·实验研究·

# 基于计算流体力学的中药流化床制粒工艺数值模拟与实验验证

曾　佳[1,2],黄　婷[2],刘斌斌[1],王佳苗[1],俸灵林[2],薛　嫚[2],杜若飞[1],冯　怡[1]

(1 上海中医药大学,上海 201203;2 上海市计划生育科学研究所,国家卫生健康委员会计划生育药具重点实验室,上海生殖健康药具工程技术研究中心,上海 200032)

[摘要] **目的:**开发中药流化床制粒颗粒生长过程预测模型,将中药制剂处方工艺研发由传统实验室试错法向科学化、数字化与智能化转变。**方法:**采用 SolidWorks Premium 软件构建流化床顶喷制粒机基本工况,采用 ANSYS ICEM CFD 软件划分工况网格。采用计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)构建颗粒成型数学模型,自定义颗粒成型机制规则并将其编制成用户自定义函数。将所构建的 CFD 模型分别用于金钱草提取物和垂盆草提取物流化床制粒工艺数值模拟研究,同时进行流化床制粒实验验证,对比数值模拟与实验结果的一致性。**结果:**模拟结果显示,金钱草提取物颗粒和垂盆草提取物颗粒的粒径均随模拟时间延长而增大,且粒径分布逐渐变宽。床层内颗粒的速度、颗粒与流体混合相的压力因颗粒粒径的不断变化而发生相应变化。颗粒粒径增长速率及颗粒空间分布状态的实验结果与数值模拟结果均具有较好的一致性。**结论:**对中药流化床制粒颗粒增长趋势的模拟可用于预测或判断处方工艺的适宜性,从而对最终颗粒的关键质量属性进行有效控制。

[关键词] 流化床制粒;金钱草提取物;垂盆草提取物;数值模拟;计算流体力学

[中图分类号] R943　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)01－0062－11

# A combined simulation and experimental study of fluidized bed granulation for traditional Chinese medicine on the basis of computational fluid dynamics

ZENG Jia[1,2], HUANG Ting[2], LIU Bin-bin[1], WANG Jia-miao[1], FENG Ling-lin[2], XUE Man[2], DU Ruo-fei[1], FENG Yi[1]

(1 *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 201203, *China*; 2 *NHC Key Laboratory of Reproduction Regulation*, *Shanghai Engineering Research Center of Reproductive Health Drug and Devices*, *Shanghai Institute of Planned Parenthood Research*, *Shanghai* 200032, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: A prediction model for the granule growth profiles in fluidized bed of traditional Chinese medicine was developed to improve the research and development of traditional Chinese medicine preparation technology from laboratory trial and error to scientific, digital and intelligent mode. **Methods**: The basic working conditions of the fluidized-bed top spray granulator were constructed by SolidWorks Premium software, and the grid was then divided by ANSYS ICEM CFD software. Computational fluid dynamics (CFD) was used to establish the mathematical model of granules agglomeration. The agglomeration mechanism rules were customized and the user-defined functions were cooperated into the model. The established CFD model was used to simulate the granulation process of *Lysimachia christinae* Hance extract and *Sedum sarmentosum* Bunge extract in a fluidized bed respectively. Furthermore, the fluidized bed granulation experiments were carried out to verify the accuracy of the model.

[作者简介] 曾佳,女,副研究员,博士在读,研究方向:中药制剂关键技术及基础理论研究。

[通讯作者] 杜若飞,男,副研究员,研究方向:中药制剂关键技术及基础理论研究。联系电话:(021)51322493,E-mail: drf790101@163.com。冯怡,女,教授,博士生导师,研究方向:中药制剂关键技术及基础理论研究。联系电话:(021)51322493,E-mail: fyi@vip.sina.com。

**Results**: The simulation results showed that the particle size of the granules increased with the increasing simulation time, and the particle size distribution gradually widened. The velocity of the particles and the pressure of the mixed phases in the bed changed due to the particle growth. The experimental results of granules size growth rate and spatial distribution were in good agreement with those of numerical simulation. **Conclusion**: The simulation of granule growth trend can be used to predict or judge the appropriateness of the formulation process and is helpful to effectively control the key quality attributes of the final granules.

[**Key words**] fluidized bed granulation; Lysimachia christinae Hance extract; Sedum sarmentosum Bunge extract; numerical simulation; computational fluid dynamics

流化床制粒为目前最成功的制粒技术之一,在制药工业中应用十分广泛[1]。在中药制剂领域,该技术已广泛用于颗粒剂[2-4]、胶囊剂[5]、片剂、包衣微丸等多种中药口服固体制剂的研发与生产过程,如芩梅颗粒、紫参胶囊、复方丹参片[6]和半夏泻心汤包衣微丸等。然而,由于中药提取物理化性质不明确、流化床制粒工艺本身及颗粒成型机理的复杂性等客观因素,使流化床制粒技术在中药制剂领域的应用面临巨大挑战。中药流化床制粒工艺是固相(中药提取物或辅料)、液相(黏合剂喷雾液滴)与流体相(气流)之间的相互作用过程,想要充分理解该工艺过程,就必须先明确气、液、固三相是如何相互作用及影响的。尽管中药流化床制粒的实验研究已非常丰富,但宏观黑箱研究方法往往导致人们对制粒过程的基本物理机制了解甚少。该类研究结果往往对产品和设备非常敏感,甚至工艺条件的微小变化都可能导致反常结果。

随着质量源于设计理念、过程分析技术、建模与模拟技术在制药行业的大力推广及应用,为每一步产品质量的密切监控与详细工艺动态过程的深入理解提供了良好途径。数值模拟技术是在计算机上运行的一种计算,已广泛应用于口服固体制剂混合、制粒、研磨、辊压、压片和包衣等多个系列单元操作[7]。数值模拟技术是研究流化床内粒子流化态的重要工具,它可以完整地表示粒子与粒子之间、粒子与壁面之间的相互作用及其对流化床制粒工艺动力学的影响。此外,还可获得颗粒和流体动力学的详细信息[8]。然而,如前所述,流化床制粒是复杂的相变和动力学、热力学变化的工艺过程,因此为数值模拟技术的应用带来了巨大挑战。目前,国外涉及药物流化床制粒数值模拟研究仅报道了 *S*-布洛芬 1 个品种[9],大多文献以玻璃珠或药用辅料作为研究对象[10-12],其与实际药物(尤其是中药)在尺寸、形态、物理、化学和电学性质等理化性质上存在较大差异,不具有普适性的指导意义。而国内流化床数值模拟研究的文献主要集中于化工[13-14]、工程[15-16]和能源[17-18]等方面,与制药相关的流化床制粒数值模拟鲜有文献报道。

本课题组前期基于固体表面能这一关键物理属性,分别考察了根类、根茎类、花类、全草类、果实种子类等常用中药药用部位共 17 种提取物的表面能,并将它们按表面能极性进行分类,确定了垂盆草和金钱草分别为低、高表面能的代表性提取物。本研究在前期研究基础上,选取金钱草提取物和垂盆草提取物为模型药物,基于计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)开发中药流化床制粒颗粒增长过程的数值模拟预测模型。由于 CFD 软件不包含反映颗粒聚并过程的内置模型,本研究创新性地将液滴沉积规则[19]、颗粒碰撞规则[20]和颗粒聚集规则[20]等颗粒成型机制编制成用户自定义函数(user define function, UDF),并在模型运行时加以使用,而后将所构建的 CFD 模型分别用于模拟金钱草与垂盆草作黏合剂时对湿颗粒粒径及粒径分布的影响。通过对比数值模拟与真实实验所得颗粒的粒径及粒径分布、空间分布状态情况,从而验证预测模型的准确性。该文首次将数值模拟技术引入中药流化床制粒工艺的研发,改变了传统中药流化床制粒研发模式,不仅从微观尺度上加强对中药流化床制粒机理的物理学理解,并且能提供可靠的颗粒增长趋势预测能力,进而降低研发风险。

## 材　　料

### 1　材料

微晶纤维素 PH101(MCC,美国 FMC BioPolymer 公司,批号:P117830984);金钱草提取物(宁波立华植物提取技术有限公司,批号:20120201);垂盆草提取

物(宁波立华植物提取技术有限公司,批号:20120201)。

**2 仪器**

Mini Glatt 4 流化床(德国 Glatt 公司);1B.1003-R/65 蠕动泵(德国柏林 Petro Gas Ausrustungen 公司);Millipore Aquelix 5 实验室纯水机(德国默克公司);DHG-9070A 电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);Occhio 500 Nano 粒形粒径测定仪(比利时 Occhio 公司);高速摄像机(华为手机 Mate 30 Pro);超微 X10DAi 台式电脑[处理器:Genuine Intel(R) CPU@2.40GHz 2.40GHz(X2),48 核心 32 线程;主板:超微 X10DAI(Wellsburg);内存:32GB(三星 DDR4 2133 MHz);硬盘:西数 WDC WD20EZRZ-00Z5HB0(2TB/7 200 $r\cdot min^{-1}$);显卡:Nvidia GeForce GT 610(1GB/Nvidia);显示器:飞利浦 PHLC054 Philips 224EL(21.7 英寸)]。

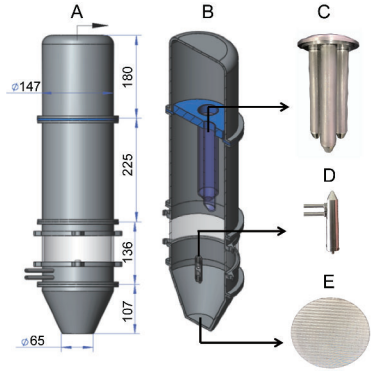
**3 软件**

SolidWorks Premium 2015(法国达索公司);ANSYS ICEM CFD(美国 Ansys 公司);ANSYS 18.0(美国 Ansys 公司)。

## 方 法

**1 流化床顶喷制粒机基本工况的构建**

流化床顶喷制粒机及各组件的构成见图 1。采用 SolidWorks Premium 软件按实际形状与尺寸分别构建流化床主要腔体与进风板,省略过滤器部分。对进风板的孔径、孔距与孔分布进行简化,孔径简化为 2 mm,孔距简化为 3 mm,孔分布简化为 10 圈同心圆,从外圈至内圈圆周上的孔数依次为 60,60,60,40,40,35,25,20,10,5,完全贯穿开孔。将流化床工况导入 ANSYS ICEM CFD 软件,定义进出口、设置网格划分参数、定义网格尺寸和网格数量。




A:全景图;B:剖面图;C:过滤器;D:喷雾器;E:进风板

**图 1** 流化床顶喷制粒机

**2 中药流化床制粒工艺数值模拟模型的构建**

**2.1 颗粒成型的数学模型**

中药流化床制粒工艺涉及气、液、固三相,且各相之间发生复杂的动量、能量和质量交换。在数值模拟研究建模过程中,需要借助以下计算流体力学模型进行计算。

**2.1.1** 欧拉-欧拉模型[21] 此模型将各相视为相同计算体积互相渗透的连续体,体积分数由连续性方程计算得到,见公式(1)。其中,$\rho_{rg}$为相的参考密度或体积平均密度,$\alpha$ 为体积分数,$\vec{v}$ 为速度矢量。流体相动量方程见公式(2)。其中,$\vec{g}$ 为重力加速度,$\overline{\overline{\tau}}_g$ 为应力应变张量,$\vec{F}_g$为外力,$\overrightarrow{F_{lift,g}}$为升力,$\overrightarrow{F_{wl,g}}$为壁面润滑力,$\overrightarrow{F_{vm,g}}$为虚拟质量力,$\overrightarrow{F_{td,g}}$为湍流弥散力。固相动量方程见公式 3。其中,$\rho_s$ 为固相压力,$K_{ls}$为气相或液相-固相之间的动量交换系数,$N$ 为相数。

$$\frac{1}{\rho_{rg}}\left(\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_g\rho_g)+\nabla\cdot(\alpha_g\rho_g\vec{v}_g)=\sum_{p=1}^{n}m_{pg}-m_{gp}\right)$$

公式(1)

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_g\rho_g\vec{v}_g)+\nabla\cdot(\alpha_g\rho_g\vec{v}_g\vec{v}_g)=-\alpha_g\nabla p+\nabla\cdot\overline{\overline{\tau}}_g+\alpha_g\rho_g\vec{g}+\sum_{p=1}^{n}[K_{pg}(\vec{v}_g-\vec{v}_g)+\dot{m}_{pg}-\vec{v}_{pg}-\dot{m}_{gp}\vec{v}_{gp}]+(\vec{F}_g+\vec{F}_{lift,g}+\vec{F}_{wl,g}+\vec{F}_{vm,g}+\vec{F}_{td,g})$$

公式(2)

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_s\rho_s\vec{v}_s)+\nabla\cdot(\alpha_s\rho_s\vec{v}_s\vec{v}_s)=-\alpha_s\nabla p-\nabla p_s+\nabla\cdot\overline{\overline{\tau}}_s+\alpha_s\rho_s\vec{g}+\sum_{l=1}^{N}[K_{ls}(\vec{v}_l-\vec{v}_s)+\dot{m}_{ls}\vec{v}_{sl}]+(\vec{F}_s+\vec{F}_{lift,s}+\vec{F}_{vm,s}+\vec{F}_{td,s})$$

公式(3)

**2.1.2** 稠密离散相模型[21] 离散相的模拟采用稠密离散相模型,单个相的质量守恒方程见公式(4),相应的动量守恒方程见公式(5)。其中,动量交换项分为显式部分 $S_{DMP,explicit}$和隐式部分,$V_{DPM}$表示所考虑的离散相的粒子平均速度,$K_{DPM}$表示粒子平均相间动量交换系数。

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_P\rho_P)+\nabla\cdot(\alpha_p\rho_p\vec{v}_p)=\sum_{q=1}^{npnases}(\dot{m}_{qp}-\dot{m}_{pq})$$

公式(4)

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_p\rho_p\vec{v}_p)+\nabla\cdot(\alpha_p\rho_p\vec{v}_p\vec{v}_p)=-\alpha_p\nabla_p+\nabla\cdot[\alpha_p\mu_p(\nabla\vec{v}_p+\nabla\vec{v}_P^T)]\alpha_P\rho_P\vec{g}+F_{vm,lift,user}+\sum_{q=1}^{nphases}[\vec{K}_{qp}(\vec{v}_q-\vec{v}_p)+\dot{m}_{qp}\vec{v}_{qp}-\dot{m}_{qp}\vec{v}_{qp}]+K_{DPM}(\vec{K}_{DMP}-\vec{v}_p)+S_{DMP,explicit}$$

公式(5)

**2.1.3** 能量方程[21] 流化床制粒涉及传质传热过程,能量方程见公式(6)。其中,$\kappa_{eff}$为有效电导率;

$\vec{J_j}$为物种 $j$ 的扩散通量;方程右侧的前 3 项分别表示由传导、物种扩散和黏性耗散引起的能量转移;$S_h$ 包括化学反应热以及已定义的体积热源。

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho E) + \nabla \cdot [\vec{\nu}(\rho E + p)] = \nabla \cdot [\kappa_{eff} \nabla T - \sum_j h_j \vec{J_j} + (\overline{\overline{\tau}}_{eff} \cdot \vec{\nu})] + S_h \quad \text{公式(6)}$$

**2.1.4** 湍流模型[21] 湍流模型采用标准 κ-ε 双方程模型,κ 方程和 ε 方程分别见公式(7)与公式(8)。公式(7)与公式(8)的组合即标准 κ-ε 双方程湍流模型。其中,κ 和 ε 分别为湍流动能与耗散率;$C_1$ 和 $C_2$ 为系数,$C_1 = 1.44$,$C_2 = 1.92$;$\delta_k$ 和 $\sigma_\varepsilon$ 为常数,$\delta_k = 1.0$,$\sigma_\varepsilon = 1.3$;$\eta_t$ 为湍流黏性系数,$\eta_t = C_\mu \rho k^2/\varepsilon$,$C_\mu = 0.09$。

$$\kappa \text{ 方程:} \frac{\partial}{\partial t}(\rho k) + \frac{\partial}{\partial x_j}(\rho u_j k) = \frac{\partial}{\partial x_j}\left[\left(\eta + \frac{\eta_t}{\sigma_k}\right)\frac{\partial k}{\partial x_j}\right] + \eta_t \frac{\partial u_i}{\partial x_j}\left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i}\right) - \rho\varepsilon \quad \text{公式(7)}$$

$$\varepsilon \text{ 方程:} \frac{\partial}{\partial t}(\rho \varepsilon) + \frac{\partial}{\partial x_k}(\rho u_k k) = \frac{\partial}{\partial x_k}\left[\left(\eta + \frac{\eta_t}{\sigma_\varepsilon}\right)\frac{\partial_\varepsilon}{\partial x_k}\right] + \frac{C_1 \varepsilon}{k}\eta_t \frac{\partial u_i}{\partial x_j}\left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i}\right) - C_2 \rho \frac{\varepsilon^2}{k} \quad \text{公式(8)}$$

**2.1.5** 组分输运模型[21] 当求解组分的守恒方程时,通过求解第 $i$ 种组分的对流扩散方程来预测每种组分的局部质量分数 $Y_i$,见公式(9)。其中,$R_i$ 为化学反应净产率,$S_i$ 为从分散相中添加的净速率与源项。该方程对 $N-1$ 种组分进行求解,$N$ 为系统中存在的流体相化学组分的总数。由于总组分的质量分数为 1,所以第 $N$ 个组分的质量分数为 1 减去 $N-1$ 个已求解质量分数之和。湍流流动的质量扩散计算见公式(10)。其中,$S_{c_t}$ 为湍流施密特数,$\frac{\mu_t}{\rho D_t}$ 为 0.7。

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho Y_i) + \nabla \cdot (\rho \vec{\nu} Y_i) = -\nabla \cdot \vec{J_l} + R_i + S_i \quad \text{公式(9)}$$

$$\vec{J_l} = -\left(\rho D_{i,m} + \frac{\mu_t}{S_{c_t}}\right)\nabla Y_i \quad \text{公式(10)}$$

### 2.2 颗粒成型机制规则

**2.2.1** 液滴沉积规则 单个颗粒的沉积效率(η)分为两部分:撞击反弹概率(ϕ)和撞击黏附概率(h)。前者为斯托克斯数(St)和液滴雷诺数(Re)的函数,描述了实际和粒子发生碰撞的液滴数与粒子总投影区域内液滴数的比率。单个颗粒上的液滴沉积效率见公式(11),撞击反弹概率见公式(12),雷诺数和斯托克斯数分别见公式(13)和公式(14)。后者定义了一个取决于材料特性的临界碰撞速度(vkrit),见公式(15)。如果液滴速度低于临界碰撞速度,液滴将扩散到颗粒表面;反之,则液滴被雾化或反弹[22]。临界碰撞速度是欧姆数(Oh)的函数,见公式(16)。其中,μdrop 和 σdrop 分别为液滴的黏度和表面张力。

$$\eta = \phi \cdot h \quad \text{公式(11)}$$

$$\phi = \left(\frac{St}{St + b}\right)^a \quad \text{公式(12)}$$

$$Re = \frac{\rho_g v_{rel} d_p}{\mu_g} \quad \text{公式(13)}$$

$$St = \frac{\rho_{drop} v_{rel} d_{drop}^2}{18 \mu_g d_p} \quad \text{公式(14)}$$

$$v_{krit} = \frac{57.7^{0,8} \mu_{drop}}{Oh^{0,8} d_{drop} \rho_{drop}} \quad \text{公式(15)}$$

$$Oh = \frac{\mu_{drop}}{\sqrt{\rho_{drop} \sigma_{drop} d_{drop}}} \quad \text{公式(16)}$$

**2.2.2** 颗粒碰撞规则 将碰撞事件定义为随机选择的两组粒子之间的成对相互作用,每次碰撞后计算颗粒的平均直径,累计增加每次碰撞的等效时间步长,直至达到所需的事件数,进而获得颗粒直径的瞬态行为。每个事件碰撞频率($f_c$)的经验关联式见公式(17),相应的时间步长($t_{step}$)见公式(18)[23]。其中,$u_0$ 为表观气体流化速度。

$$f_c = 56,400\left[1 - \left(\frac{\phi_{exp}}{\phi_{fix}}\right)\right]\left(\frac{\phi_{exp}}{\phi_{fix}}\right)^2 u_0 \quad \text{公式(17)}$$

$$t_{step} = \frac{1}{f_c} \quad \text{公式(18)}$$

**2.2.3** 颗粒聚集规则 颗粒因黏合剂的作用而发生聚集,但如果液体层的黏性不足以消散碰撞产生的动能,粒子也会发生反弹,这一机制主要受碰撞粒子之间的相对碰撞速度($u_c$)、粒子表面粗糙度($h_a$)和黏合剂黏度($u_1$)的影响。指定厚度黏性层动能耗散的临界条件见公式(19),大小不等的 2 个粒子之间的碰撞过程合并使用公式(20)和公式(21)[24]。其中,$St_{coal}$ 表示初始动能与黏性润滑力耗散的能量之比,如果 Stokes 数低于某个临界值($St_{coal} < St^*_{coal}$),则认为碰撞是成功的,见公式(22)。其中,$e$ 为恢复系数。斯托克斯模型确定了颗粒的最大聚集尺寸、黏合剂层的最小高度以及可能导致聚集的最小黏度。

$$St_{coal}=\frac{2M_{agg}u_c}{3\pi u_1 d_{agg}^2} \quad \text{公式(19)}$$

$$M_{agg}=\frac{2M_{agg1}M_{agg2}}{M_{agg1}+M_{agg2}} \quad \text{公式(20)}$$

$$d_{agg}=\frac{2d_{agg1}d_{agg2}}{d_{agg1}+d_{agg2}} \quad \text{公式(21)}$$

$$St^*_{coal}=\left(1+\frac{1}{e}\right)\ln\left(\frac{h}{h_a}\right) \quad \text{公式(22)}$$

### 2.3 中药流化床制粒数值模拟模型应用

通过将颗粒成型数学模型及颗粒成型机制规则编入 CFD 软件中,并对模拟工艺的条件进行相关设定,以 MCC 为底料,采用 ANSYS 分别模拟 20% 金钱草水溶液与 20% 垂盆草水溶液作黏合剂时对湿颗粒粒径及粒径分布的影响。由于数值模拟的计算过程需要经过较长时间,如果完全按照真实实验的条件设定,构建该模型可能花费数天时间。因此,在对模拟工艺参数设定时,我们将黏合剂的喷液流速提高到 0.001 kg·s$^{-1}$,使模拟的中药流化床制粒过程达到一种类似于“加速试验”的颗粒快速增长效果,并且模拟过程中并不会导致塌床现象,以期用模拟 5 s 反映实际流化床制粒 60 min 的进程。各项参数具体设置如下:流体相温度为 40 ℃,气流速度为 15 m·s$^{-1}$,喷液速度为 5 m·s$^{-1}$,喷液总流速为 0.001 kg·s$^{-1}$,喷雾时长为 5 s,时间步长为 0.000 8 s。MCC 和黏合剂溶液的特性数据库分别见表 1 和表 2。

**表 1** MCC 的特性数据库

| 物理性质 | 测量值 |
|---|---|
| 粒径(D90)/μm | 145.07 ±0.57 |
| 黏性/mPa·s | 2.609 0 ±0.214 0 |
| 体积黏度/mPa·s | 0.205 2 ±0.034 9 |

**表 2** 黏合剂溶液的特性数据库

| 物理性质 | 测试条件 | 20% jqc solution | 20% cpc solution |
|---|---|---|---|
| 液滴尺寸/m | 25 ℃,10 r·min$^{-1}$ | 1.073 1×10$^{-4}$ | 5.765 0×10$^{-5}$ |
| 密度/kg·m$^{-3}$ | 40 ℃ | 1 063.3 | 1 047.0 |
| 比热容/J·kg$^{-1}$·k$^{-1}$ | 40 ℃ | 3 726.2 | 3 870.4 |
| 沸点/k | | 373 | 373 |
| 黏性/kg·m$^{-1}$·s$^{-1}$ | 40 ℃ | 0.003 9 | 0.003 9 |
| 表面张力/N·m$^{-1}$ | 25 ℃ | 0.024 5 | 0.027 4 |

## 3 中药流化床制粒工艺实验验证

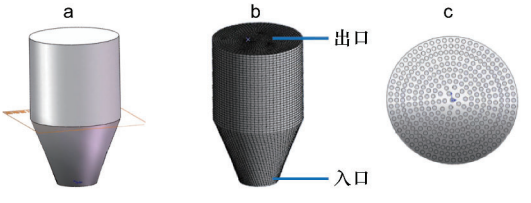
**3.1 颗粒制备工艺** 以 MCC 为底料,20% 质量浓度中药提取液为黏合剂,采用流化床顶喷制粒分别制备金钱草提取物颗粒和垂盆草提取物颗粒。辅料和黏合剂(干重)质量比为 5∶2,制粒时物料温度为 40 ~ 42 ℃,进风风量为 0.1 ~ 0.4 bar,雾化压力为 0.2 ~ 0.6 bar,喷液速率为 8 r·min$^{-1}$。制粒过程中分别于 5,15,30,45 和 60 min 取颗粒样品约 1 g,置于电热鼓风干燥箱烘干(60 ℃,10 min),备用。

**3.2 颗粒粒径粒形测定** 采用粒形粒径测定仪分别测定不同制粒时间金钱草提取物颗粒和垂盆草提取物颗粒的粒形与粒径。取适量颗粒样品装于塑料薄膜内,然后将薄膜放入真空分散池,当真空高于临界值时薄膜破碎,样品均匀分散于玻璃板上,系统自动采集并分析所有颗粒的粒径和粒形数据信息。

# 结 果

### 1 流化床顶喷制粒机基本工况

流化床顶喷制粒机基本工况的构建结果见图 2。腔体网格的最小尺寸、最大尺寸分别设置为 1.0 和 4.0 mm,生成的网格数量为 5 500 个,经偏斜值和正交质量判断证实网格质量良好。

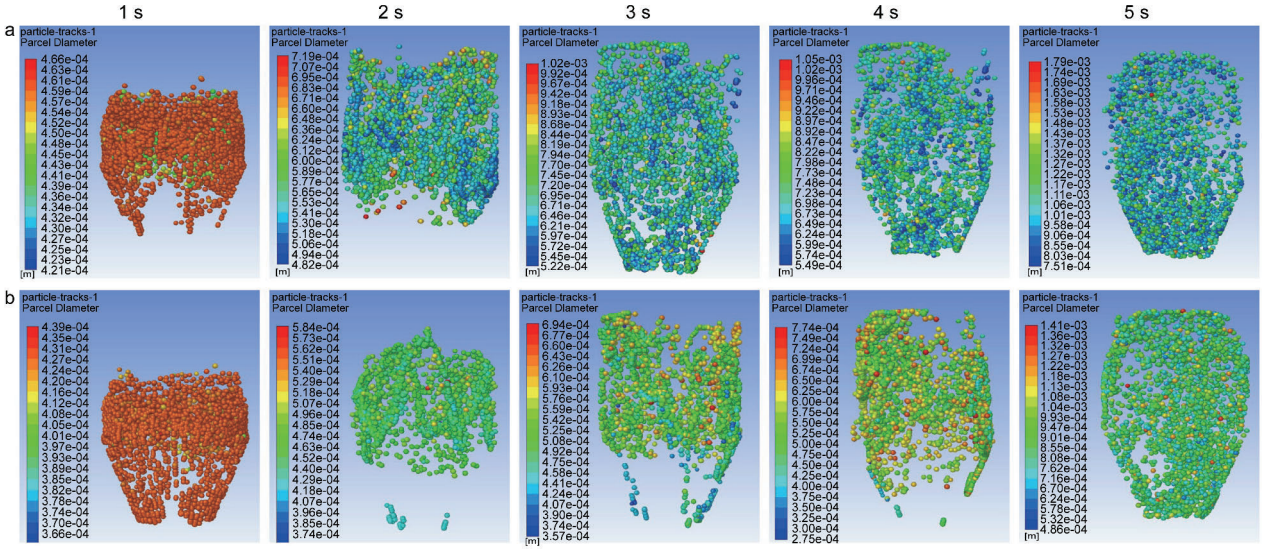



a:腔体;b:腔体网格划分;c:进风板

**图 2** 流化床顶喷制粒机基本工况

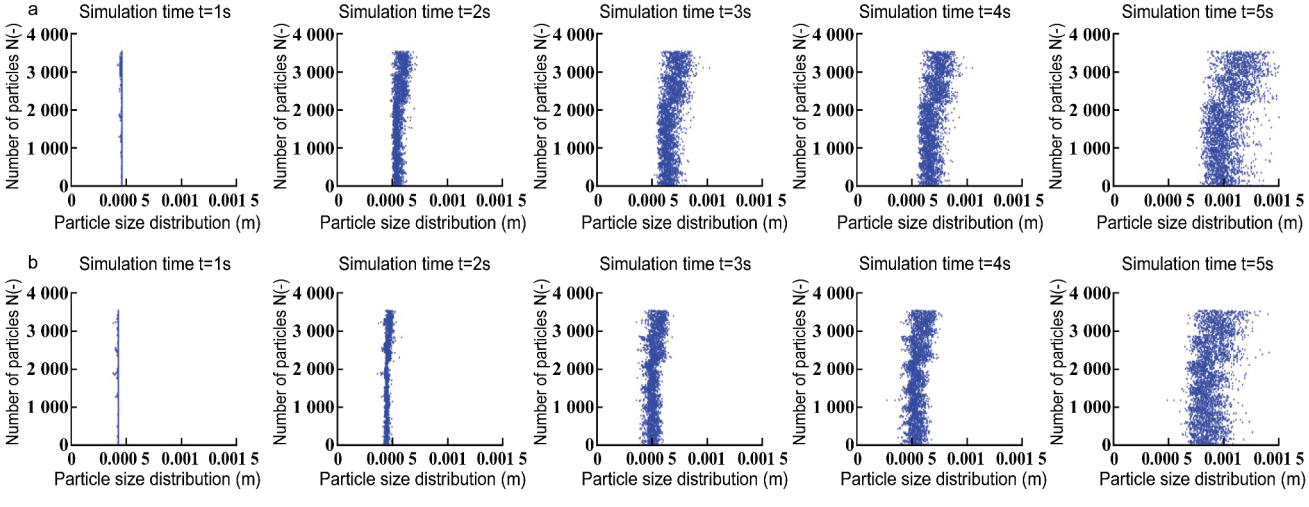
### 2 粒径及粒径分布的数值模拟与实验结果验证

**2.1 中药流化床制粒数值模拟结果** 金钱草提取物颗粒和垂盆草提取物颗粒的粒径及粒径分布随模拟时间的变化分别见图 3 和图 4。结果表明,2 种颗粒的粒径均随模拟时间延长而增大,且粒径分布逐渐变宽。在相同模拟条件下,不同黏合剂溶液因物理性质的不同,在相同时间步长下所模拟出来的颗粒流型及粒径增长有所不同。其中,金钱草提取物颗粒的粒径增长明显快于垂盆草提取物颗粒,这很可能是由于黏合剂溶液喷雾粒径的差异导致的。金钱草提取物溶液的喷雾粒径为 1.073 1×10$^{-4}$ m,而垂盆草提取物溶液的喷雾粒径为 5.765 0×10$^{-5}$ m,相对较大的喷雾粒径通常制得颗粒的粒径也较大。




a:金钱草提取物颗粒;b:垂盆草提取物颗粒

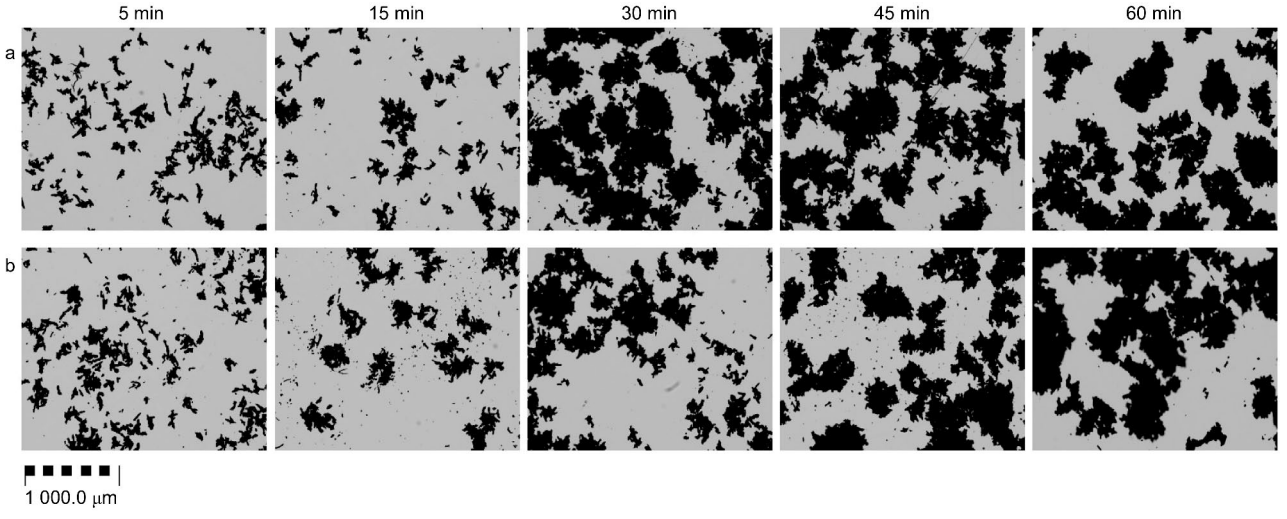
**图 3** 不同模拟时间颗粒瞬时粒径追踪




a:金钱草提取物颗粒;b:垂盆草提取物颗粒

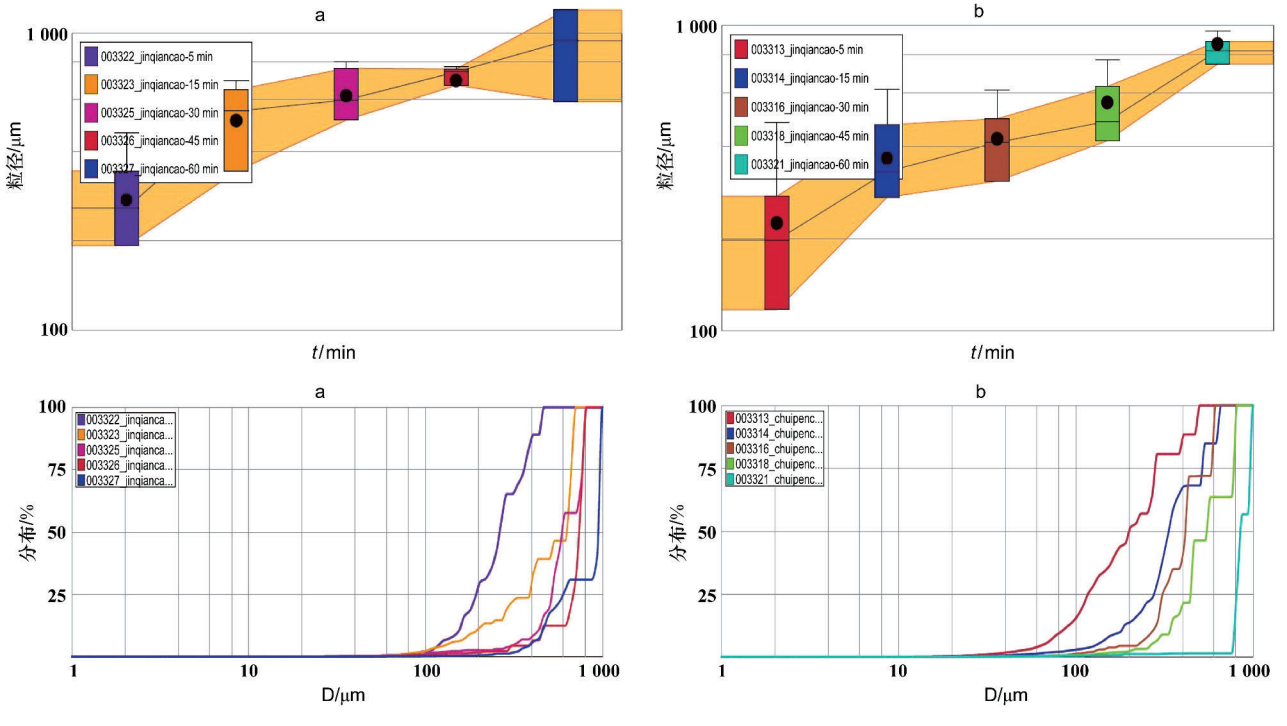
**图 4** 颗粒粒径分布随模拟时间的变化

**2.2 中药流化床制粒实验结果** 为了跟踪颗粒粒径随制粒工艺时间的变化,采用粒形粒径测定仪分别对流化床制粒过程中 5,15,30,45 和 60 min 所取样品进行分析,不同制粒时间的金钱草提取物颗粒和垂盆草提取物颗粒在粒形粒径测定仪下的形貌特征见图 5,粒径及粒径分布随制粒时间的变化见图 6 与表 3。图 5 表明,在粒形粒径测定仪高分辨率聚焦镜头捕获下,随制粒时间的延长,颗粒由不规则粒状逐渐演变为不规则块状。图 6 与表 3 表明,金钱草提取物颗粒和垂盆草提取物颗粒的粒径均随制粒时间的延长而逐渐增大,制粒 60 min 时的平均粒径分别达 1 045.0 和 867.2 μm,分别为初始粒径的 7.2 和 6.0 倍。在中药流化床制粒工艺的初始阶段,颗粒团聚成核是颗粒成型的主要机制,因此在最初 15 min 制粒时间内,颗粒的生长速度较快,粒径增长为初始粒径的 2 ~ 4 倍。15 min 以后,由于聚集体的破碎和磨损,颗粒生长速率逐渐降低,制粒 30 min 时粒径增长为初始粒径的 3 ~ 4 倍。经过 45 min 制粒时间,颗粒团聚生长和颗粒破碎之间形成新的平衡,颗粒又开始快速增长,制粒 60 min 时粒径增长为初始粒径的 6 ~ 7 倍。




a:金钱草提取物颗粒;b:垂盆草提取物颗粒

**图 5** 不同制粒时间颗粒的形貌特征




a:金钱草提取物颗粒;b:垂盆草提取物颗粒

**图 6** 粒径及粒径分布随制粒时间的变化

**表 3** 颗粒粒径及粒径分布随制粒时间的变化

| 种类 | 制粒时间/min | 平均粒径/μm | D[4,3]/μm | P25/μm | P50/μm | P75/μm |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 金钱草提取物颗粒 | 5 | 274.4 ± 103.2 | 276.2 | 192.7 | 258.0 | 344.0 |
| | 15 | 507.2 ± 196.2 | 497.8 | 342.6 | 546.7 | 644.8 |
| | 30 | 615.4 ± 166.3 | 597.3 | 510.1 | 596.4 | 762.6 |
| | 45 | 692.0 ± 138.3 | 679.7 | 667.6 | 740.9 | 757.8 |
| | 60 | 1 045.0 ± 430.9 | 1 055.0 | 587.9 | 942.9 | 1 197.0 |

续表 3

| 种类 | 制粒时间/min | 平均粒径/μm | D[4,3]/μm | P25/μm | P50/μm | P75/μm |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 垂盆草提取物颗粒 | 5 | 225.2 ± 128.0 | 242.7 | 117.0 | 198.2 | 275.8 |
| | 15 | 367.1 ± 153.5 | 366.3 | 273.2 | 331.9 | 472.9 |
| | 30 | 424.4 ± 139.4 | 426.8 | 308.6 | 413.7 | 494.3 |
| | 45 | 558.5 ± 184.5 | 516.9 | 418.6 | 484.4 | 630.7 |
| | 60 | 867.2 ± 113.6 | 819.9 | 746.4 | 823.4 | 886.0 |

**2.3 中药流化床制粒数值模拟与实验验证结果比较** 颗粒粒径增长趋势的数值模拟结果与实验结果比较见图 7。结果表明,金钱草提取物颗粒和垂盆草提取物颗粒粒径增长速率的实验结果与数值模拟结果具有较好的一致性,通过对流化床制粒工艺数值模拟中的参数进行合理设定,模拟 5 s 基本能反映整个制粒过程实际颗粒增长趋势,所建立的模型能够对中药流化床制粒工艺的颗粒粒径增长进行有效预测。颗粒增长趋势的模拟有助于对最终颗粒的关键质量属性进行有效控制,用于预测或判断处方工艺的适宜性,从而有效防止中药流化床制粒过程中颗粒增长过慢或过快的情况。

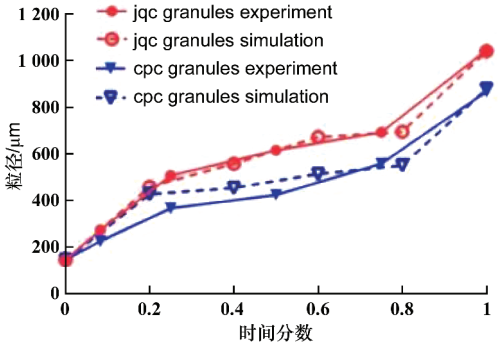
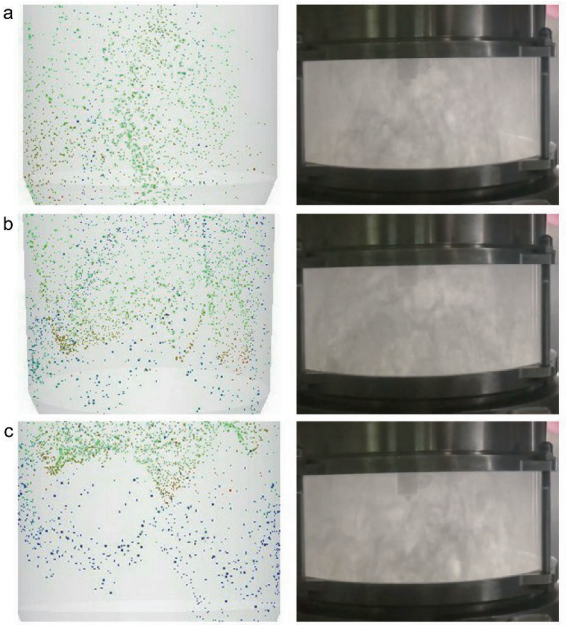



**图 7** 颗粒粒径增长趋势数值模拟与实验结果比较

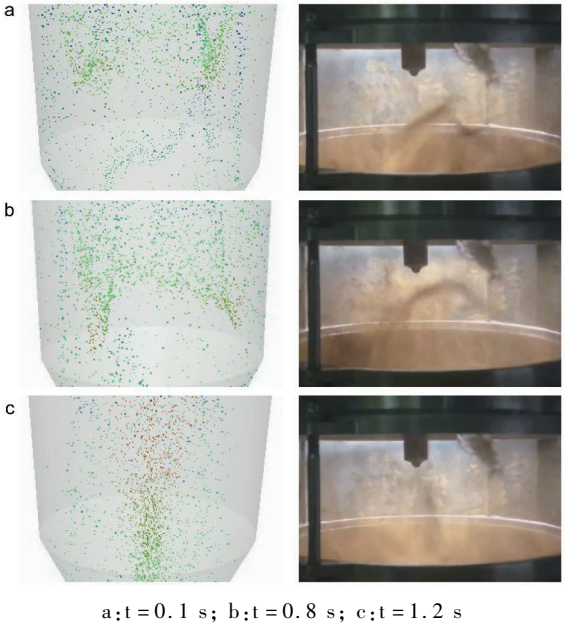
## 3 颗粒空间分布的数值模拟与实验验证结果验证

制粒前和制粒过程中颗粒在流化床内不同时间点空间分布状态的数值模拟与实验结果分别见图 8 和图 9。结果表明,制粒前 MCC 的流动行为变化剧烈,表现出不同的方位变化和复杂流型,流化状态呈“烟雾状”,与其本身的物理性质有关。制粒过程中随颗粒质量与粒径逐渐增大,其流化状态趋于平稳,颜色逐渐变深。流化床内不同时间点模拟得到的颗粒流型与实际物理实验观察到的流型基本一致,说明模拟值与实验值吻合较好,模型能够再现实验过程中观察到的颗粒流动模式并定性捕捉颗粒的流动特征。




a:t = 0.1 s; b:t = 0.8 s; c:t = 1.2 s

**图 8** 制粒前颗粒空间分布状态的数值模拟与实验结果

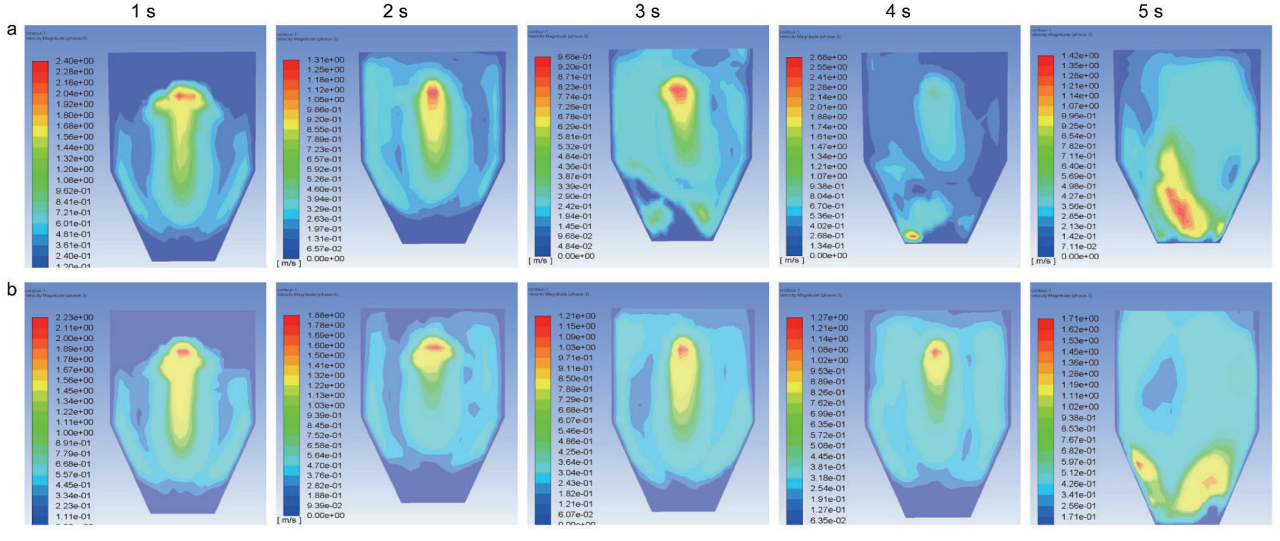



a:t = 0.1 s; b:t = 0.8 s; c:t = 1.2 s

**图 9** 制粒过程中颗粒空间分布状态的数值模拟与实验结果

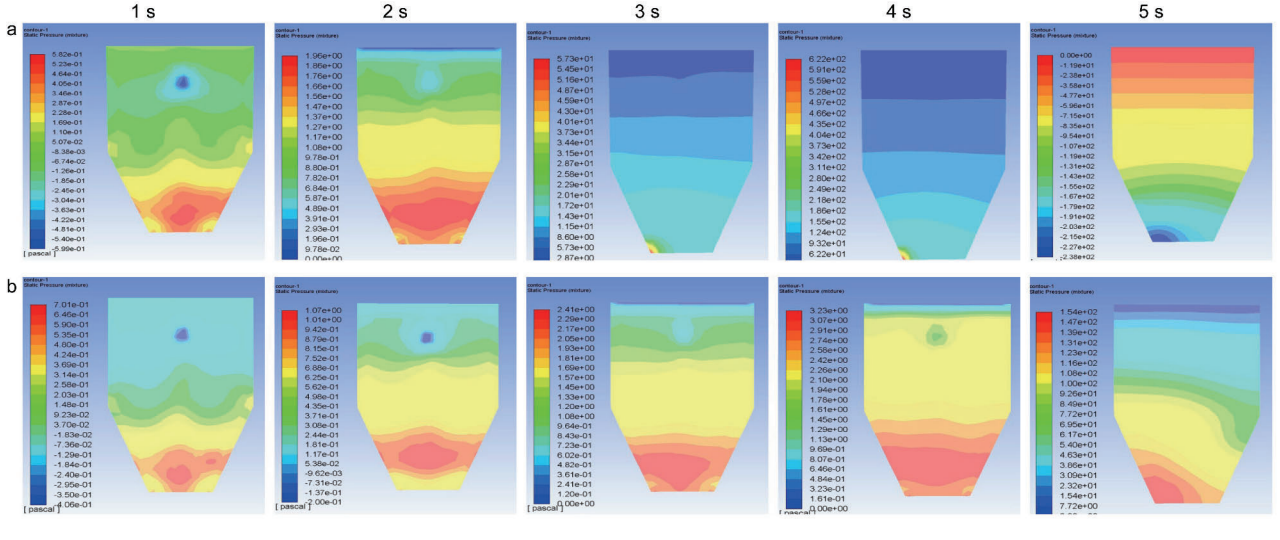
## 4　颗粒相的速度分布及颗粒与流体混合相的静态压力分布

颗粒相的速度分布以及颗粒与流体混合相的静态压力分布分别如图 10 和图 11 所示。从模拟结果可知，床层内颗粒的速度、颗粒与流体混合相的压力因颗粒粒径的不断变化而发生相应变化，颗粒粒径增长会引起其与流体相之间曳力的改变，进而影响颗粒运动速度及床内压力等微观参数。采用数值模拟得到颗粒速度和床内压力等瞬间微观参数是常规实验手段难以获得的信息，其有助于从微观层面深入了解各相之间的相互作用对流化床制粒效果的影响。




a：金钱草提取物颗粒；b：垂盆草提取物颗粒

**图 10**　颗粒相的速度分布




a：金钱草提取物颗粒；b：垂盆草提取物颗粒

**图 11**　颗粒与流体混合相的静态压力分布

## 讨　论

表征粒子的微观层面性质能够较好地反映粒子间的相互作用情况。表面自由能作为粒子表面复杂纹理、含量成分及外界环境影响的综合评价参数，具有较好的指示性。它为产生新的单位表面积时系统能量的增加，是原子或分子层面微观力学的宏观体现，不仅可以评价物料的宏观特性，同时也与物料的

微观现象相联系[25]。中药流化床制粒过程中,物料间的相互作用往往最初发生在粒子表面,该过程中的各种现象,如润湿、铺展、吸附等均会受到表面能的影响。因此,本文基于前期研究按表面能极性对中药提取物进行分类,选择低、高表面能的代表性提取物垂盆草提取物和金钱草提取物作为研究对象。

在流化床顶喷制粒机基本工况的构建过程中,对流化床进风板的孔径、孔距、孔分布及过滤器进行了适当的简化处理以提高计算效率。进风板的简化对模拟结果的准确性无实质影响,因为在均匀进风的前提下,进风板的孔径、孔距及孔分布主要影响进风口附近区域的气流分布,而对其远端喷液区域的气流分布无明显影响。流化床过滤器为计算区域的输出部分,当物料运动到达过滤器时会发生部分吸附或反弹,该情况比较复杂,因此本研究省略了过滤器与物料之间的相互作用。另外,网格划分过程是工况建模的关键所在,直接决定了后期计算结果的准确性。根据以点的连接性为特征的网格类型主要分为 2 种:结构化网格和非结构化网格。其中,结构化网格具有规则的连接,每个点都具有相同数量的邻近点;而非结构网格具有不规则的连接,每个点可以有不同数量的邻近点。本研究采用的是结构化网格,该类型网格不但具有生成速度快、质量好及数据结构简单等优点,而且计算结果比非结构化网格更收敛、更准确。

在中药流化床制粒数值模拟部分,分别测定了黏合剂溶液的喷雾粒径、密度、黏度、比热及表面张力等物理性质,构建了黏合剂溶液特性数据库。根据前期黏合剂溶液的实时喷雾粒径测定结果,我们发现,黏合剂液滴的喷雾粒径除与喷液速率、雾化压力和喷枪口尺寸等因素有关外,还受其自身物理性质及分散状态的影响。金钱草提取物水溶液和垂盆草提取物水溶液具有不同的密度和表面张力,而且它们为非匀相体系,溶液中还夹杂着部分固体颗粒,这是造成其喷雾粒径存在差异的主要原因所在。

目前,由于受制于计算资源的有限性,对中药流化床制粒实验过程进行一对一的模拟较难实现。从粒子数量来看,即便是实验室小试规模的流化床系统也至少包含几百万个初始粒子;从模拟时间来看,真实的流化床制粒喷液过程至少需要 20 min,对于这种速率较慢的工艺过程而言,几乎不可能完全按时间点对点的方法去模拟,因为模拟几秒的工艺过程计算机就需要运行大约 2 ~ 3 d 时间。因此,本研究通过结合碰撞动力学、液滴沉积和颗粒聚集等颗粒成型机制 UDF 的编写以及喷液流速、气流速度、流体相温度等模拟参数的设定,在对粒子数量进行简化,并加快流化床喷液速度的情况下,对中药流化床制粒工艺过程进行了近似模拟。

采用实验数据验证数值模拟结果的准确性是中药流化床制粒工艺预测模型开发的一个重要部分。本研究结果显示,金钱草提取物颗粒和垂盆草提取物颗粒粒径增长速率及颗粒空间分布状态的实验结果与数值模拟结果均具有较好的一致性,颗粒粒径均随时间延长而增大,且粒径分布逐渐变宽。采用所建立的模型模拟 5 s 能反映实际 60 min 制粒过程的颗粒增长趋势,表明所开发的数值模拟模型良好,能够对中药流化床制粒工艺的颗粒成型过程进行有效预测。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] PARIKH DM. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology[M]. Third Edition. UK: Taylor&Francis Oneline, Informa Healthcare, 2009.

[2] 黄坤,张陈炎,袁彦洁,等. 流化床制粒法制备中药纯浸膏包衣微丸的工艺研究[J]. 中国药业, 2005, 14(7):53 - 54.

[3] 李志雄, 熊富良, 曹智华, 等. 蒲芩消炎片一步制粒工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(9): 531 - 532.

[4] 张加真. 浸膏一次性流化床制粒工艺研究[J]. 现代应用药学, 1994(3): 38 - 40.

[5] 刘晓闯, 陈浩, 程志清. 紫参胶囊喷雾干燥制粒工艺研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(5): 53 - 54.

[6] 赵文昌,宋丽军. 流化床喷雾成粒和摇摆式挤出制粒法对复方丹参片制备用颗粒可压性的影响[J]. 中国医药导报, 2010, 07(32):53 - 54.

[7] 曾佳,黄婷,俸灵林,等. 流化床制粒数值模拟技术研究进展[J]. 中国新药杂志,2019,28(11):1330 - 1342.

[8] TAMRAKAR A, DEVARAMPALLY DR, RAMACHANDRAN R. Advanced multiphase hybrid model development of fluidized bed wet granulation processes[M]//Computer Aided Chemical Engineering. Amsterdam: Elsevier, 2018: 159 - 187.

[9] SEN M, BARRASSO D, SINGH R, *et al*. A multi-scale hybrid CFD-DEM-PBM description of a fluid-bed granulation process [J]. *Processes*, 2014, 2(1): 89 - 111.

[10] KAFUI DK, THORNTON C. Fully-3D DEM simulation of fluidised bed spray granulation using an exploratory surface energy-based spray zone concept[J]. *Powder Technol*, 2008, 184(2): 177 - 188.

[11] FRIES L, ANTONYUK S, HEINRICH S, *et al*. DEM-CFD modeling of a fluidized bed spray granulator[J]. *Chem Eng Sci*, 2011, 66(11): 2340 - 2355.

[12] FRIES L, ANTONYUK S, HEINRICH S, *et al*. Product design based on discrete particle modeling of a fluidized bed granulator [J]. *Particuology*, 2014, 12(1): 13 - 24.

[13] 张青, 杨雪峰, 周勇. 导向管喷动床内单相流场及声波对流场影响的数值模拟[J]. 化学反应工程与工艺,2016,32(6): 498 - 503,527.

[14] 王敏, 吴迎亚, 石孝刚, 等. 气固循环流化床全回路数值模拟研究进展[J]. 化工进展, 2019, 38(1): 111 - 121.

[15] 范旭宸，陈晔，郑雄，等. 600MW 超临界循环流化床锅炉水冷壁热应力分析[J]. 动力工程学报，2018，38(4)：253－257.
[16] 殷上轶，钟文琪，金保昇，等. 高密度循环流化床三维全场数值模拟[J]. 工程热物理学报，2016，37(7)：1459－1463.
[17] 吴兴，马善为，李凯，等. 流化床热解反应器布风系统数值模拟研究[J]. 太阳能学报，2018，39(4)：1038－1044.
[18] 葛荣存，汪达，张贤，等. 鼓泡流化床排渣流动的模拟与实验研究[J]. 煤炭学报，2017，42(S2)：486－493.
[19] LI Z，KIND M，GRUENEWALD G. Modeling fluid dynamics and growth kinetics in fluidized bed spray granulation[J]. *J Comput Multiph Flows*，2010，2(4)：235－248.
[20] TERRAZAS-VELARDE K，PEGLOW M，TSOTSAS E. Stochastic simulation of agglomerate formation in fluidized bed spray drying：a micro-scale approach[J]. *Chem Eng Sci*，2009，64(11)：2631－2643.
[21] ANSYS Inc. ANSYS Fluent Theory Guide[M]. USA：ANSYS，Inc，2016.
[22] MUNDO C，SOMMERFELD M，TROPEA C. Droplet-wall collisions：Experimental studies of the deformation and breakup process[J]. *Int J Multiph Flow*，1995，21(2)：151－173.
[23] BUFFIERE P，MOLETTA R. Collision frequency and collisional particle pressure in three-phase fluidized beds[J]. *Chem Eng Sci*，2000，55(22)：5555－5563.
[24] ENNIS BJ，TARDOS G，PFEFFER RA. Microlevel-based characterization of granulation phenomena[J]. *Powder Technol*，1991，65(1－3)：257－272.
[25] 明良山，李哲，吴飞，等. 基于表面自由能的粒子设计研究进展[J]. 中国药学杂志，2017，52(14)：1201－1207.

编辑：刘卓越/接受日期：2020－02－08