

口服固体制剂颗粒的离散元建模与破碎行为分析

罗林秀^{1#}, 管天冰^{1#}, 罗安琪¹, 刘曾¹, 王宇婷¹, 姜彦伶¹, 路政¹, 唐劲草¹,
陈双扣¹, 孙会敏^{2*}, 戴传云^{1*}

(1. 重庆科技大学, 化学化工学院, 制药过程数字化重庆市重点实验室, 重庆 401331; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要: 单元颗粒在口服固体制剂 (oral solid dosage forms, OSD) 生产过程中的破碎规律与中间产品或终产品的质量息息相关。为精准表征颗粒和探索颗粒破碎演变规律, 本文采用离散元 Bonding 模型研究模型参数、颗粒形状和工艺条件 (加载模式和加载速率) 对颗粒破碎的影响, 以动态形变、力-时间曲线、破碎率、最大碎片尺寸比和断裂强度等表征颗粒破碎规律。结果表明, 颗粒破碎受力分别与法向强度、黏结半径呈正相关, 与单位面积法向刚度、单位面积切向刚度呈负相关, 与切向强度呈弱相关; 颗粒的破碎率与颗粒的长径比呈负相关, 最大碎片尺寸比与颗粒的长径比呈正相关; 三种加载模式中, 压缩加载破碎率最大, 剪切加载破碎率次之, 磨损加载破碎率最小, 且最大碎片尺寸比与加载速率呈正相关, 加载模式和加载速率对颗粒破碎率无相互影响, 但对最大碎片尺寸比有相互影响。研究结果将为我国 OSD 由批制造向先进制造转变提供理论基础。

关键词: 原辅料颗粒; 离散元建模; Bonding 模型; 破碎规律

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)04-1057-10

Discrete element modeling and breakage behavior analysis of oral solid dosage form particles

LUO Lin-xiu^{1#}, GUAN Tian-bing^{1#}, LUO An-qi¹, LIU Zeng¹, WANG Yu-ting¹, JIANG Yan-ling¹,
LU Zheng¹, TANG Jing-cao¹, CHEN Shuang-kou¹, SUN Hui-min^{2*}, DAI Chuan-yun^{1*}

(1. School of and Chemical Engineering, Chongqing University of Science and Technology, Chongqing Key Laboratory of Pharmaceutical Digitalization, Chongqing 401331, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: The breakage pattern of unit particles during the production of oral solid dosage forms (OSD) is closely related to the quality of intermediate or final products. To accurately characterize the particles and study the evolution law of particle breakage, the Bonding model of the discrete element method (DEM) was used to investigate the breakage patterns of model parameters, particle shape and process conditions (loading mode and loading rate) on the dynamic breakage, force-time curve, breakage rate, maximum breakage size ratio and fracture strength of particles. The results showed that the particle breakage force was positively correlated with normal strength and bonded disk scale, negatively correlated with normal stiffness per unit area and tangential stiffness per unit area, and weakly correlated with tangential strength. The particle breakage rate was negatively correlated with

收稿日期: 2023-08-16; 修回日期: 2024-02-28.

基金项目: 重庆市自然科学基金创新发展联合基金项目 (2023NSCQ-LZX0187); 重庆市自然科学基金面上项目 (CSTB2023NSCQ-MSX0712); 重庆科技大学硕士研究生创新计划项目 (YKJCX2220510).

[#]共同第一作者.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-67095721, E-mail: sunhm@126.com;

Tel / Fax: 86-23-65022212, E-mail: cydai@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0980

the aspect ratio of the particles, and the maximum breakage size ratio was positively correlated with the aspect ratio of the particles; among the three loading modes, the breakage rate of compression breakage model was the largest, the breakage rate of shear breakage model was the second largest, and the breakage rate of wear breakage model was the smallest; the maximum breakage size ratio was positively correlated with the loading rate, the loading mode and the loading rate had no mutual influence on particle breakage rate, but had mutual influence on the maximum breakage size ratio. The research results will provide a theoretical basis for the shift of OSD from batch manufacturing to advanced manufacturing.

Key words: particle; discrete element modeling; bonding model; breakage law

口服固体制剂 (oral solid dosage forms, OSD) 具有服用运输携带方便、质量稳定性好, 能满足不同临床需求的释放速率等特点, 是迄今为止常用和广泛使用的药物剂型之一^[1-3]。OSD 生产过程实质是对原辅料颗粒的加工处理, 包括粉碎、混合、制粒和压片等单元操作, 如何提取其中蕴含的变量间的影响规律, 建立可靠的关键性能参数工艺模型, 是制剂工艺研究的重要环节之一。基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念^[4], 通过实验设计 (design of experiment, DoE) 方法, 是当前最新的系统研究方法。然而, 该方法构建的数学模型为黑盒子数学模型, 对生产过程原辅料颗粒的演变缺乏科学理解, 因果关系描述及可解释性不显著, 且模型缺乏内在机制的理性指导, 难以挖掘和描述数据中的共性规律, 其通用性 (generalization) 仍有待于进一步研究。

原辅料颗粒的破碎行为贯穿 OSD 生产全过程, 如物料的粉碎、输送、压片等不同的操作单元中, 对中间产品或终产品的质量性能起决定性影响。因此, 研究原辅料颗粒破碎行为, 探索关键性能参数和工艺条件对其形变, 特别是基于参数影响的破碎规律对理解物料和工艺对产品质量的影响有十分重要意义。然而, 原辅料单元颗粒通常是微米级, 实际生产中的设备很难实时检测和分析其破碎受力与破碎行为, 因此通过物理实验难以获得原辅料单元颗粒介观尺度的破碎规律。

近年来, 随着计算机及技术的快速发展, 建模与模拟 (modeling & simulation, M&S) 替代试错法是制药领域的研究热点。2022 年 11 月和 2023 年 5 月, 美国 FDA 及国家药品监督管理局评审中心先后发布了《Successes and Opportunities in Modeling & Simulation for FDA》和《化学口服制剂连续制造技术指导原则》等文件, 强调 M&S 在药品研究和监管决策中的重要作用。其中, 离散的颗粒尺度 M&S 方法如离散元法 (discrete element method, DEM) 用于研究颗粒材料行为, 是国内外学者采用的主要方法之一。DEM 最初由 Cundall 等^[5]提出并用于岩石颗粒建模仿真, 经过国内

外学者对接触判断和颗粒模型的不断改进, 已发展成为一种常用于各种固体颗粒过程模拟和预测的计算建模方法^[6-8]。应用 DEM 进行颗粒破碎仿真时必须对颗粒进行建模, Bonding 模型为常用的颗粒破碎模型, 其模型参数被认为是揭示颗粒破碎介观规律的关键性能参数, 能够较好表达颗粒复杂的破碎力学特性。Zhang 等^[9]通过单颗粒压碎数值试验探究了最小子颗粒尺寸、子颗粒间黏结强度、子颗粒间摩擦系数及局部阻尼系数等细观参数对颗粒破碎宏观力学性能的影响, 揭示了单元颗粒破碎的细观影响机制。Horabik 等^[10]采用径向压缩方式对圆柱形淀粉颗粒破碎进行数值试验, 结果表明颗粒破碎取决于黏结强度与杨氏模量、接触弹性模量的比值, 且 Bonding 模型可以描述淀粉颗粒脆性、半脆性或韧性破碎模式。Du 等^[11]采用 Bonding 模型建立包膜肥料颗粒仿真模型, 通过响应面法对模型参数进行标定。综上研究表明, 采用 Bonding 模型对颗粒破碎仿真时参数选取至关重要, 但目前针对模型参数选取影响颗粒破碎的研究仍不完善, 除模型参数选取外, 颗粒破碎数值试验仍需开展进一步研究。

本文采用 DEM 对原辅料单元颗粒在 OSD 单元操作过程中的复杂破碎行为进行过程建模, 首先研究 Bonding 模型参数对单元颗粒破碎的影响规律, 进而研究单元颗粒形状和不同工艺条件 (加载模式和加载速率等) 下单元颗粒介观尺度的破碎演变规律, 最后以单元颗粒动态形变过程、力-时间曲线、破碎率 (即颗粒断裂黏结键数目与初始黏结键数目的比值)、最大碎片尺寸比 (即颗粒破碎后剩余的子颗粒数目与初始子颗粒数目比值) 和断裂强度表征单元颗粒破碎行为。这种基于数值模拟研究单元颗粒破碎的方法将为固体制剂研究提供一种新思路, 为医药工业数字化和智能化提供理论基础。

材料与方法

颗粒选择 本文未确定研究颗粒种类, 是以原辅料单元颗粒作为研究对象揭示医药工业领域颗粒的介

观尺度破碎规律。单元颗粒尺寸和形状对模拟计算速度有巨大影响,子颗粒尺寸减小会导致模拟时间大幅增加,因此使用粒径为0.1 mm的子颗粒团聚成形状和粒径各异的单元颗粒作为研究颗粒(见颗粒建模和颗粒形状建模部分)。

颗粒信息 本征参数由泊松比、密度和剪切模量组成,接触参数由碰撞恢复系数、静摩擦系数和滚动摩擦系数组成,通常用来描述颗粒物理特性。基于前人研究结果与经验^[12,13],确定本文颗粒泊松比为0.3、密度为1 500 kg·m⁻³、剪切模量为1e+07 Pa。就接触参数而言,基于课题组前期对原辅料颗粒接触参数的大量标定试验^[14-16],从而确定颗粒间(颗粒与板)碰撞恢复系数为0.5、颗粒间(颗粒与板)静摩擦系数为0.5,颗粒间(颗粒与板)滚动摩擦系数为0.01。

颗粒建模 颗粒构建过程以球形颗粒为例,单元颗粒由无数子颗粒组成(图1)。首先将建模软件(Solidworks)绘制好的单元颗粒模型导入离散元软件,以随机填充的方式进行颗粒模型填充,设置静态颗粒工厂使粒径0.1 mm的子颗粒充满几何体,待子颗粒沉积稳定后移除多余子颗粒,填充结束后导出每个子颗粒坐标,即原辅料单元颗粒模板构建完成。其他形状颗粒也按类似方法得到相应的颗粒模板。

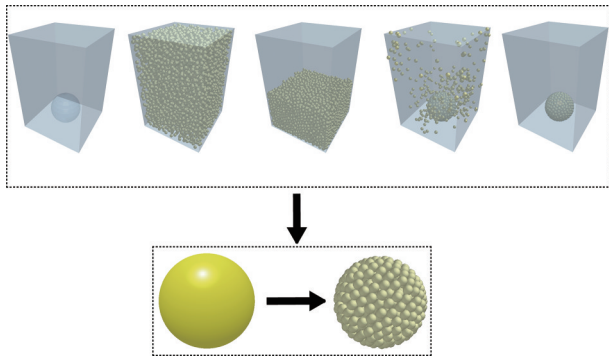


Figure 1 Particle template modeling process

Bonding 模型构建 Bonding 模型^[17]通常用来模拟固体颗粒破碎。该模型将单元颗粒看作一种由无数子颗粒构建组合的单颗粒团簇,子颗粒间通过黏结键固定黏结。这种独特的颗粒结构在外力作用下会发生变形,当子颗粒间的黏结键变形到一定程度,黏结键失效达到一定数目时,子颗粒相互分离发生破碎,产生不同尺寸的颗粒碎片。Bonding 模型假设两个子颗粒(A和B)之间的黏结键是一个虚拟平板(图2)。该模型参数包括单位面积法向刚度(normal stiffness per unit area, S_n)、单位面积切向刚度(shear stiffness per unit area, S_t)、法向强度(normal strength, σ_{max})、切向强度

(shear strength, τ_{max})和黏结键半径(bonded disk scale, R_B),其中 S_n 为沿黏结键主轴的拉伸或压缩刚度, S_t 为与黏结键主轴正交平面上的剪切刚度, σ_{max} 为黏结键断裂前所能承受的最大正应力, τ_{max} 为黏结键断裂前所能承受的最大切向应力, R_B 为子颗粒间的黏结键半径。这些参数常用于描述颗粒的应力与变形,及颗粒强度和稳定性。

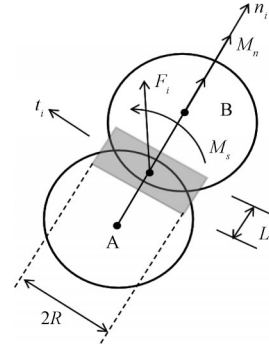


Figure 2 Bonding model schematic. R : Bonded disk radius, L : Bonded disk length; F_i : Force applied to the particle; M_n : Normal moment applied to the particle; M_s : Shear moment applied to the particle; t_i and n_i definition: Unit vectors in the contact plane

随着模拟进行,子颗粒间相互作用,黏结键受到外力作用时键产生力的计算公式如下:

$$\delta F_n = -v_n S_n A \delta_t \quad (1)$$

$$\delta F_t = -v_t S_t A \delta_t \quad (2)$$

$$\delta M_n = -\omega_n S_n J \delta_t \quad (3)$$

$$\delta M_t = -\omega_t S_n \frac{J}{2} \delta_t \quad (4)$$

在黏附开始后,随着时间步长的增加,黏附结合开始出现:

$$A = \pi R_B^2 \quad (5)$$

$$J = \frac{1}{2} \pi R_B^4 \quad (6)$$

式中 A 、 J 、 δ_t 、 R_B 分别为结合接触面积、惯性矩、时间步长、黏结半径; δF_n 、 δF_t 、 δM_n 、 δM_t 分别为法向力、切向力、法向力矩、切向力矩; S_n 、 S_t 、 V_n 、 V_t 、 ω_n 、 ω_t 分别为单位面积法向刚度、单位面积切向刚度、法向速度、切向速度、法向角速度、切向角速度。

该模型中,黏结键断裂是由于子颗粒间的法向和切向作用比其最大值更显著。断裂失效时最大法向和切向强度为:

$$\sigma_{max} < \frac{-F_n}{A} + \frac{2M_t}{J} R_B \quad (7)$$

$$\tau_{max} < \frac{-F_t}{A} + \frac{M_n}{J} R_B \quad (8)$$

式中 σ_{max} 、 τ_{max} 分别为法向强度、切向强度。

实际研发和生产中单元颗粒的强度与稳定性往往表现为弹性、脆性及塑性等颗粒特性, 破碎过程中不同颗粒特性存在不同破碎行为, 还会对下一步操作中颗粒流动性、压缩性、溶解性及崩解性等存在不同影响。鉴于此, 接下来将从 Bonding 模型参数对实际生产过程中颗粒破碎力学特性进行介观分析。

模型参数选择 为了使模拟结果更准确, 本文结合 Cooper 等^[18]和 Antonyuk 等^[19]研究的颗粒破碎曲线演变结果, 建立了 16 组模型参数体系 (表 1) 进行数值模拟, 以此来研究模型参数对颗粒破碎规律的影响。

Table 1 System of different model parameters. S_n : Normal stiffness per unit area; S_t : Shear stiffness per unit area; σ_{max} : Normal strength; τ_{max} : Shear strength; R_B : Bonded disk scale

No.	$S_n/N \cdot m^{-3}$	$S_t/N \cdot m^{-3}$	σ_{max}/Pa	τ_{max}/Pa	R_B/mm
1	1e+10	1e+08	4e+04	2e+04	0.5
2	5e+10	1e+08	4e+04	2e+04	0.5
3	1e+11	1e+08	4e+04	2e+04	0.5
4	5e+11	1e+08	4e+04	2e+04	0.5
5	1e+10	5e+08	4e+04	2e+04	0.5
6	1e+10	1e+09	4e+04	2e+04	0.5
7	1e+10	5e+09	4e+04	2e+04	0.5
8	1e+10	1e+08	6e+04	2e+04	0.5
9	1e+10	1e+08	8e+04	2e+04	0.5
10	1e+10	1e+08	1e+05	2e+04	0.5
11	1e+10	1e+08	4e+04	6e+04	0.5
12	1e+10	1e+08	4e+04	1e+05	0.5
13	1e+10	1e+08	4e+04	1.4e+05	0.5
14	1e+10	1e+08	4e+04	2e+04	0.55
15	1e+10	1e+08	4e+04	2e+04	0.6
16	1e+10	1e+08	4e+04	2e+04	0.65

颗粒形状建模 为了构建的单元颗粒贴近不同形状的真实颗粒, 本文通过 Solidworks 分别构建了长径比 (aspect ratio, AR) 为 1、1.2、1.4、1.6 等 4 种不同形状的颗粒 (图 3)。其中 AR 为 1 的单元颗粒由 589 颗子颗粒组成, AR 为 1.2、1.4、1.6 的单元颗粒分别由 805、1 118、1 455 颗子颗粒组成。

工艺条件研究

加载模式选择 为了研究实际生产工况对颗粒破

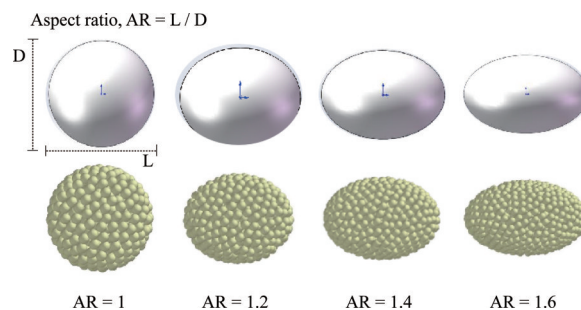


Figure 3 Shaped particles with different AR values. AR: Aspect ratio; D: Radial diameter of particle; L: Transverse longest diameter of particle

碎的影响, 基于数值模拟的计算机限制, 本文没有对实际工况设备进行详细建模, 仅对颗粒破碎的相关工艺过程进行简化建模, 绘制了 3 种加载模式 (图 4) 研究颗粒破碎。其中压缩破碎模型 (Mode 1) 加载板为直径为 2 mm, 厚度为 0.2 mm 的圆盘; 剪切破碎模型 (Mode 2) 下板长和宽均为 3.5 mm, 厚度为 0.5 mm, 切刀刀刃角度为 53.2°, 刀刃深度和长度分别为 0.5 和 2 mm; 磨损破碎模型 (Mode 3) 加载板与 Mode 1 一致。

加载速率选择 为了研究生产过程中机械外力作用和挤压振动频率对颗粒破碎行为的影响, 基于模拟颗粒粒径小, 加载速率大难以观察颗粒破碎过程, 为了能够合理展现颗粒破碎过程, 选择加载速率为 0.5、1、5、10 mm·s⁻¹ 进行研究。

数据分析 采用 Solidworks、Origin 软件完成试验设计、数据分析和图像处理。

结果

1 模型参数对颗粒破碎受力的影响

选用不同模型参数组合 (表 1) 进行颗粒破碎数值模拟试验 (图 5), 发现颗粒在破碎过程中都经历了“I 压缩—II 弹性形变—III 颗粒破碎临界—IV 颗粒溃损”4 个不同阶段。从不同模型参数表征颗粒破碎力随时间的变化情况中可以看出, S_n 增大颗粒峰值压

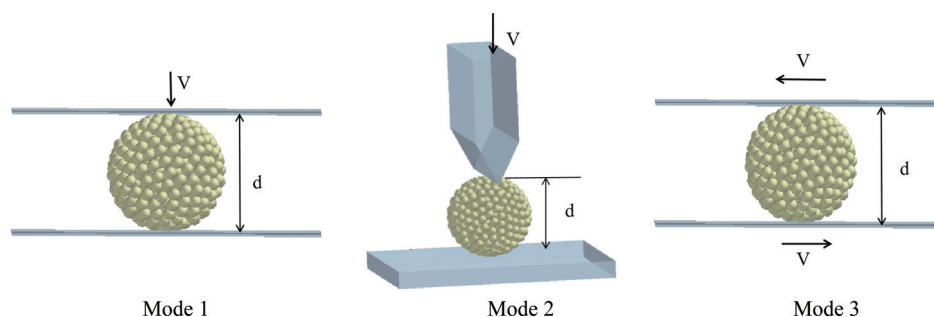


Figure 4 Loading mode diagram. Mode 1: Compression breakage model; Mode 2: Shear breakage model; Mode 3: Wear breakage model. d: Particle diameter; V: Loading rate

力逐渐下降, S_i 增大峰值压力先增大后下降, 且峰值时间 (峰值压力所对应的时间) 左移 (图 5A、B)。当 S_n 为 $1e + 10$ 时颗粒达到 III 后呈锯齿波动下降, 0.06 s 后出现相对稳定的破碎受力; 当 S_n 为 $5e + 11$ 时达到峰值压力后急剧降低到 0, S_n 大于 $1e + 10$ 时颗粒在 0.04 s 后破碎受力保持小于 3 mN。表明 0.04 s 后, 颗粒间黏结键不会大量断裂, 只存在少量变形。 S_i 从 $1e + 08$ 增大到 $5e + 08$ 时, 峰值压力逐渐增大, 达到峰值压力后颗粒破碎受力呈锯齿状峰形下降, S_i 大于 $5e + 08$ 时峰值压力呈下降趋势。而 σ_{max} 、 τ_{max} 和 R_B 增大, 颗粒峰值压力增大, 且峰值时间右移 (图 5C~E)。 σ_{max} 为 $4e + 04$ 时颗粒压缩到 0.06 s 处破碎受力均保持为 0, 而 σ_{max} 大于 $4e + 04$ 时颗粒在 0.10 s 处破碎受力为 0。相当于 σ_{max} 越大, 颗粒内部黏结力越强, 黏结键越不易发生断裂, 颗粒越不易破碎。 τ_{max} 为 $1e + 05$ 和 $1.4e + 05$ 时, 随着 τ_{max} 增大, 峰值压力略微增大, 峰值时间略微右移, 而 τ_{max} 小于 $1e + 05$ 时峰值压力无显著变化。相当于 τ_{max} 对颗粒黏结强度影响比 σ_{max} 小, 对颗粒间黏结键变形和断裂影响不显著。 R_B 大于 0.5 时, 达到峰值压力前出现 1 个锯齿峰, 呈现出不同的破碎行为; R_B 小于等于 0.55 时, 颗粒受力在 0.06 s 左右保持 0 mN; R_B 大于 0.55 时, 颗粒破碎受力在 0.08 s 左右保持 0~10 mN。

为了更好地揭示模型参数对颗粒破碎的影响规律, 接着通过断裂强度^[18]分析颗粒破碎规律。基于公式:

$$\sigma_0 = \frac{4F_{max}}{\pi d^2} \quad (9)$$

式中 σ_0 、 F_{max} 、 d 分别为断裂强度、峰值压缩力、颗粒粒径。

根据公式 (9) 可得到不同模型参数下的断裂强度 (图 6)。随着 S_n 参数增大, 断裂强度逐渐减小; 随着 S_i 参数增大, 断裂强度先增大后减小; 随着 σ_{max} 与 R_B 参数增大, 断裂强度逐渐增大; 而 τ_{max} 随着参数增大, 断裂强度略微增大, 相比其他参数影响并不显著, 这与力-时间曲线变化类似。

2 颗粒形状对颗粒破碎的影响

为了研究颗粒形状对颗粒破碎的影响, 选用不同 AR 颗粒进行试验。图 7A 显示压缩破碎时, AR 为 1 的颗粒在 0 s 时颗粒内部速度接近均匀, 而 AR 大于 1 的颗粒主要是与上压板接触的颗粒具有较大速度。AR 为 1 的颗粒形变从两加载板接触加载中轴线处分裂, 加载结束时, 颗粒碎成清晰可见的两个大尺寸碎片; 而 AR 大于 1 的颗粒从颗粒边缘开始破碎, AR 从 1 增大到 1.6, 颗粒破碎数量逐渐减少, 残余颗粒尺寸逐渐增大。图 7B 显示随着 AR 增大, 颗粒破碎率逐渐减小, 最大碎片尺寸比逐渐增大, 与图 7A 中的破碎结果一致。

3 不同工艺条件对颗粒破碎的影响

3.1 不同加载模式对颗粒破碎的影响

为了研究不同加载模式下颗粒的破碎情况, 选用 Mode 1、Mode 2 和 Mode 3 等 3 种加载模式对颗粒破碎进行试验 (图 8)。Mode 3 颗粒破碎受力远高于另外 2 种加载模式; 从曲线走势看, Mode 1 破碎受力先增大再急剧降低, Mode 2 破碎受力缓慢增大后呈等锯齿峰变化, Mode 3 破碎受力逐渐增大, 0.05 s 后破碎受力陡增, 未

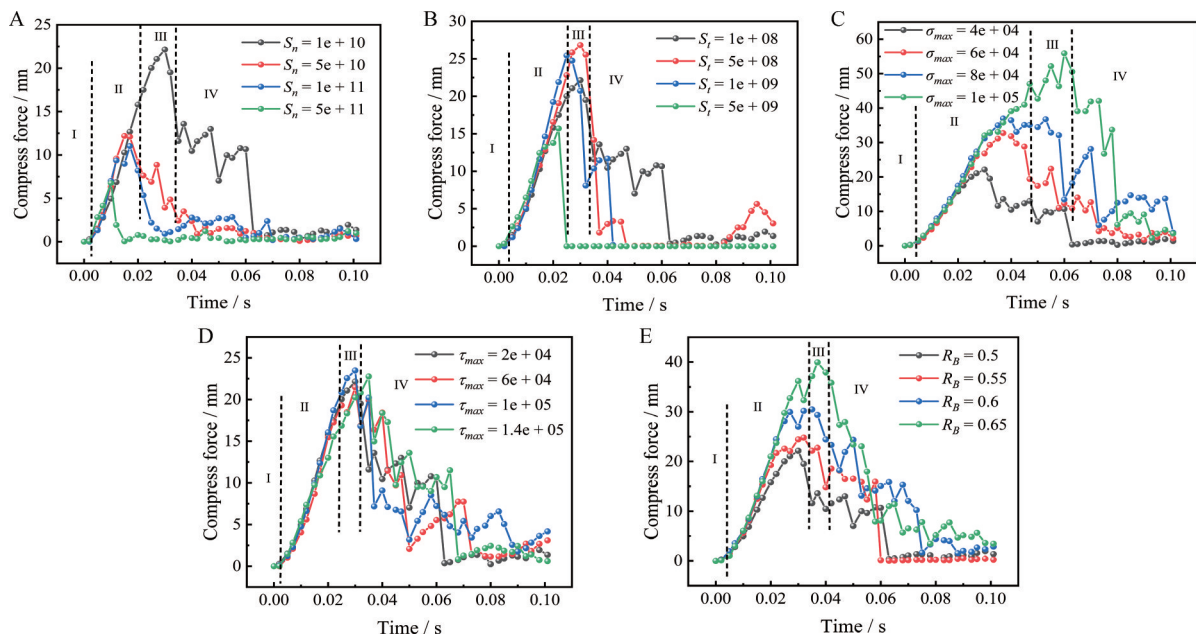


Figure 5 Force-time curve law of particle breakage under different model parameters. A: Normal stiffness per unit area, S_n ; B: Shear stiffness per unit area, S_i ; C: Normal strength, σ_{max} ; D: Shear strength, τ_{max} ; E: Bonded disk scale, R_B

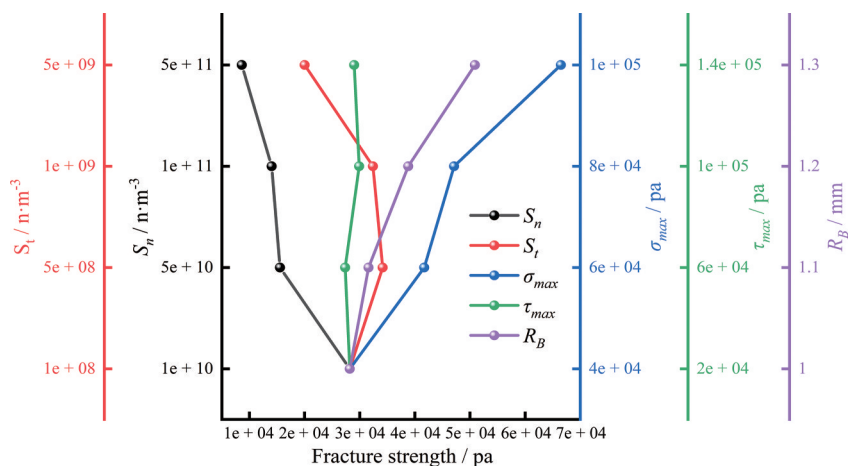


Figure 6 Fracture strength variation curves for different parameter values

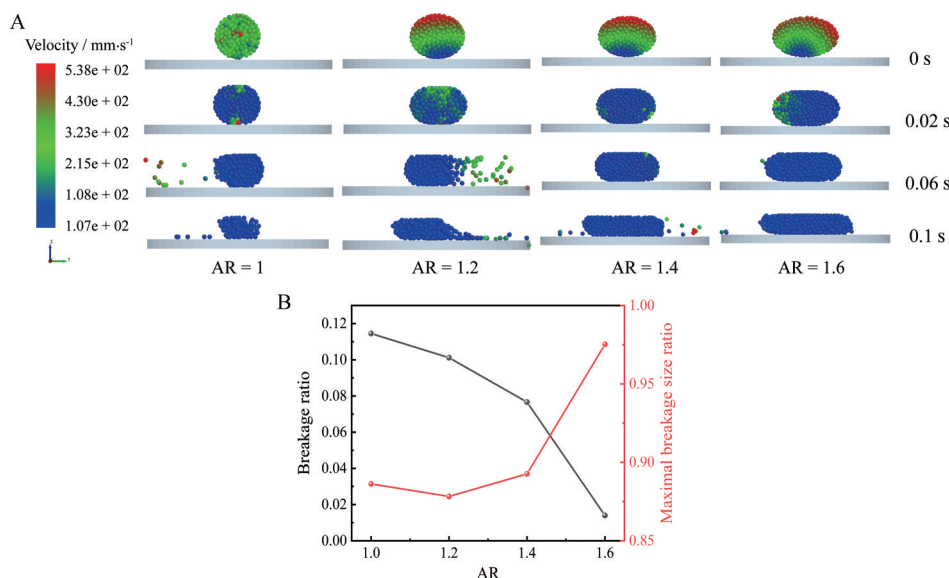


Figure 7 Effect of particle shape on particle breakage. A: Fracture process pattern of shaped particles (loading mode: Mode 1; loading rate: 5 mm·s⁻¹); B: Variation of particle breakage rate and maximal breakage size ratio

见明显锯齿峰形。从3种加载模式的颗粒破碎受力情况来看,加载模式不同,曲线趋势差异明显。

紧接着从颗粒动态形变、破碎率及最大碎片尺寸比方面对颗粒破碎内部机制进行分析。从介观尺度观察颗粒破碎规律(图9A), Mode 1 主要从颗粒中间径向破碎为两个大碎片,此结果与Li等^[20]试验结果相似, Mode 2 主要以切刀接触部分破碎为主, Mode 3 以两加载板接触部分发生磨损,以 Mode 1 破碎最为彻底, Mode 3 几乎没有发生明显破碎。图9B显示 Mode 1 破碎率最大,最大碎片尺寸比最小; Mode 3 破碎率最小,最大碎片尺寸比最大,与图9A结果一致。说明加载模式对颗粒强度影响存在差异。

3.2 不同加载速率对颗粒破碎的影响 为了研究加载速率对颗粒破碎的影响,以 Mode 1 进行试验。加载速率为 0.02 s 时颗粒速度存在明显差异,导致颗粒形

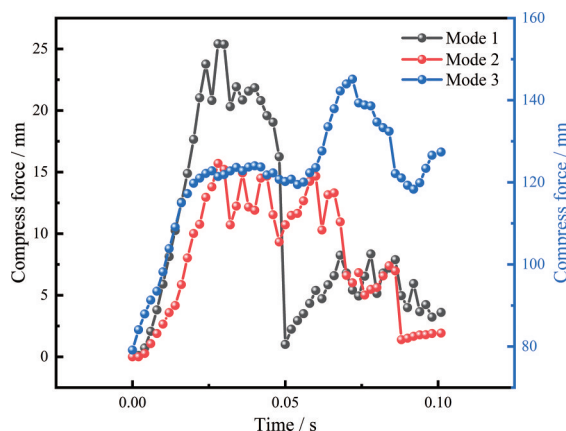


Figure 8 Variation of pressure-time curves under different loading modes

变部位不同,加载速率小于 1 mm·s⁻¹ 时,最大碎片尺寸明显小于 5 mm·s⁻¹ (图 10A)。加载速率小于 5 mm·s⁻¹,

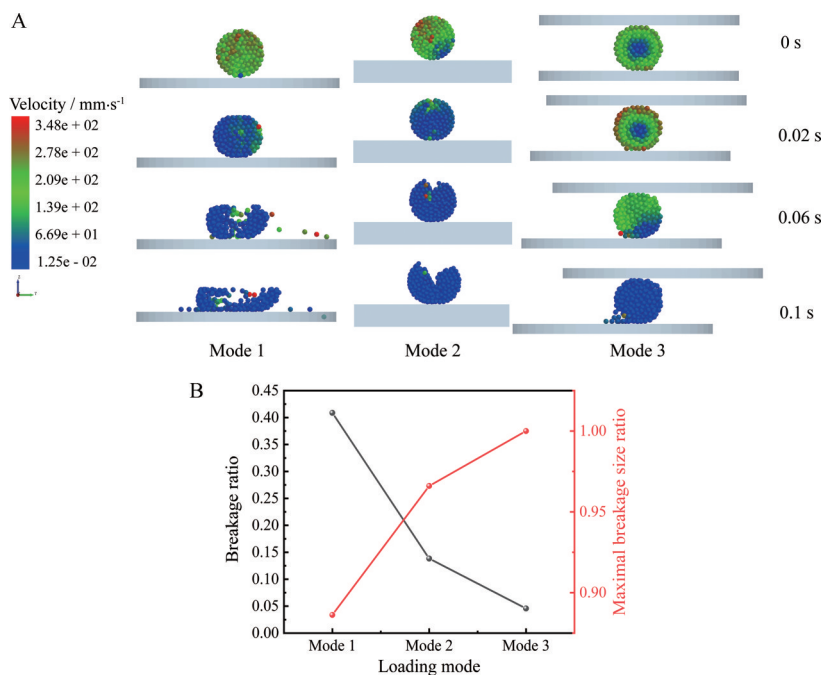


Figure 9 Effect of different loading modes on particle breakage. A: Fracture process patterns for different loading modes (AR = 1, loading rate: $5 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$); B: Variation of particle breakage rate and maximal breakage size ratio under different loading modes

破碎率减小; 加载速率大于 $5 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, 破碎率增大, 最大碎片尺寸比随着加载速率增大而增大, 达到 $5 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ 后减小 (图 10B), 这与图 10A 结果一致。

为了研究加载模式和加载速率的综合影响, 对不同工艺条件下颗粒破碎进行了系统模拟。随着加载模式改变, Mode 1 破碎率最大, Mode 2 次之, Mode 3 破碎率最小 (图 11A); 不同加载速率在同一种加载模式下的影响几乎可以忽略。随着加载模式改变, 颗粒的

最大碎片尺寸比结果与破碎率的结果相反 (图 11B); 同一加载模式下, 加载速率改变对 Mode 3 最大碎片尺寸比无显著影响, 对 Mode 1 和 Mode 2 则加载速率越大, 最大碎片尺寸比增大。

讨论

OSD 生产过程中, 原辅料物理性质对药品的质量控制至关重要^[12]。本文采用 Bonding 模型对微米级别

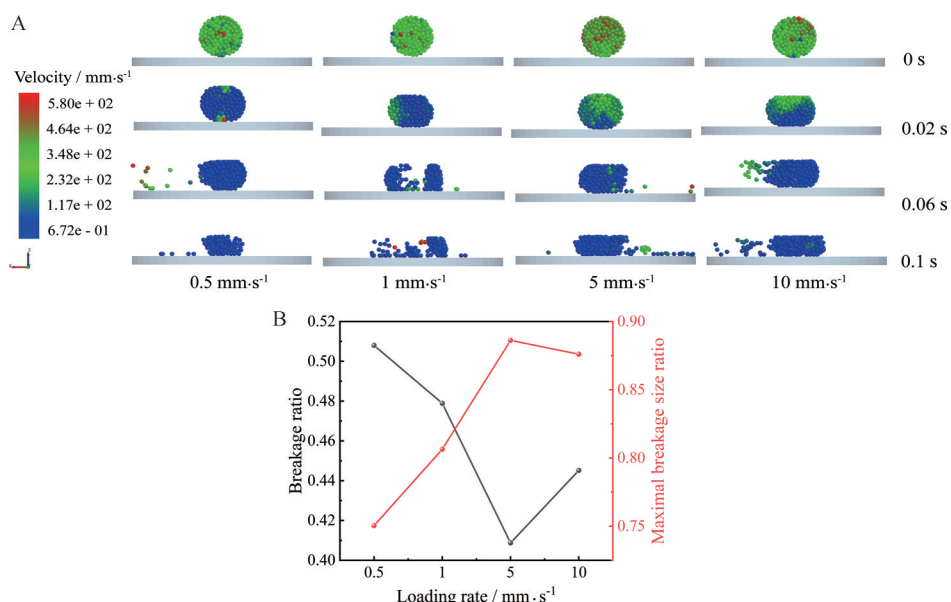


Figure 10 Effect of different loading rates on particle breakage. A: Fracture process patterns at different loading rates (AR = 1, loading mode: Mode 1); B: Variation of particle breakage rate and maximal breakage size ratio at different loading rates

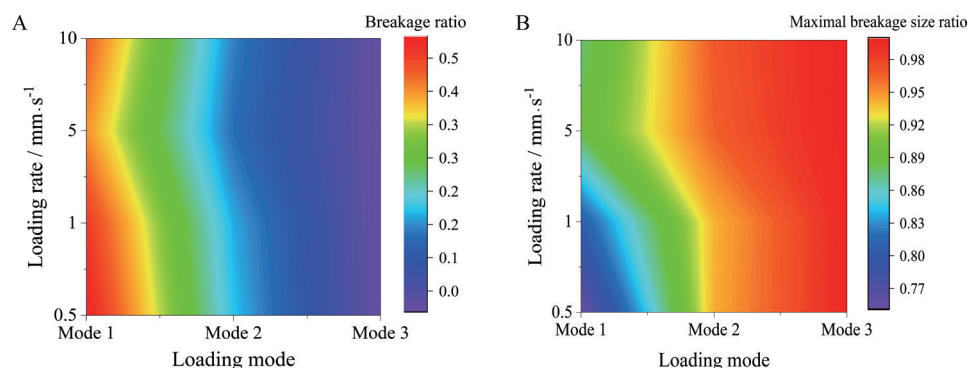


Figure 11 Combined effect of loading mode and loading rate on particle breakage. A: Contour plot of breakage rate of particles at different loading rates and loading modes; B: Contour plot of maximal breakage size ratio of particles at different loading rates and loading modes

原辅料单元颗粒进行建模重构,对模型参数选取及不同工艺条件下原辅料单元颗粒破碎规律进行研究,克服了物理试验设备要求高和难以可视化的不足。此外,通过建立不同模型参数组合试验、简化颗粒形状和加载模式从介观尺度对原辅料单元颗粒破碎行为的研究,实现微米级颗粒破碎的演变行为和介观机制观察,从而确定原辅料单元颗粒破碎的共性规律。

基于DEM模拟颗粒破碎,选用不同模型参数表征强度和硬度不同的颗粒,相当于模拟具有不同流动性、压缩性、溶解性和崩解性的颗粒在破碎过程中的弹性、脆性及塑性变化过程。原辅料单元颗粒破碎受力曲线达到峰值压力后,呈锯齿状峰下降,与Jonsson等^[21]研究结果类似。从破碎阶段来说,不同模型参数下颗粒破碎受力过程均与前人研究结果^[22,23]类似,原辅料单元颗粒从开始压缩到弹性形变阶段表现为弹性,破碎阶段表现为脆性,溃损阶段为塑性,说明压缩加载过程中颗粒经历裂纹生成、拓展、贯穿及破碎,对其质量稳定性存在显著影响。原辅料子颗粒间黏结键断裂与模型参数之间的关系,与Wang等^[24]提出的黏结键等效临界变形概念相似。随着 S_n 增大,颗粒破碎力依次减小,随着 S_t 增大,颗粒破碎力先增大后减小,即子颗粒间黏结键的黏结刚度(S_n 和 S_t)较小时黏结键以变形为主,表现为裂纹萌生,发生弹塑性形变;随着黏结刚度增大,黏结键形变剧烈导致键断裂,达到破碎临界点时颗粒以塑性形变为主,呈现破碎现象。表明黏结刚度小颗粒流动性好,而颗粒压缩性、溶解性和崩解性较差。随着 σ_{max} 和 R_b 增大,颗粒破碎受力依次增大,随着 τ_{max} 增大,颗粒破碎受力略微增大。黏结强度(σ_{max} 和 τ_{max})和 R_b 增大,子颗粒间强度增大且黏结更紧密,对于外界恒定的加载速率,颗粒不容易发生形变和破碎。结合黏结强度和刚度分析,表明实际生产中制备的颗粒强度大会导致颗粒压缩性、溶解性和崩解性差。因此,通过DEM模拟可以根据实际应用需要的颗粒强度对

模型参数进行调参模拟,以此降低试错成本。

对于颗粒形状而言,AR越大颗粒破碎率越小,最大碎片尺寸比越大。这可能是AR增大,单元颗粒体积增大组成子颗粒增多,以相同条件加载时子颗粒间黏结作用增强,破碎率减小。这与Xiao等^[25]提出的椭球颗粒AR增大,加强了颗粒间的咬合作用类似,子颗粒间咬合作用增大,加载条件对颗粒的破坏力会减弱,所以AR大的颗粒最大碎片尺寸比也会增大。

改变OSD生产过程中的工艺条件,颗粒产品质量也会随之改变,就加载模式而言,破碎率从Mode 1到Mode 3依次减小;而最大碎片尺寸比是Mode 1到Mode 3依次增大。这可能是加载过程中Mode 1与颗粒接触面积大,破碎受力沿颗粒轴向延伸,使颗粒在轴向压缩过程中发生强烈破碎;Mode 2与颗粒接触面积与刀刃有关,剪切过程中破碎受力沿着刀刃部分传递,使靠近刀刃部分的颗粒黏结键发生大量断裂,其他部分黏结键形变少,所以破碎小于Mode 1;Mode 3与颗粒接触面积最大,仅靠颗粒与板之间的摩擦力对颗粒进行磨碎,与Mode 1轴向压缩和Mode 2轴向切断不同,摩擦力很难破坏颗粒间黏结键,所以Mode 3对颗粒破碎影响最小。由此可知工艺生产过程中压缩或剪切破碎是导致颗粒破碎的主要原因。

就加载速率而言,加载速率越大,颗粒破碎率越小,最大碎片尺寸比越大;这与Li等^[20]冲击速率越大,最大碎片尺寸越小的结果相反,可能是因为Li等采用冲击破碎为主,而本文以位移控制方式结合Mode 1为主,上加载板加载速率增大,颗粒运动时间减小,导致颗粒内部黏结键变形多断裂少;加载速率减小,颗粒有足够时间重排内部结构,导致黏结键逐步变形发生断裂。因此,加载速率小颗粒破碎更彻底。基于前人研究结论和本文研究结果综合分析,颗粒破碎率和最大碎片尺寸比受加载模式影响显著,而加载速率对其影响不显著。说明加载速率和加载模式对最大碎片尺寸

存在相互影响效应,但对颗粒破碎率不存在相互影响。

基于单元颗粒破碎形式研究原辅料颗粒破碎规律,有利于从DEM角度了解颗粒强度对原辅料颗粒破碎过程中的弹性、脆性和塑性破碎行为。此外,颗粒强度对工艺配方和下一步工艺操作,如压片、混合、运输等均有至关重要的影响。例如颗粒以颗粒群在机械设备中操作时,不同强度的颗粒会出现不同程度破碎,从而影响颗粒群流动性。颗粒强度大,颗粒破碎率小流动性好会使颗粒混合均匀、载药量均一;颗粒强度小导致颗粒破碎增多、流动性差,进而导致颗粒载药含量存在差异性。在压片过程中,颗粒强度大、压缩性差,导致片剂的溶解性和崩解性变差,制备的片剂质量不符合规格;颗粒强度小、压缩性好,有利于改善片剂溶解性和崩解性,从而压制出合格片剂。鉴于此,基于DEM了解并掌握原辅料颗粒破碎情况,可结合实际需要对工艺配方和工艺操作进行优化、提高产品性能促进新产品研发,为实际生产和研究提供一种新思路。

为了能够更好地理解OSD生产过程中原辅料颗粒破碎演化规律,比如更全面地了解高剪切湿法制粒机中的颗粒破碎,在未来的研究工作中,作者将从颗粒属性、制粒机的搅拌桨结构及工艺参数等方面进行高剪切湿法制粒机颗粒破碎研究。

作者贡献: 戴传云和孙会敏是本课题的负责人,提供研究思路并参与文章修订;罗林秀是本文主要执行人,完成论文大量数据,起草论文;罗安琪、刘曾、王宇婷、姜彦伶、路政、唐劲草协助实验实施;管天冰和陈双扣参与部分实验设计。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

- [1] Awad A. Solid oral dosage forms [M]// Trenfield SJ, Basit AW, Remington. London: Academic Press, 2021: 333-358.
- [2] Khan D, Kirby D, Bryson S, et al. Paediatric specific dosage forms: patient and formulation considerations [J]. *Int J Pharm*, 2022, 616: 121501.
- [3] Wening K, Breitzkreutz J. Novel delivery device for monolithical solid oral dosage forms for personalized medicine [J]. *Int J Pharm*, 2010, 395: 174-181.
- [4] Manzon D, Claeys-Bruno M, Declomesnil S, et al. Quality by design: comparison of design space construction methods in the case of design of experiments [J]. *Chemometr Intell Lab Syst*, 2020, 200: 104002.
- [5] Cundall PA, Strack ODL. A discrete numerical model for granular assemblies [J]. *geotechnique*, 1979, 29: 47-65.
- [6] Chen WS, Zheng H, Zheng RM, et al. Detection of 3D rock block contacts by penetration edges [J]. *Chin J Rock Mech Eng (岩石力学与工程学报)*, 2004, 23: 565-571.
- [7] Chen W, Li SH. Deformable and rupturable block model for 3D distinct element method [J]. *Chin J Rock Mech Eng (岩石力学与工程学报)*, 2004, 23: 545-549.
- [8] Shao XQ, Chi SC, Tao Y, et al. DEM simulation of the size effect on the wetting deformation of rockfill materials based on single-particle breakage tests [J]. *Comput Geotech*, 2020, 123: 103429.
- [9] Zhang YN, Xu K, Zhou W, et al. Parametric analysis of particle breakage modeling by discrete element agglomeration method [J]. *China Rural Water Hydropower (中国农村水利水电)*, 2019, 446: 181-186.
- [10] Horabik J, Wiącek J, Parafiniuk P, et al. Discrete element method modelling of the diametral compression of starch agglomerates [J]. *Materials (Basel)*, 2020, 13: 932.
- [11] Du X, Liu CL, Jiang M, et al. Calibration of bonding model parameters for coated fertilizers based on discrete element method [J]. *Trans Chin Soc Agr Mach (农业机械学报)*, 2022, 53: 141-149.
- [12] Gao Y, Simone GD, Koorapaty M. Calibration and verification of DEM parameters for the quantitative simulation of pharmaceutical powder compression process [J]. *Powder Technol*, 2021, 378: 160-171.
- [13] Giannis K, Schilde C, Finke JH, et al. Modeling of high-density compaction of pharmaceutical tablets using multi-contact discrete element method [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13: 2194.
- [14] Xie WY, Bai YL, Zhao MT, et al. Calibration of discrete element simulation parameters and mesoscopic analysis of angle of repose of microcrystalline cellulose [J]. *Acta Pharm Sin (药理学学报)*, 2022, 57: 1147-1154.
- [15] Bai YL, Xie WY, Zhao MT, et al. Contact parameter calibration of starch discrete element method based on BP neural network of MATLAB [J]. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)*, 2022, 57: 1268-1277.
- [16] Zhao MT, Fan RY, Zhou KM, et al. Discrete element-based calibration of simulation parameters and force chain analysis of angle of repose of pregelatinized starch [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2022, 53: 868-875, 895.
- [17] Potyondy DO, Cundall PA. A bonded-particle model for rock [J]. *Int J Rock Mech Min Sci*, 2004, 41: 1329-1364.
- [18] Cooper MA, Oliver MS, Bufford DC, et al. Compression behavior of microcrystalline cellulose spheres: single particle compression and confined bulk compression across regimes [J]. *Powder Technol*, 2020, 374: 10-21.
- [19] Antonyuk S, Tomas J, Heinrich S, et al. Breakage behaviour of spherical granulates by compression [J]. *Chem Eng Sci*, 2005, 60: 4031-4044.
- [20] Li LJ, Zhu QX, Gou DZ, et al. DEM modelling of breakage behaviour of semi-brittle agglomerates subject to compaction and impactation [J]. *Powder Technol*, 2022, 408: 117710.
- [21] Jonsson H, Frenning G. Investigations of single microcrystalline cellulose-based granules subjected to confined triaxial compression [J]. *Powder Technol*, 2016, 289: 79-87.

- [22] Wang HZ. Study on Key Characteristic Parameters of Cone Crusher Based on EDEM (基于 EDEM 的圆锥破碎机主要特性参数研究) [D]. Wuhan: Hubei University of Technology, 2019.
- [23] Li YL, Wang DZ, Huang SS, et al. The basic law of high-pressure mineral particles crushing [J]. China Ceram (中国陶瓷), 2004, 40: 30-33.
- [24] Wang X, Xue YJ, Chen B, et al. The characteristics and representation of bond key in bonded particle model for ore crushing [J/OL]. J Henan Polytech Univ (Nat Sci), 2023, 42: 1-8 [2023-07-31]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1384.N.20220525.0930.002.html>.
- [25] Xiao HB, Qi TQ, Yang SH, et al. Macro and micro-behaviors of ellipsoidal particle system using 3D DEM simulation [J]. Adv Eng Sci (工程科学与技术), 2023, 55: 78-86.