矩流变特性的评价方法及在制剂工艺开发中的作用[J]. 上海医药, 2023, **44**(1): 73-77.

［3］ 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 2023年版药品GMP指南口服固体制剂与非无菌吸入制剂[M]. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2021.

［4］ 马逢时, 周　暐, 刘传冰. 六西格玛管理统计指南-MINITAB使用指南[M]. 第1版. 北京: 中国人民大学出版社, 2018

［5］ CAI L X, LI H T, GUO H, *et al*. High shear wet granulation process common defficiencies observed in recently submitted new and abbreviated drug applications［J］. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2026, **27**(2): 85.

［6］ MACHO O, GABRIŠOVÁ Ĺ, PECIAR P, *et al*. Systematic study of the effects of high shear granulation parameters on process yield, granule size, and shape by dynamic image analysis［J］. *Phamaceutics*, 2021, **13**(11): 1894.

［7］ MUNU I, NICUSAN A L, CROOKS J, *et al*. Predicting tablet properties using in-line meassurements and evolutionary equation discovery: a high shear wet granulation study［J］. *Int J Pharm*, 2024, **661**: 124405.

［8］ PARIKH D M. Handbook of pharmaceutical granulation technology［M］. 4th ed. Boca Raton: CRC Press, 2021.

［9］ DAN A, VASWANI H, ŠIMONOVÁ A, *et al*. End-point determination of heterogeneous formulations using inline torque measurements for a high-shear wet granulation process［J］. *Int J Pharm X*, 2023, **6**: 100188.