中药干法制粒工艺放大的影响因素及策略分析

欧阳雯婷[1,2]，李艳梅[2]，孙玉侠[2]，章顺楠[2,3]*

（1. 中国药科大学中药学院，江苏南京 211198；2. 天士力医药集团股份有限公司，中药先进制造技术国家地方联合工程实验室，天津 300410；3. 现代中药创制全国重点实验室，天津 300410）

摘要：干法制粒是中药固体制剂中常用的绿色制粒工艺，而工艺放大是实现工业化生产的关键环节。影响颗粒质量的因素包括处方因素、工艺参数与设备因素，其中物料的物理性质直接决定其是否可采用干法制粒，而压辊压力则是影响颗粒成型的关键工艺参数。然而，当前的干法制粒工艺放大研究主要依赖于经验基础与主观判断，难以满足现代药品研发对质量一致性的要求。根据是否使用相同系列的设备，文章总结了基于工程学的相似放大、基于过程分析技术或物理学性质的建模放大策略，针对工艺放大中的常见问题进行了深入分析，提出相应的解决措施，以期为中药干法制粒的工艺放大提供参考。

关键词：干法制粒；影响因素；工艺放大；中药

中图分类号：R283.6；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)09-1039-10

引用：欧阳雯婷, 李艳梅, 孙玉侠, 等. 中药干法制粒工艺放大的影响因素及策略分析[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(9): 1039-1048. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.09.003

Analysis of Influencing Factors and Strategies for Scale-up of Dry Granulation Process for Traditional Chinese Medicine

OUYANG Wenting[1,2], LI Yanmei[2], SUN Yuxia[2], ZHANG Shunnan[2,3]*

(*1. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; 2. National & Local United Engineering Lab. for Traditional Chinese Medicine Advanced Manufacturing Technology, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410; 3. National Key Lab. of Chinese Medicine Modernization. Tianjin 300410*)

ABSTRACT: Dry granulation is a green granulation process commonly used in the preparation of solid dosage forms of traditional Chinese medicine, and process scale-up is a critical step for realizing industrial production. Factors affecting granule quality include formulation factors, process parameters, and equipment factors. Among these, the physical properties of the material directly determine whether the material is suitable for dry granulation, while roller pressure is a critical process parameter influencing granule formation. However, current research on dry granulation process scale-up mainly relies on empirical experience and manual judgment, which can hardly meet the requirements of quality consistency in modern pharmaceutical development. According to whether the same series of equipment is used, this article summarizes two types of scale-up strategies: engineering-based similarity scale-up, and model-assisted scale-up based on process analytical technology or physics. Common problems encountered during scale-up are also analyzed in depth, and corresponding solutions are proposed, aiming to provide a reference for the scale-up of dry granulation processes.

Key Words: dry granulation; influencing factor; process scale-up; traditional Chinese medicine

干法制粒是将药粉和辅料混匀，挤压成具有一定硬度的块状或片状物，最后通过筛网制成颗粒的制剂工艺[1]。干法制粒工艺路线短，放大工艺过程中需要监测的变量少于其他制粒方法[2]，且可减少

收稿日期：2026-01-03

作者简介：欧阳雯婷，硕士研究生，专业方向：中药质量评价与资源开发。

通信作者：章顺楠，博士，研究员，从事中药国际化与新产品开发、智能制造与产业技术创新。

二次能耗、溶剂使用量与废水排放，符合国家倡导的绿色低碳理念。近年来，随着设备设计与工艺控制的改进，干法制粒技术已成为制药行业的常用制粒工艺[3]。然而，目前的干法制粒放大研究主要集中于化药领域，针对中药的干法制粒工艺放大仍依赖经验基础和主观判断。并且，由于化药和中药颗粒的影响因素和评价指标存在一定差异，所以化药制粒工艺放大研究的结果有时不能直接用于中药制粒工艺。本文结合中药的特殊性，重点分析了影响颗粒质量的相关因素及工艺放大策略，期望为中药制粒提供智能化的工艺放大思路与方法。

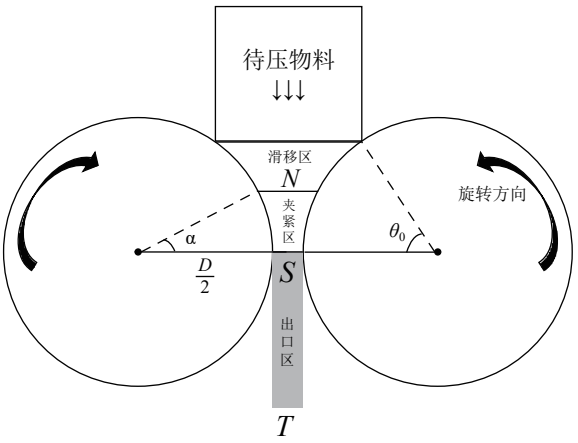
1　干法制粒成型机制

干法制粒过程可划分为 3 个步骤：螺杆加料、两辊压缩和粉碎成粒。其中，两辊压缩是颗粒成型的重要步骤。松散的物料粉末通过进料螺杆被送入 2 个反向旋转的辊轮之间的区域，通过挤压形成丝带状物料，即带材[4]（图 1）。根据压辊机制，可将干法制粒的辊间分为 3 个区域。

①滑移区（slip zone）：该区域内物料所受压力较小，且压辊的速度高于物料滑动速度。该区域内需要注意的设备参数是物料在压辊之间开始滑动时，压辊表面与水平面的夹角，即入口角（θ_0）[3,5]。θ_0 主要影响物料被拉入辊缝的难易程度，角度过小可能导致物料无法被充分压实；过大时则粉末难以被有效“咬入”，导致发生“吐料”现象（即粉末在压辊前堆积、打滑，无法形成均匀、致密的带材）。θ_0 通常与压辊的物理性状有关。若出现“吐料”现象，可选择直径更大的压辊，以减小 θ_0 值。

②夹紧区（nip zone）：随着物料与压辊之间的摩擦力增加，物料在某一点开始以与压辊滚动速度相同的速度移动，进入夹紧区。此区域压紧力较大，物料会发生塑性变形、破裂和致密化。该区域中重要的设备参数是捏合角（α），即辊轮中心与滑移区和夹紧区过渡面的夹角，由粉末可压性、与压辊间的摩擦角和粉末内摩擦角决定[6]，会影响夹紧区的大小和位置。在一定范围内，α 值越大，物料在夹紧区的受压时间越长，带材分布越均匀[4]。

③出口区（release zone）：通过辊轮间隙后，物料会发生一定程度的弹性恢复，导致带材厚度（T）小幅增加。因此，带材厚度在大多数情况下会超过间隙宽度。压缩后物料的膨胀程度受物料物理性质、压辊直径、压辊压力共同作用的影响[6]。若能有效排出粉末中的气体（例如前序工艺采用真空脱气装置），则可进一步改善桥接结构，降低压缩后的回弹膨胀，促进物料发生塑性形变[6]。



N—夹紧宽度；*S*—间隙宽度；*T*—带材厚度；*D*—压辊直径；α—捏合角；θ_0—入口角。

图 1　压辊成型机制

Fig.1　Roller Forming Mechanism

2　影响颗粒质量的相关因素

2.1　处方因素

2.1.1　物料物理性质

物料的物理性质直接决定该中药粉末是否可以选用干法制粒工艺以及所制备颗粒的质量[7]。关键物理性质包括粒度与粒度分布（particle size distribution，PSD）、流动性、可压性、吸湿性和黏性[8]。

粒度与 PSD：一般情况下会选用粒度较小的待压物料，但小粒度颗粒间的接触面积大，分子间相互作用强，导致粉体流动性差[9]，不利于后续工艺进行；PSD 的跨度和范围对物料吸湿行为具有显著影响，分布越宽，吸湿现象越严重[10]，且易导致带材密度和厚度不均匀[11]。

流动性与可压性：若物料的流动性差，易导致进料不均匀，不仅会影响制粒过程的顺畅性，还可能导致所得带材的密度分布差异增大和颗粒质量不

稳定。Shier 等[12]以贝叶斯优化原理在物料库中建立了预测物料流动性的模型，结果显示对模型具有显著影响的参数是 PSD、堆密度、流动因子系数（flow factor coefficient，FFC）和粉体流变仪参数。可压性反映粉末在机械压缩力作用下形成致密带材的能力，取决于物料受到压缩时发生弹性形变还是塑性形变，后者能产生较强的结合力[11]。若可压性差，则难以形成致密的颗粒。通过添加塑性辅料、使用表面改性技术[13]或喷雾干燥法[14]，可改善粉末的流动性和可压性，从而提高颗粒得率、降低脆碎度[15]。

吸湿性：大多数中药浸膏粉末极性强，易吸附水分，表现出强吸湿性[16]。吸湿会造成物料黏性增加、制剂成型困难等问题，并影响后续的贮存稳定性[10]。因此，研究者应考察浸膏干粉及其与辅料的混合粉的吸湿性，明确生产环境的湿度要求、最长暴露时长和干粉含水量适宜范围。若在制粒或贮存时发生吸湿、结块，可通过添加抗湿剂（如 β-环糊精、乳糖等）、控制环境湿度，或采用常压干燥/减压干燥等方式加以改善[10]。

黏性：大多数中药浸膏粉末本身具有一定黏性，有利于干法制粒。但多糖类、皂苷类和胶质等黏性物质含量较高的药材粉末在制粒过程中易黏附于辊轮表面，影响工艺顺畅性。此时，可通过加入润滑剂、选用防黏材质的辊轮、优化浸膏粉的制备工艺（如采用醇提取法）[11]等方法解决黏轮问题。若物料黏性不足，所得带材则松散、不成形，甚至粒度、脆碎度超限。此时，应适当增大水分含量或添加黏合剂。

2.1.2 载药量

载药量为浸膏粉末或药物干粉占成品的百分比，是制剂的核心质量指标，直接影响产品成型性、物料流动性、可压性，以及成品的质量稳定性。载药量过高，制粒时易黏轮，且稳定性考察过程中可能出现颗粒板结现象[17]；过低则影响工艺可行性（如脆碎度超标、成型困难、收率低等）。

提高载药量是中药固体制剂发展的重要方向，不仅有利于降低日服用剂量、提高患者依从性[18]，而且能降低生产成本和辅料引入风险[19]。此外，“药辅合一”理念的提出，为高载药量制剂的开发提供了新思路——以中药原粉替代传统辅料，利用部分药材原粉本身优良的物理性质（黏性大、PSD 均匀等）辅助颗粒成型[20]。

中药制剂处方一般由多味药材组成，不同批次药材的出粉率（所得药粉质量与生产中药材投入总质量之比）存在波动性。在实际生产中，应依据载药量范围确定制粒工艺的设计空间，避免因载药量波动影响颗粒成型性。建议以工艺过程顺畅性、一次成型率、粒度、脆碎度等为质量评价指标，在保证成品质量的情况下，尽可能减少辅料用量，并结合工艺参数范围和不同载药量产品的稳定性，确定物料的载药量范围。

2.1.3 含水量

水分可通过氢键和范德华力增强颗粒间的结合力，促进带材形成。在一定范围内，含水量与颗粒成品率呈正相关[21]。当含水量过低时，颗粒表面缺乏足够的液桥力，带材脆性大，在整粒过程中易发生过度破裂，产生大量细粉，从而降低颗粒得率或成型性；而含水量过高，则易导致粉末黏性增大，产生黏轮现象，降低生产效率，甚至导致结块、堵塞筛网[22]或影响产品稳定性。因此，在研发和生产过程中制定原辅料含水量限度的控制策略意义重大。含水量的控制上限可按式①计算（式中：8.0% 为 ChP 2025 年版规定的中药颗粒剂水分上限，辅料含水量按质量标准规定的上限计。式①为经验公式）；下限应以颗粒成型率和粒度为指标，从而保证成型性良好和终端产品质量合格。在实际应用中，主要通过控制环境湿度和制定提取端干粉含水量限度来调整原辅料含水量。

含水量控制上限 =[制剂量 ×（8.0% － 稳定性研究过程水分增长率 － 制剂内包过程吸湿增重）－ 辅料用量 × 辅料含水量]/ 浸膏干粉用量 ①

2.2 工艺参数与设备因素

与产品质量和生产效率密切相关的工艺和设备参数包括螺旋进料转速、压辊压力、压辊间隙、压辊转速、压辊表面花纹、压辊尺寸、整粒速度、制粒筛网规格等。

螺旋进料转速：螺旋进料转速是指将物料运送

到进料区的速度。转速越快，单位时间内进入压辊间的物料越多，所得带材厚度和颗粒得率也随之增加，且颗粒脆碎度呈下降趋势[23]。在工艺可接受的情况下，通常倾向于使用较高的螺旋进料转速，以提高生产效率[2]。

压辊压力：压辊压力将直接影响物料的压实性能[2]。较低压辊压力下获得的带材结构松散，在后续处理过程中易变形或断裂，导致质量风险；压辊压力过大又会导致带材质硬、可压性差、花粒或黏轮等问题。压辊的压力范围一般需结合设备性能来确定，可考察最高载药量时的最小压力（刚好成片或成粒）及最低载药量时的最大压力（刚出现黏轮或花粒），以此划定压力区间。

压辊间隙：压辊间隙是指 2 个压辊之间的最近距离[2]。若间隙过大，可能造成物料受力不均匀，颗粒成型性差；过小则可能无法使物料充分排气，同样影响颗粒成型。在实际生产中，若物料可压性良好，则倾向于选择小间隙，以增加压实力和颗粒密度；若物料黏性或湿度较大，则需要选择较大间隙，以便充分排气和降低挤压阻力，保证颗粒的形状和质量。

压辊转速：压辊转速决定了物料在压制区域的停留时间，直接影响物料的排气效果和压实性[2]。若压辊转速过快，易导致压实性下降（带材硬度下降、脆碎度增加）且细粉量增加（颗粒得率减少）[23]；若压辊转速过慢，则排气效果差，同时造成物料堆积。压辊转速是制约生产效率的关键参数。在工艺可接受的情况下，宜使用较高的压辊转速，以提高生产效率[2]。

压辊表面花纹：应根据物料属性选择表面构造适宜的压辊，防止物料在压制时出现打滑、抱死等现象。干法制粒常用压辊的表面纹路分为光辊型、网纹型和直纹型 3 种[2]。其中，光辊型摩擦系数小，一般适用于流动性差、黏性好的物料；网纹型适用于流动性好、黏性差的物料；直纹型适用于流动性和黏性均适中的物料。

压辊尺寸：压辊尺寸是干法制粒放大研究中的关键设备参数，包括压辊的直径和宽度，需要与物料处理能力相匹配。大尺寸压辊能提高单位时间的物料处理量，但需结合进料速度进行调整，避免因物料堆积导致排气不充分或压辊过载。

整粒转速：整粒转速可影响整粒效率、颗粒粒度与 PSD。整粒转速过高，可能导致颗粒过度破碎（细粉增加）；转速过低，又可能堵塞筛网网孔，影响颗粒产量。在避免整粒工序成为限速步骤的前提下[2]，可根据设备的整粒转速范围，选用相对较低的速度。

整粒筛网规格：筛网孔径可决定成品的粒度，孔径过大的筛网制得的颗粒不规则，过小时则可能产生较多细粉。对于流动性差的物料，不宜选择较孔径小的筛网[2]。

3　干法制粒的放大策略

中药研发与生产之间的技术转移一般涉及设备匹配、工艺参数调整、过程控制等。在合规前提下，技术人员需持续探究降低生产放大过程中变异性的方法。具体的放大策略可分为基于工程原理的相似放大、基于过程分析技术（process analytical technology，PAT）的建模放大和基于物理学性质的建模放大。

3.1　相似放大

相似放大是维持不同生产尺度之间工艺相似性的放大方法[24]，适用于制药行业使用相同系列、不同规格的设备进行工艺放大[25]。为了获得符合质量要求的目标颗粒，这些相似性包括几何相似性（如容器尺寸比和压辊宽度比接近）、运动学相似性（如颗粒在制粒机内部保持相似的运动速度）和动力学相似性（如颗粒所受的力或碰撞能量相似）[26-27]。

有研究[28]基于实验设计（design of experiments，DoE）确定高风险变量后，针对压辊压力、压辊间隙、整粒速度与制粒筛网孔径等关键工艺参数（critical process parameter，CPP），提出了相应的放大建议。

压辊间隙：在放大研究过程中，应保持间隙（S）与辊轮直径（D）比值不变。放大系数按式②计算。

$$S_1/D_1=S_2/D_2 \qquad ②$$

式中：下标 1 和 2 分别表示小试和放大工艺，下同。

压辊压力：根据 Johanson 模型，在固定 S/D 比值的基础上，保持 $R_f/(W\times D)$ 比值（式中：R_f 为压

辊压力，W 为压辊宽度）恒定，可获得相同的最大压力值（P_{max}），从而控制带材密度。压辊压力的放大系数按式③计算。

$$R_{f2}/R_{f1}=W_2D_2/W_1D_1 \quad ③$$

螺旋进料转速和压辊转速：在放大研究过程中，一般会忽略物料在夹紧区压辊表面的滑移。在物料与压辊转速相同的条件下，根据质量平衡关系，可按式④计算物料的质量流量（Q）。由式④可知，保持螺旋进料转速与压辊转速之比恒定，即可保证目标带材密度恒定。

$$Q=\rho\pi DWSN_R=C_SN_S \quad ④$$

式中：ρ 为带材密度；N_R 为压辊转速；N_S 为螺旋进料转速；C_S 为螺杆每旋转一次输送的物料量。

整粒筛网孔径和整粒转速：这 2 个参数一般无需进行放大研究。整粒筛网孔径是一个与生产尺度无关的变量，在放大时保持不变即可。对于整粒转速，宜选择较低的速度，只要能避免颗粒在机器内堆积即可。

在压辊成型过程中，可借助无量纲数预测工艺参数，使不同生产尺度所得带材的密度保持一致，从而获得粉体学特性相似的颗粒 [25,29]。其中，压辊压力并不随着压辊直径成比例增加，而是存在式⑤所示关系 [25]。

$$\sqrt{\frac{D_2}{D_1}}=\frac{R_{f2}}{R_{f1}} \quad ⑤$$

值得注意的是，在实际生产中，根据相似放大策略获得的放大工艺参数，仍需开展验证试验予以确认。

3.2 建模放大

相似放大多受限于物理过程 [30]。建模放大策略则是采用数学模拟方法，通过建立物料运动的数学模型，确定放大工艺的参数。该策略的优势在于：①能系统分析各参数间的相互作用，快速筛选最优参数组合，减少试错试验的次数；②可实现跨设备参数映射，即通过基于小试数据构建的模型，预测中试设备的等效参数设置，以减少放大时的重复试验；③预测能力强，不受批次规模或设备几何形状的限制 [25]。但在商业规模工艺模拟时，粒子数量增多会显著增加中央处理器对粒子接触求解和显式时间积分的计算量，最终导致模拟计算受限 [31]。后续可结合多种模型，降低计算成本、缩短计算时间 [25]。

3.2.1 基于 PAT 的建模放大

传统质量检测长期受限于人工检测方式数据处理能力弱、复杂模式识别困难、动态响应滞后等问题，难以满足制药行业快速、准确的生产需求 [32]。FDA 已发布了 PAT 相关指导原则 [33]，鼓励制药企业在生产过程中实施实时监控措施。近 20 年来，高精度传感器技术和智能制造设施不断完善，为推进 PAT 的实践应用开辟了新路径。表 1 总结了不同的 PAT 工具 [1,25,32,34-45] 在干法制粒工艺中的应用。

张大玮等 [36] 采集了 355 个生产样本的近红外光谱，采用偏最小二乘法（partial least square method，PLS）建立模型，预测颗粒水分、堆密度、休止角和粒度。该研究证明了 NIR 结合 PLS 所得定量模型的预测准确性，指出该模型可应用于工业生产规模中药制粒过程的关键质量属性（critical quality attribute，CQA）监控。Khorasani 等 [37] 将 NIR-CI 技术与主成分分析法相结合，得到带材孔隙分布图，进一步建立了颗粒 PSD 的预测模型。该研究表明，在较高压辊压力和较低压辊转速的工艺条件下，所得带材孔隙率小，得到的颗粒粒径大，细粉率低。并且，NIR-CI 结合化学计量学模型可作为无损监测工具，用于优化压辊工艺，以获得稳定性良好的颗粒。Lyytikäinen 等 [46] 在保持产品原有成分的前提下，验证商业化批次生产转换为连续化生产的可行性。对干法制粒机所得的颗粒进行压片处理，再通过拉曼光谱获取片剂的化学成分分布图。结果显示，所得片剂的含量均匀度超限，表明该处方工艺不适用于连续化生产线，后续应考虑更换物料和调整工艺流程。

PAT 工具在基于质量源于设计（quality by design，QbD）理念生产高质量药物制剂的过程中可发挥重要作用，可协助研究者明确 CPP 和 CQA 之间的关联（图 2）[45,47]。在工艺放大和商业化生产过程中，PAT 工具还可用于：实时监测 CQA，灵活调整过程参数，以确保工艺一致性 [48-49]；结合化学计量学建立预测

表 1　检测干法制粒过程中物料质量属性的 PAT 工具

Tab.1　PAT Tools for Detecting Material Quality Attributes in Dry Granulation Process

PAT 工具	物料质量属性 [1)]	参考文献
近红外光谱（near-infrared spectroscopy，NIR）	带材：密度、抗张强度、含水量、含量均匀度；颗粒：粒度和 PSD、休止角、堆密度、含水量	[32,34-36]
近红外化学成像（near-infrared chemical imaging，NIR-CI）	带材：密度及其分布、孔隙率、含量均匀度；颗粒：PSD	[25,32,37]
拉曼光谱（Raman spectroscopy）	带材：含量均匀度；颗粒：形状、粒度、PSD	[1,38-39]
太赫兹技术（terahertz technology）	带材：密度、孔隙率、含水量；颗粒：含水量	[1,32,40-41]
微波谐振技术（microwave resonance technology）	带材：密度、含水量、孔隙率；颗粒：粒度、含水量	[1,25,35]
X 射线显微计算机断层扫描（X-ray computed microtomography，μCT）	带材：密度及其分布、孔隙率	[32]
红外热成像术（infrared thermography）	带材：密度及其分布、孔隙率、抗拉强度	[25,32]
聚焦光束反射测量（focused beam reflectance measurement，FBRM）	颗粒：粒度、PSD	[1]
激光三角法（laser triangulation）	带材：密度、厚度、固相分数	[42-43]
气体散射介质吸收光谱（gas in scattering media absorption spectroscopy，GASMAS）	带材：孔隙率	[44]
非接触式漫反射光谱（non-contact diffuse reflectance spectroscopy，NC-DRS）	带材：密度	[45]

模型，评估不同生产尺度对颗粒质量的影响；支持实时放行检验，显著缩短产品放行周期[45]；与持续工艺验证相结合，构建产品全生命周期过程控制体系，实现质量属性的可追溯及动态优化[50]。PAT 工具提高了研究者对干法制粒过程的分析和质量控制水平，但在数据处理方面存在不足：预测模型大多通过 PLS 和主成分分析法建立，对质量属性的预测准确性有限。未来，应进一步探索数据的高维处理运算方法，利用深度学习算法，开发新的预测模型[32]。

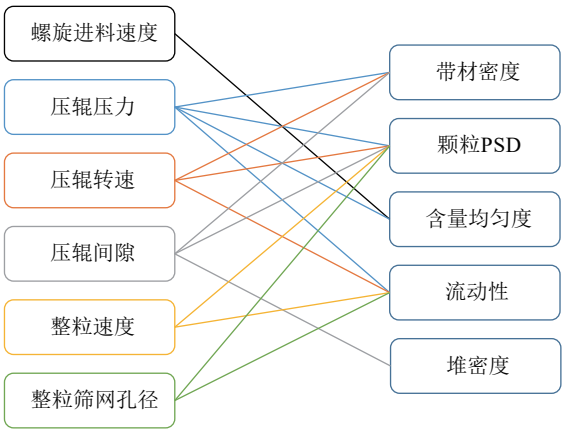


图 2　CPP 对带材及颗粒质量属性的影响

Fig.2　Effect of CPPs on Quality Attributes for Ribbons and Granules

3.2.2　基于物理学性质的建模放大

目前，研究人员也致力于采用基于物理性质的建模方法研究干法制粒工艺，以全面理解制粒过程并实现放大生产[25]。常用于干法制粒工艺放大研究的物理学模型包括离散元法（discrete element method，DEM）[31]和有限元法（finite element method，FEM）[51]。DEM 适用于模拟送料阶段的颗粒运动[25]；FEM 适用于模拟压制成型阶段的力学特性和物料行为[52]，且应用更广泛[53]。

李奥运[53]采用基于离散粉体内聚力的黏弹塑性团聚力接触模型，构建了 LG15 型干法制粒机的离散元模拟仿真平台，提出采用进料螺杆粉体输送体积流量与滚压间隙处粉体输送体积流量的压缩比作为特征参数，展现螺旋进料转速与压辊转速的协同耦合影响。该研究证明了体积流量压缩比是一个与设备尺寸无关的无因次评价参数，只要能维持体积流量压缩比恒定，结构不同的干法制粒机也可获得密度一致的带材，且所得颗粒的均匀性和稳定性良

好。Muliadi 等 [54] 运用三维 FEM，模拟改变进给应力（进料螺杆对物料施加的压强）和总液压力（液压缸施加在压辊上用于压实粉末的总机械力）的影响。采用 Drucker-Prager Cap 模型预测带材的纵向密度变化，所得的模拟结果与真实测量数据高度吻合，且模型构建过程中无需调节参数或进行拟合，极具应用前景。

随着计算机建模技术的突破 [52]，DEM 和 FEM 的协同模拟已成为研究颗粒体系的有效手段。Mazor 等 [55] 开发了三维 DEM-FEM 耦合模型，利用 DEM 获取颗粒处于稳态时的垂直截面瞬态，将螺杆进料区末端的颗粒瞬态速度作为 FEM 模型的输入数据；再通过 FEM 模拟压辊间的粉末压实过程，获取压辊压力和带材相对密度的预测结果。这 2 种模拟方法优势互补，可同步模拟干法制粒的进料和压实过程。

4 干法制粒放大生产时颗粒成型性差的原因分析与解决措施

对中药浸膏粉末而言，颗粒成型性差 [56] 是干法制粒放大过程中亟待解决的问题。下面从处方因素、工艺参数和设备因素 3 个方面，系统性分析其原因与解决措施。

4.1 处方因素

粉末可压性差 [6]、缺乏塑性形变能力、在压辊过程中主要发生弹性形变、经过压辊间隙后易回弹，这些因素会导致带材松散，无法形成紧实的颗粒。通过添加微晶纤维素 [57]、塑性淀粉等塑性辅料，或对原料进行微粉化处理（增加粒子间的接触点）[6]，可改善粉末可压性。原料含水量过低或黏性不足，会降低粒子间结合力，导致整粒过程细粉生成量增加或颗粒脆碎度超限。对此，可适度提高含水量或添加黏合剂加以改善。

4.2 工艺参数

若颗粒成型性差，应优先考虑压辊压力是否过小。但压辊间隙过小或过大均会影响颗粒成型性。因此在工艺放大时，需根据实际生产情况调整参数。此外，维持适宜的螺旋进料转速与压辊转速比值，能确保物料均匀、稳定地填充辊缝。转速比值过大时，可能形成硬度过高的带材 [6]；而比值过小时，物料塑性形变能力下降，甚至导致无法形成连续的带材 [7]。带材密度作为干法制粒工艺的一个 CQA，直接影响所得颗粒的粒度、流动性、可压性和均匀性等性质 [58]。在工艺开发过程中，不仅要确定达到带材目标密度的最佳干法制粒工艺参数，还应在工艺放大过程或向生产场地技术转移期间，尽可能保持带材密度的一致性 [58]。

整粒筛网孔径过小或整粒转速过快 [6]，易使合格颗粒过度破碎成细粉。因此，在确保中间产品顺利通过筛网的前提下，宜选择较低的整粒转速和比目标颗粒粒径小 1 ～ 2 个规格的筛网，以减少细粉生成量。此外，也可采用多级破碎方式，先将带材破碎成小块状物、再整粒获得颗粒，从而有效缩小颗粒 PSD 范围，提升颗粒粒度均匀性 [59]。

4.3 设备因素

进料时若存在空气滞留或细粉渗漏 [6]，会导致颗粒得率下降，细粉生成量过多。对此，可采用真空脱气装置、压紧或更换密封圈 [6]、增加侧封板的密实性 [11] 等措施加以改善。

采用常规的压辊系统进行压制时，有可能产生物料在压辊轮中间受力较大而在边缘受力较小的现象，导致带材密度分布不均匀，易在薄弱处断裂，产生细粉。若采用表面具有凹槽结构的压辊轮，增大物料与压辊表面间的摩擦力 [60]，可解决物料受力不均匀的问题，也可通过添加润滑剂缓解此现象 [52]。

5 总结

在工业化生产需求增长的背景下，干法制粒凭借自身优势成为常用的制粒技术之一。如何成功地将中药干粉制粒工艺从实验室小试放大至商业化生产规模，是从业者关心的问题之一。影响中药颗粒最终质量的因素众多，如物料的物理性质直接决定其是否可采用干法制粒工艺，压辊压力是影响颗粒成型的关键工艺参数。然而，当前的工艺放大研究仍主要依赖于经验基础与主观判断，缺乏系统性的科学方法，难以满足现代药品研发对质量一致性的要求。基于 QbD 理念，引入适宜的 PAT 工具，实时监控产品的 CQA，建立预测模型，可提前评判不同工艺参数对颗粒质量的影响。

总之，干法制粒工艺的放大需依托系统化理论的支持和先进的检测手段，推动工艺管控向智能化、精准化方向发展。随着计算机技术和在线检测手段的发展，中药颗粒干法制粒的规模化生产正逐步走向科学化、智能化，未来有望实现更高效、稳定的工业应用。

参考文献：

[1] 周冠芮, 杨婧, 张新瑞, 等. 过程分析技术在制粒过程中的研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2022, **34**(6): 106-110.

[2] 赵庭. 干法制粒工艺及应用的研究[J]. 流程工业, 2023(8): 78-80.

[3] Kleinebudde P. Improving process understanding in roll compaction [J]. *J Pharm Sci*, 2022, **111**(2): 552-558.

[4] 徐浩原, 任曼华, 何显洪, 等. 原辅料粉体学性质对片剂连续制造的影响[J]. 中国粉体技术, 2024, **30**(6): 97-118.

[5] 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.

[6] Smith T J, Sackett G, Sheskey P, *et al*. Chapter 31 - Development, scale-up, and optimization of process parameters: roller compaction [M]// Qiu Y H, Chen Y S, ZHANG G G Z, *et al*. Developing solid oral dosage forms. San Diego: Academic Press, 2009: 715-724.

[7] 况弯弯, 伍振峰, 万娜, 等. 中药干法制粒的研究思路探讨: 基于干法制粒技术研究的国内外研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, **44**(15): 3195-3202.

[8] 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.

[9] Bridgwater J. Mixing of powders and granular materials by mechanical means: a perspective [J]. *Particuology*, 2012, **10**(4): 397-427.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Shier A P, Kumar A, Mercer A, *et al*. Development of a predictive model for gravimetric powder feeding from an API-rich materials properties library [J]. *Int J Pharm*, 2022, **625**: 122071.

[13] 郑涛, 杨苏皖, 王希晨, 等. 基于表面改性技术改善黄芩、黄连浸膏粉综合性能及其评价研究[J]. 中草药, 2025, **56**(3): 808-818.

[14] 张英俊, 吴样明, 饶小勇, 等. 干燥方法对五味消毒饮浸膏粉质量属性的影响[J]. 中南药学, 2023, **21**(9): 2348-2354.

[15] 贾晓伟, 吴丹丹, 单长智, 等. 干法制粒技术在中药制剂中的应用探究[J]. 中国设备工程, 2021(10): 197-198.

[16] 孙爱萍, 袁波, 李娜, 等. 温肾壮骨颗粒的干法制粒工艺研究[J]. 中草药, 2018, **49**(6): 1324-1330.

[17] 张哲, 王珊珊, 张敏, 等. 天癸苁盈颗粒制剂工艺研究[J]. 中国医药科学, 2024, **14**(1): 83-86.

[18] 仰莲, 黄宇, 姜艳娇, 等. 当归补血膏制备工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2022, **18**(2): 97-103.

[19] 董育瑄, 王妍, 洪燕龙, 等. 提高中药固体制剂载药量的意义与途径[J]. 中国现代应用药学, 2024, **41**(3): 420-427.

[20] 杨日昭, 赵立杰, 黄延盛, 等. 以中药生粉为载体制备高载药量中药颗粒剂的探索研究[J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(13): 3356-3363.

[21] 李洁, 杜若飞, 冯怡, 等. 中药浸膏粉物理性质与干法制粒工艺的相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2011, **36**(12): 1606-1609.

[22] 吴司琪, 伍振峰, 岳鹏飞, 等. 中药制粒工艺及其设备的研究概况[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(3): 341-346.

[23] 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.

[24] Pandey P, Badawy S. A quality by design approach to scale-up of high-shear wet granulation process [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, **42**(2): 175-189.

[25] Jang E H, Park Y S, Kim M S, *et al*. Model-based scale-up methodologies for pharmaceutical granulation [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(5): 453.

[26] 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.

[27] von Eggelkraut-Gottanka S G, Abed S A, Müller W, *et al*. Roller compaction and tabletting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. Ⅰ. Granulation and tabletting of eight different extract batches [J]. *Pharm Dev Technol*, 2002, **7**(4): 433-445.

[28] FDA. Quality by design for ANDAs: an example for immediate-release dosage forms [EB/OL]. (2012-04-01)

［2025-12-03］. https: //fda.report/media/83664/quality-by-design-%28QbD%29-for-an-immediate-release.pdf.

［29］ 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.

［30］ Nakamura H, Fujii H, Watano S. Scale-up of high shear mixer-granulator based on discrete element analysis［J］. *Powder Technol*, 2013, **236**: 149-156.

［31］ Yan B C, Regueiro R. Large-scale dynamic and static simulations of complex-shaped granular materials using parallel three-dimensional discrete element method (DEM) on DoD supercomputers［J］. *Eng Comput*, 2018, **35**(2): 1049-1084.

［32］ 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]. 药学学报, 2026, **61**(2): 453-464.

［33］ FDA. PAT—A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance［EB/OL］. (2004-09-01)［2025-12-03］. https: //www.fda.gov/media/71012/download.

［34］ Khanolkar A, Patil B, Thorat V, *et al*. Development of inline near-infrared spectroscopy method for real-time monitoring of blend uniformity of direct compression and granulation-based products at commercial scales［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(7): 235.

［35］ Vovko A D, Vrečer F. Process analytical technology tools for process control of roller compaction in solid pharmaceuticals manufacturing［J］. *Acta Pharm*, 2020, **70**(4): 443-463.

［36］ 张大玮, 田埂, 熊皓舒, 等. 基于近红外光谱技术的养血清脑颗粒流化床制粒过程检测研究[J]. 中国中药杂志, 2022, **47**(14): 3806-3815.

［37］ 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.

［38］ Clarke J, Gamble J F, Jones J W, *et al*. Determining the impact of roller compaction processing conditions on granulate and API properties: impact of formulation API load［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2024, **25**(1): 24.

［39］ Nagy B, Farkas A, Gyürkés M, *et al*. In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process［J］. *Int J Pharm*, 2017, **530**(1/2): 21-29.

［40］ 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**(PtA): 124852.

［41］ Mróz M, Sznitowska M. Leveraging microwaves as a process analytical technology (PAT) tool in the pharmaceutical industry［J］. *Act Pol Pharm*, 2025, **82**(2): 345-353.

［42］ 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.

［43］ Lillotte T D, Bebernik P, Keck J, *et al*. Laser triangulation as a fast and reliable method for determining ribbon solid fraction; focus on accuracy, precision, and measurement time［J］. *Int J Pharm*, 2021, **610**: 121241.

［44］ Johansson J, Sparén A, Wikström H, *et al*. Optical porosimetry by gas in scattering media absorption spectroscopy (GASMAS) applied to roller compaction ribbons［J］. *Int J Pharm*, 2021, **592**: 120056.

［45］ Kim E J, Kim J H, Kim M S, *et al*. Process analytical technology tools for monitoring pharmaceutical unit operations: a control strategy for continuous process verification［J］. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(6): 919.

［46］ Lyytikäinen J, Kyllönen S, Ervasti T, *et al*. Challenges encountered in the transfer of atorvastatin tablet manufacturing – commercial batch-based production as a basis for small-scale continuous tablet manufacturing tests［J］. *Int J Pharm*, 2023, **647**: 123509.

［47］ Kim J Y, Chun M H, Choi D H. Control strategy for process development of high-shear wet granulation and roller compaction to prepare a combination drug using integrated quality by design［J］. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(1): 80.

［48］ Badawy S, Pandey P. Chapter 28 – Design, development, and scale-up of the high-shear wet granulation process［M］// Qiu Y H, Chen Y S, Zhang G G Z, *et al*. Developing solid oral dosage forms. 2nd ed. Boston: Academic Press, 2017: 749-776.

［49］ Yu M Z, Omar C, Weidemann M, *et al*. Roller compaction: Infrared thermography as a PAT for monitoring powder flow from feeding to compaction zone［J］. *Int J Pharm*, 2020, **578**: 119114.

［50］ 杨丹, 胡琳, 李茂光, 等. 质量源于设计理念下多糖结合疫苗系统开发及全过程控制策略[J]. 中国生物制品学杂志, 2025, **38**(8): 1012-1018.

［51］ 高豪峥．基于物料特性的干法制粒仿真分析及质量预测研究[D]．温州：温州大学, 2021.

［52］ Stamato H J, Sprockel O L．Design and scale-up of dry granulation processes［M]// Am Ende M T, Am Ende D J. Chemical engineering in the pharmaceutical industry: drug product design, development, and modeling．Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2019: 81-118.

［53］ 李奥运．干法滚压压片质量属性调控关键技术研究[D]．南昌：南昌大学, 2022.

［54］ Muliadi A R, Litster J D, Wassgren C R．Validation of 3-D finite element analysis for predicting the density distribution of roll compacted pharmaceutical powder［J]．*Powder Technol*, 2013, **237**: 386-399.

［55］ Mazor A, Orefice L, Michrafy A, *et al*．A combined DEM & FEM approach for modelling roll compaction process［J]．*Powder Technol*, 2018, **337**: 3-16.

［56］ 丁涵, 徐忠坤, 王振中, 等．基于AHP-CRITIC混合加权法和Box-Behnken设计-响应面法优化羌芩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.

［57］ Paulausks A, Kolisnyk T, Mohylyuk V．The increase in the plasticity of microcrystalline cellulose spheres' when loaded with a plasticizer［J]．*Pharmaceutics*, 2024, **16**(7): 945.

［58］ Vasudevan K V, Pu Y E, Amini H, *et al*．Using a model-based material sparing approach for formulation and process development of a roller compacted drug product［J]．*Pharm Res*, 2022, **39**(9): 2083-2093.

［59］ 何坦, 叶彬, 杨超, 等．中药浸膏片干法制粒工艺研究[J]．山东化工, 2024, **53**(21): 41-43.

［60］ Yu M Z, Omar C S, Weidemann M, *et al*．Relationship between powder properties and uniformity of ribbon property using feeding guider designs with thermography (PAT) in roller compaction［J]．*Powder Technol*, 2022, **398**: 117134.

（上接第 1038 页）

［50］ Gu T Q, Xiao Y L, Shao Z M．Intratumor heterogeneity in breast cancer: tracing its origins and translating findings into clinical practice［J]．*Precis Med Eng*, 2024, **1**: 100006.

［51］ Yamazaki C M, Yamaguchi A, Anami Y, *et al*．Antibody-drug conjugates with dual payloads for combating breast tumor heterogeneity and drug resistance［J]．*Nat Commun*, 2021, **12**: 3528.

［52］ Nguyen T D, Bordeau B M, Balthasar J P．Mechanisms of ADC toxicity and strategies to increase ADC tolerability［J]．*Cancers* (Basel), 2023, **15**(3): 713.

［53］ de Bever L, Popal S, van Schaik J, *et al*．Generation of DAR1 antibody-drug conjugates for ultrapotent payloads using tailored GlycoConnect technology[J]．*Bioconjugate Chem*, 2023, **34**(3): 538-548.

［54］ Clardy S M, Uttard A, Du B, *et al*．Site-specific Dolasynthen antibody-drug conjugates exhibit consistent pharmacokinetic profiles across a wide range of drug to antibody ratios［J]．*Mol Cancer Ther*, 2024, **23**(1): 84-91.