# 预胶化淀粉离散元仿真参数标定及休止角力链分析

赵孟涛[1]，范仁宇[1]，周康明[1]，孙会敏[2]，戴传云[1]*
（1. 重庆科技学院化学化工学院，工业发酵微生物重庆市重点实验室，重庆 401331；
2. 中国食品药品检定研究院，国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室，北京 100050）

**摘要**：针对微米级药用辅料预胶化淀粉离散元参数难以获得的问题，本研究根据量纲理论将预胶化淀粉半径放大至 1 mm，应用 Plackett-Burman 设计、最陡爬坡试验和 Box-Behnken 设计求解得到了会显著影响提升缸法测得休止角的离散元参数最优值。在此基础上，从力链角度揭示了不同提升速度造成同一物料休止角存在差异的原因。结果表明，显著性离散元参数最优值如下：预胶化淀粉 - 预胶化淀粉静摩擦系数为 0.503，预胶化淀粉 - 预胶化淀粉滚动摩擦系数为 0.276，预胶化淀粉 - 不锈钢滚动摩擦系数为 0.256，仿真模拟所得的休止角结果与实测得到的休止角的相对误差为 0.88%。提升速度主要影响提升阶段力链的数目、变化速率和大小，低提升速度最终形成的力链数目较多、颗粒间力较大、角度较大。仿真模拟结果与真实试验结果基本无差异，表明标定得到的参数准确，可为微米级药用辅料预胶化淀粉离散元参数的选取提供参考。力链分析揭示了力的分布规律，可为制药过程中固体制剂的混合、转移和压片等过程的仿真模拟提供理论基础。

**关键词**：预胶化淀粉；离散元法；参数标定；休止角；力链
**中图分类号**：TP391.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)06-0868-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.015

# Discrete Element-based Calibration of Simulation Parameters and Force Chain Analysis of Angle of Repose of Pregelatinized Starch

ZHAO Mengtao[1], FAN Renyu[1], ZHOU Kangming[1], SUN Huimin[2], DAI Chuanyun[1]*
(*1. Chongqing Key Lab. of Industrial Fermentation Microorganisms, College of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University of Science and Technology, Chongqing 401331; 2. NMPA Key Lab. of Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, China Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050*)

**ABSTRACT**: To address the problem of difficulty in obtaining discrete element parameters for micron-sized pharmaceutical excipient pregelatinized starch, the radius of pregelatinized starch was scaled up to 1 mm according to the dimensional theory, then the optimal values of discrete element parameters that significantly affected the angle of repose determined by lifting cylinder method were obtained by applying Plackett-Burman design, steepest climb experiment and Box-Behnken design. On this basis, the reasons for the differences in angle of repose result of the same material caused by different lifting speeds were revealed from the perspective of force chain. The results showed that the optimum values of the significant discrete element parameters were as follows: 0.503 for the pregelatinized starch-pregelatinized starch static friction coefficient, 0.276 for the pregelatinized starch-pregelatinized starch rolling friction coefficient, 0.256 for the pregelatinized starch-stainless steel rolling friction coefficient, and the relative error between simulated and measured results for angle of repose was 0.88%. Lifting speed mainly affected the number, rate of change and size of the force chain in the lifting stage. Lower lifting speed eventually formed a larger number of force chains, larger inter-particle forces and larger angles. The simulation results were basically not different from the real experiment results, indicating that the parameters obtained by calibration were accurate and provided a reference for the selection of discrete element parameters of micron-sized pharmaceutical excipient pregelatinized starch. The force chain analysis revealed the force distribution pattern and provided a theoretical basis for the simulation of mixing, transferring and tabletting of solid formulations in the pharmaceutical process.

**Key Words**: pregelatinized starch; discrete element method; parameter calibration; angle of repose; force chain

混合过程是制药过程的关键环节之一，药物与辅料混合的均匀度不仅影响产品的外观，而且影响产品内在质量的均一性和稳定性[1]。药物辅料的流动性对混合过程影响较大，因此，模拟标定药物辅料的物性参数，掌握药物辅料的流动特性，对于保证并提高药物质量非常重要。

离散单元法（discrete element method，DEM）是一种基于颗粒的计算方法，用于模拟颗粒材料的流动及其与设备的相互作用。作为一种强大的预测工具，国内外已经开展了许多关于 DEM 仿真参数标定的研究，但研究热点主要集中在粒径较大的岩石、土壤、稻谷等物料。UCGUL 等通过休止角和贯入度试验标定模拟土壤耕作所需的参数，得到的接触模型和接触参数可有效模拟无黏性土壤，预测土的受力和运动[2]。CABISCOL 等构建了药片 DEM 模型，通过滚筒试验和浇注试验，提取静态和动态休止角，确定滑动和滚动摩擦为敏感参数[3]。刘羽平等建立了稻谷 DEM 模型，采用坍塌法和注入法同时形成休止角，结合休止角的实测试验与仿真试验，标定了稻谷的 DEM 仿真参数[4]。上述研究主要针对粒径较大的物质，现针对微米级粒径的药用辅料的 DEM 参数研究还相对较少。

预胶化淀粉（pregelatinized starch，**1**）在固体制剂中常用作填充剂、黏合剂，在部分剂型中还可以充当崩解剂和稳定剂，粒径在 25 ～ 100 μm，制药过程中颗粒的数量可能达到千万级别，真实工况仿真模拟对计算机的配置要求极高，计算时间长，因此对颗粒的实际形状和大小进行建模是不现实的。为减少 DEM 模拟的计算时间，常用放大颗粒的模拟方法。MOHAJERI 等开发的混合颗粒 - 几何尺度方法，通过单轴压缩试验、休止角试验和剪切试验证明颗粒缩放可以应用到 DEM 模拟中[5]。李永祥等基于颗粒缩放理论，对放大粒径的小麦粉进行休止角 DEM 仿真模拟，标定得到小麦粉的 DEM 参数[6]。任建莉等对煤粉垂直螺旋输送过程进行仿真模拟，证明了颗粒缩放理论的准确性[7]。

休止角是常用来表征粉体流动性的参数之一。因此，本研究基于量纲理论[7]，以 **1** 为研究对象，用提升缸法测得的休止角（θ）为响应值，进行 DEM 仿真模拟。流程如下：实验设计（design of experiments，DoE）优化求解仿真 θ 结果，然后从微观角度分析颗粒间力链的演变规律，研究不同提升速度导致 θ 存在差异的原因，为正确测量 θ 提供参考。这种方法的探索将为微米级粒径的药用辅料物性参数标定提供新的思路，可能取得的突破将为制药工业的数字化和智能化提供理论依据和数据支撑。

## 1 仪器与试药

提升缸休止角测定仪（委托重庆力耘喷嘴有限公司设计开发，如图 1 所示）由两部分组成，筒体采用空心圆柱状，直径为 40 mm，底部为圆形平面，直径为 80 mm。

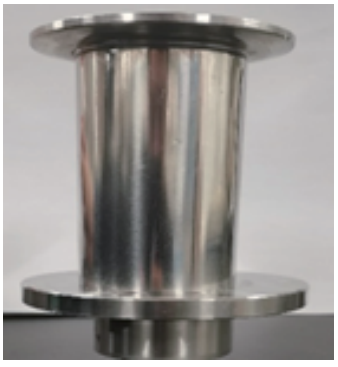


**图 1 提升缸法休止角测试仪**

Fig.1 Lifting Cylinder Tester of Angle of Repose

**1**（安徽山河药用辅料股份有限公司惠赠，型号 SH-YJ-H，批号 210226）：此型号具有良好的可压性和流动性（卡尔指数 >5、休止角 <40 °），适用于湿法制粒、颗粒直接压片、胶囊填充剂等，经测定粒径 3 ～ 15、15 ～ 40 和 40 ～ 200 μm 的颗粒所占的体积分数分别为 10%、40% 和 50%，其平均粒径小于 50 μm。

**收稿日期**：2021-09-06

**基金项目**：国家“重大新药创制”科技重大专项（2017ZX09101-001-006）、重庆市技术创新与应用发展专项面上项目（cstc2020jscx-msxmX0048）

**作者简介**：赵孟涛（1996—），男，硕士研究生，专业方向：固体制剂及数值模拟。

**通信作者**：戴传云（1976—），男，博士，教授，主要从事固体制剂及数值模拟研究。

E-mail：cydai@126.com

## 2 方法与结果

### 2.1 量纲分析

在进行 DEM 模拟时，为了减少计算时间，可对颗粒进行缩放或缩小模具尺寸。然而，缩放前后的颗粒受到的阻尼力、凝聚力等有差异，所以不能简单地进行颗粒缩放[8—10]。为了确保颗粒缩放前后运动特性的一致性，通过量纲理论分析颗粒缩放前后的对应参数变化规律，从而确定缩放后颗粒本征参数的设置。

任建莉等以密度量纲［ρ］、时间量纲［T］和长度量纲［L］作为基本量，推导出颗粒缩放前后其他物理量的缩放因子 λ[7]。

设［ρ］、［T］、［L］的缩放因子见式①。

$$\lambda_\rho=1\ ;\ \lambda_T=h\ ;\ \lambda_L=h \qquad 式①$$

式中，$h$ 为赋予时间［T］和长度［L］的缩放因子的数值。

质量量纲［M］、力量纲［F］、杨氏模量量纲［$E$］、应力量纲［σ］、应变量纲［ε］的缩放因子见式②。

$$\lambda_M=h^3\ ;\ \lambda_F=h^2\ ;\ \lambda_E=1\ ;\ \lambda_\sigma=1\ ;\ \lambda_\varepsilon=1 \qquad 式②$$

从式①和②可以得出，当 ρ 不变时，$E$、σ 和 ε 也保持不变。

从以上量纲分析来看，只要颗粒系统 ρ 保持不变，仿真模型与物理模型颗粒本征参数就保持不变，与放大倍数无关。因此，为了缩短计算时间，本研究将 **1** 半径放大至 1 mm 进行后续的仿真模拟。

### 2.2 物理试验

试验时，首先将一定质量的 **1** 填充入空心圆柱内，然后缓慢提升空心圆柱，**1** 在直径为 $D$ 的底部平面形成休止角，待休止角不再变化后，测量休止角高度 $H$，根据式③求得休止角（θ），重复试验 3 次，求平均值。

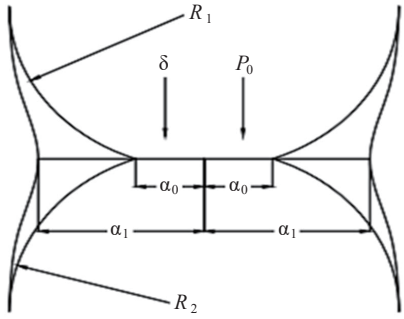
$$\theta=\arctan(2H/D) \qquad 式③$$

以提升缸法测得的 **1** 休止角高度为（26.13±0.95）mm，根据式③得出休止角（θ）为（33.15±0.95）°，以此作为物理试验结果进行后续仿真模拟。

### 2.3 仿真模拟

#### 2.3.1 颗粒接触模型

微米级颗粒之间的范德华力会产生不可忽略的影响。“Hertz-Mindlin with JKR 模型”的简化模型如图 2 所示，其在“Hertz-Mindlin（no slip）模型”的基础上添加了表面能，以此表示颗粒间的相互作用力[11—12]，适用于模拟细小颗粒或潮湿材料颗粒间的黏聚作用。因此，本研究基于“Hertz-Mindlin with JKR 模型”对 **1** 的 DEM 参数进行标定。




$\alpha_0$：无表面力时的接触半径，$\alpha_1$：有表面力时的接触半径，$R_1$、$R_2$：2 个颗粒的半径，$P_0$：表面引力，δ：弹性位移

**图 2　JKR 接触模型**

Fig.2　JKR Contact Model

表面引力可以通过表面能来解释，公式见式④。

$$P_0\approx\frac{\pi R_1R_2\gamma}{(R_1+R_2)} \qquad 式④$$

式中，γ 为表面能，$R_1$、$R_2$ 为 2 个颗粒的半径。

“Hertz-Mindlin with JKR 模型”与“Hertz-Mindlin（no slip）模型”的计算方法区别在于接触力 $F_{JKR}$ 的法向分量的计算，$F_{JKR}$ 的法向分量取决于接触颗粒之间的弹性位移 δ 和表面能 γ[12]，计算公式见式⑤。

$$F_{JKR}=-4\sqrt{\pi\gamma E^*}\alpha^{3/2}+\frac{4E^*}{3R^*}\alpha^3;\ \ \delta=-\sqrt{\frac{4\pi\gamma\alpha}{E^*}}+\frac{\alpha^2}{R^*} \qquad 式⑤$$

式中，α 为接触半径，$E^*$ 为等效杨氏模量，$R^*$ 为等效半径。$E^*$、$R^*$ 的表达式见式⑥。

$$\frac{1}{E^*}=\frac{(1-v_1)}{2G_1}+\frac{(1-v_2)}{2G_2};\ \ \frac{1}{R^*}=\frac{1}{R_1}+\frac{1}{R_2} \qquad 式⑥$$

式中，$G_1$ 和 $G_2$ 是 2 个颗粒的剪切模量，$v_1$ 和 $v_2$ 是 2 个颗粒的泊松比，$R_1$ 和 $R_2$ 为 2 个颗粒的半径。

#### 2.3.2 参数设置

仿真模拟中，需要设置颗粒和模具的本征参数与接触参数。LOMMEN 等考察了剪切模量对静态

休止角的影响[13]，结果表明，在 1 ～ 1 000 MPa 的范围内，静态休止角不受剪切模量的影响，但模拟时间随剪切模量值的减小而缩短。ZHOU 等研究了泊松比对静态休止角的影响[14]，证实泊松比的增加会使休止角略有增加，但效果不大。此外，药物制造过程中涉及材料的泊松比一般被确定为 0.2 ～ 0.4[15—18]。基于预试验结果和文献报道[4,6—7]，分别确定 **1** 与不锈钢的本征参数（表 1）和接触参数的取值范围（表 2）。

**表 1 材料本征参数**

Tab.1 Material Intrinsic Parameters

| 名称 | 密度/kg·m$^{-3}$ | 泊松比 | 剪切模量/Pa |
|---|---|---|---|
| **1** | 1 500 | 0.25 | $1\times10^{7}$ |
| 不锈钢 | 7 800 | 0.30 | $7\times10^{10}$ |

**表 2 DEM 接触参数表**

Tab.2 Contact Parameters for DEM

| 代号 | 名称 | 数值 |
|---|---|---|
| *A* | **1-1**碰撞恢复系数 | 0.15～0.55 |
| *B* | **1-1**静摩擦系数 | 0.10～0.80 |
| *C* | **1-1**滚动摩擦系数 | 0.05～0.60 |
| *D* | **1**-不锈钢碰撞恢复系数 | 0.15～0.55 |
| *E* | **1**-不锈钢静摩擦系数 | 0.10～0.80 |
| *F* | **1**-不锈钢滚动摩擦系数 | 0.10～0.60 |
| *G* | JKR表面能/J·m$^{-2}$ | 0.01～0.06 |

### 2.3.3 休止角仿真

**1** 为微米级药用辅料，用原尺寸建模会导致模拟时间长。为有效缩短模拟时间，本研究将 **1** 颗粒半径放大至 1 mm，并以单球形颗粒建模，仿真模具按实际模具尺寸建模。本研究在模拟中设置瑞利时间步长（Rayleigh time step）为 20%，网格尺寸设置为最小颗粒半径的 3 倍。颗粒采用“Dynamic 模式”生成，颗粒生成后在空心圆柱内沉降堆积，待颗粒达到稳态后[3]，空心圆柱以 0.5 m/s 的速度提升，待颗粒休止角达到稳态后，测量休止角高度，根据式③求得休止角 θ。

### 2.4 DoE 参数优化

### 2.4.1 Plackett-Burman 试验

Plackett-Burman 试验是筛选显著性影响参数的方法，设定各参数的高低水平，比较各参数影响响应值的显著性。本研究应用 Design Expert 12 软件对参数 *A*、*B*、*C*、*D*、*E*、*F*、*G* 进行筛选，各参数的高低水平见表 3。

**表 3 Plackett-Burman 试验参数表**

Tab.3 Parameter List of Plackett-Burman Design

| 参数 | 数值 | |
|---|---|---|
| | 低水平 | 高水平 |
| *A* | 0.15 | 0.30 |
| *B* | 0.2 | 0.4 |
| *C* | 0.1 | 0.2 |
| *D* | 0.15 | 0.30 |
| *E* | 0.3 | 0.6 |
| *F* | 0.2 | 0.4 |
| *G* | 0.03 | 0.06 |

Plackett-Burman 试验结果见表 4。对该结果进行方差分析，显著性分析结果见表 5，不同参数对 θ 的效应不同，其中参数 *B* 对 θ 表现出负效应，即 θ 随着参数 *B* 的增大而减小；其余 6 个参数对 θ 表现出正效应。对 θ 影响显著（$P$<0.05）的参数包括 *B*、*C*、*E*、*F*、*G*，剩余参数影响不显著。

为方便后续试验，选取 $P$<0.001 的参数，即 *B*、*C*、*E* 进行后续最陡爬坡试验。其余参数取值为 *A*=0.15、*D*=0.15、*F*=0.5、*G*=0.045。

**表 4 Plackett-Burman 试验的设计和结果**

Tab.4 Design and Results of Plackett-Burman Design

| 序号 | *A* | *B* | *C* | *D* | *E* | *F* | *G* | θ/(°) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.3 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.6 | 0.4 | 0.03 | 25.62 |
| 2 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.15 | 0.6 | 0.2 | 0.06 | 26.52 |
| 3 | 0.225 | 0.3 | 0.15 | 0.225 | 0.45 | 0.3 | 0.045 | 29.51 |
| 4 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.06 | 31.23 |
| 5 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.6 | 0.2 | 0.03 | 32.75 |
| 6 | 0.15 | 0.4 | 0.2 | 0.15 | 0.6 | 0.4 | 0.06 | 32.17 |
| 7 | 0.15 | 0.2 | 0.2 | 0.15 | 0.6 | 0.4 | 0.03 | 33.46 |
| 8 | 0.15 | 0.2 | 0.1 | 0.15 | 0.3 | 0.2 | 0.03 | 22.28 |
| 9 | 0.3 | 0.4 | 0.2 | 0.15 | 0.3 | 0.2 | 0.06 | 27.19 |
| 10 | 0.3 | 0.4 | 0.1 | 0.15 | 0.3 | 0.4 | 0.03 | 21.90 |
| 11 | 0.15 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.6 | 0.2 | 0.06 | 24.73 |
| 12 | 0.15 | 0.2 | 0.1 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.06 | 23.82 |
| 13 | 0.15 | 0.4 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.03 | 26.62 |

### 2.4.2 最陡爬坡试验

根据 Plackett-Burman 试验结果，选择显著影响 θ 的参数进行最陡爬坡试验。选定各参数步长进行后续试验，影响最显著的参数步长取较小值，其他影响因素根据影响显著性大小确定步长；对 θ 影响

**表 5　Plackett-Burman 试验参数的显著性分析**

Tab.5　Significance Analysis of Parameters in Plackett-Burman Design

| 参数 | 效应 | 均方和 | *F*值 | *P*值 | 排序 |
|---|---|---|---|---|---|
| *A* | 0.355 | 0.378 | 3.92 | 0.110 0 | 6 |
| *B* | －1.971 | 11.660 | 120.99 | 0.000 4 | 3 |
| *C* | 6.425 | 123.840 | 1 284.78 | <0.000 1 | 1 |
| *D* | 0.208 | 0.130 | 1.35 | 0.309 8 | 7 |
| *E* | 3.701 | 41.110 | 426.46 | <0.000 1 | 2 |
| *F* | 1.351 | 5.480 | 56.86 | 0.001 7 | 4 |
| *G* | 0.505 | 0.765 | 7.94 | 0.040 0 | 5 |

不显著的参数，影响为正效应的取较大值，影响为负效应的取较小值[19]。计算 **1** 仿真 θ 与实测 θ 的相对误差。

试验方案及结果见表 6。仿真 θ 与参数 *B* 呈反比，与参数 *C* 和 *E* 成正比，选择表 6 中仿真 θ 与实测 θ 的相对误差最小的第 3 组试验以及其上下 2 组试验进行 Box-Behnken 试验。

**表 6　最陡爬坡试验设计及结果**

Tab.6　Design and Results of the Steepest Climbing Test

| 序号 | *B* | *C* | *E* | 仿真θ/(°) | 误差/% |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.65 | 0.15 | 0.15 | 19.23 | 41.99 |
| 2 | 0.59 | 0.20 | 0.20 | 25.93 | 21.77 |
| 3 | 0.53 | 0.25 | 0.25 | 30.91 | 6.75 |
| 4 | 0.47 | 0.30 | 0.30 | 35.69 | 7.66 |
| 5 | 0.41 | 0.35 | 0.35 | 39.63 | 19.55 |

### 2.4.3　Box-Behnken 试验

最陡爬坡试验筛选得到了最小误差的参数组合，选取参数组合的上下 2 组参数作为低、中、高水平进行 Box-Behnken 试验，建立三者之间的二阶回归方程，其余参数取值与最陡爬坡取值相同。

Box-Behnken 试验方案及结果见表 7，共 15 次试验，其中 3 次为中心点。Box-Behnken 试验结果经回归分析，建立影响因素与响应值之间的二次回归模型。

方差分析结果见表 8，参数 *B*、*C*、*E*、*BC*、$B^2$ 以及 $C^2$ 的 *P* 值小于 0.05，表明这些参数会影响显著 θ；回归模型的 *P* 值小于 0.000 1；决定系数 $R^2$=0.993 0、校正决定系数 $R^2_{adj}$=0.980 3、预测决定系数 $R^2_{pre}$=0.926 3，三者均 >0.9；变异系数 RSD=1.71％及信噪比（Adeq Precision）=31.575 4 > 4，表明回归方程可靠度、精确度良好。

**表 7　Box-Behnken 试验设计和结果**

Tab.7　Design and Results of Box-Behnken Design

| 序号 | 因素 | | | θ/(°) |
|---|---|---|---|---|
| | *B* | *C* | *E* | |
| 1 | －1 | 0 | 1 | 39.13 |
| 2 | －1 | 1 | 0 | 39.29 |
| 3 | 1 | 0 | 1 | 38.52 |
| 4 | 1 | 1 | 0 | 39.58 |
| 5 | 0 | 1 | －1 | 33.12 |
| 6 | 1 | －1 | 0 | 29.32 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 35.52 |
| 8 | －1 | －1 | 0 | 32.30 |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 34.94 |
| 10 | 1 | 0 | －1 | 31.51 |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 34.33 |
| 12 | 0 | 1 | 1 | 41.57 |
| 13 | －1 | 0 | －1 | 32.59 |
| 14 | 0 | －1 | －1 | 26.36 |
| 15 | 0 | －1 | 1 | 33.19 |

**表 8　Box-Behnken 试验设计回归方程的方差分析**

Tab.8　Analysis of Variance for the Regression Model of Box-Behnken Design

| 方差来源 | 平方和 | 自由度 | 均方 | *F*值 | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 模型 | 249.04 | 9 | 27.67 | 78.52 | <0.000 1 |
| *B* | 2.40 | 1 | 2.40 | 6.81 | 0.047 6 |
| *C* | 131.11 | 1 | 131.11 | 372.02 | <0.000 1 |
| *E* | 103.93 | 1 | 103.93 | 294.89 | <0.000 1 |
| *BC* | 2.67 | 1 | 2.67 | 7.57 | 0.040 3 |
| *BE* | 0.052 5 | 1 | 0.052 5 | 0.149 0 | 0.715 3 |
| *CE* | 0.655 0 | 1 | 0.655 0 | 1.86 | 0.231 0 |
| $B^2$ | 3.96 | 1 | 3.96 | 11.23 | 0.020 3 |
| $C^2$ | 2.63 | 1 | 2.63 | 7.47 | 0.041 1 |
| $E^2$ | 1.03 | 1 | 1.03 | 2.94 | 0.147 3 |
| 残差 | 1.76 | 5 | 0.352 4 | – | – |
| 失拟项 | 1.06 | 3 | 0.351 8 | 0.995 5 | 0.536 5 |
| 纯误差 | 0.706 8 | 2 | 0.353 4 | – | – |
| 总和 | 250.81 | 14 | – | – | – |

进一步优化模型，剔除影响不显著（*P*>0.05）的项后得到的回归模型（表 9）的 *P* 值小于 0.000 1；决定系数 $R^2$=0.986 0、校正决定系数 $R^2_{adj}$=0.975 5、预测决定系数 $R^2_{pre}$=0.944 4，三者均 >0.9；RSD=0.90％及信噪比 =33.851 0>4。结果表明，剔除 *BE*、*CE* 和 $E^2$ 项后，优化前后的各项参数无明显差异，说明这三项可以剔除，优化后的回归方程如下。

$$\theta=70.597\ 51-275.104\ 70B+68.055\ 77C+50.325\ 00E+190.000\ 00BC+208.707\ 26B^2-224.461\ 54C^2$$

**表 9 Box-Behnken 试验设计的优化回归模型的方差分析**

Tab.9 Analysis of Variance for the Optimal Regression Model of Box-Behnken Design

| 方差来源 | 平方和 | 自由度 | 均方 | *F*值 | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 模型 | 247.30 | 6 | 41.22 | 94.09 | <0.000 1 |
| *B* | 2.40 | 1 | 2.40 | 5.48 | 0.047 3 |
| *C* | 131.11 | 1 | 131.11 | 299.30 | <0.000 1 |
| *E* | 103.93 | 1 | 103.93 | 237.25 | <0.000 1 |
| *BC* | 2.67 | 1 | 2.67 | 6.09 | 0.038 9 |
| $B^2$ | 4.30 | 1 | 4.30 | 9.82 | 0.013 9 |
| $C^2$ | 2.40 | 1 | 2.40 | 5.48 | 0.047 4 |
| 残差 | 3.50 | 8 | 0.438 1 | – | – |
| 失拟项 | 2.80 | 6 | 0.466 3 | 1.32 | 0.491 2 |
| 纯误差 | 0.706 8 | 2 | 0.353 4 | – | – |
| 总和 | 250.81 | 14 | – | – | – |

### 2.4.4 交互影响分析

优化后的回归方程中存在交互项，因此绘制交互项的三维响应曲面图，确定交互项中的主要影响因素。从优化后回归方程结果可以看出，*BC* 交互项对 θ 影响显著，图 3 为 *BC* 交互项影响分析的三维响应曲面图，结果表明，*C* 的响应面曲线斜率更大，表明 *C* 在交互项中对 θ 影响较 *B* 显著。

### 2.4.5 参数优化与验证

根据目标值，应用 Design Expert 12 软件求解得到最佳参数组合，并使用该组参数模拟 θ，比较仿真模拟所得 θ 与实测所得 θ 的差异，验证参数组合的准确性。采用所得的显著性参数最优值［*B*=0.503、*C*=0.276、*E*=0.257］进行仿真 θ 模拟，其余参数选择与最陡爬坡试验相同，其他设置不变。结果显示，仿真模拟 θ 为 33.44 °，实测 θ 为 33.15 °，相对误差为 0.88%（图 4），说明标定结果准确可靠。

## 2.5 力链分析

提升缸提升过程中，受重力和摩擦力的影响，颗粒间相互滚动、挤压，颗粒与颗粒之间的接触处产生了垂直于接触面的法向力，沿着颗粒接触网络传递，最终形成完整的力链网络[20]。研究力链蔓延过程及法向力的变化规律对研究颗粒的流动性至关重要。因此，本研究利用 EDEM 软件后处理板

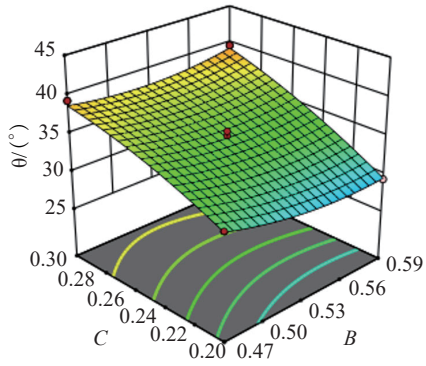



**图 3 参数 *B* 和 *C* 交互影响的三维响应面图**

Fig.3 3D Response Surface Plot Indicating Interaction Effect of Parameters *B* and *C*




A B

A：物理试验，B：仿真模拟

**图 4 休止角结果对比**

Fig.4 Comparison of the Results of Angle of Repose

块中的“Contact 选项”提取 θ 形成过程中颗粒间力链数目和法向力，从微观角度分析不同提升速度造成 θ 产生差异的原因。

在提升阶段，颗粒在 0.1 m/s 的提升速度下相比 0.3 和 0.5 m/s 的提升速度，受到提升缸的束缚时间长，颗粒间力链数目和法向力减少速度慢（图 5），这在提取到的颗粒间力链图（图 6）中得到证实。0.2 s 时间点，三者初始力链分布状态相同（图 6A、E、I）；0.4 s 时间点，提升速度为 0.1 m/s 组的颗粒体系还呈现圆柱状，强力链主要分布在底部（图 6B），0.3 m/s 组的颗粒已脱离提升缸，颗粒自由下落（图 6F），而 0.5 m/s 组颗粒的休止角已大致完成，力链分布较为均匀，强力链较少（图 6J），这可能是由于低的提升速度使得颗粒体系的整体动能低，颗粒间接触时间长，导致颗粒间力链数目和法向力减少速度慢。在堆积阶段，提升速度为 0.1 m/s 组的颗粒间形成的力链数目多（图 5A）、法向力大（图 5B），这与此时颗粒间力链图相吻合。0.6 s 时间点，

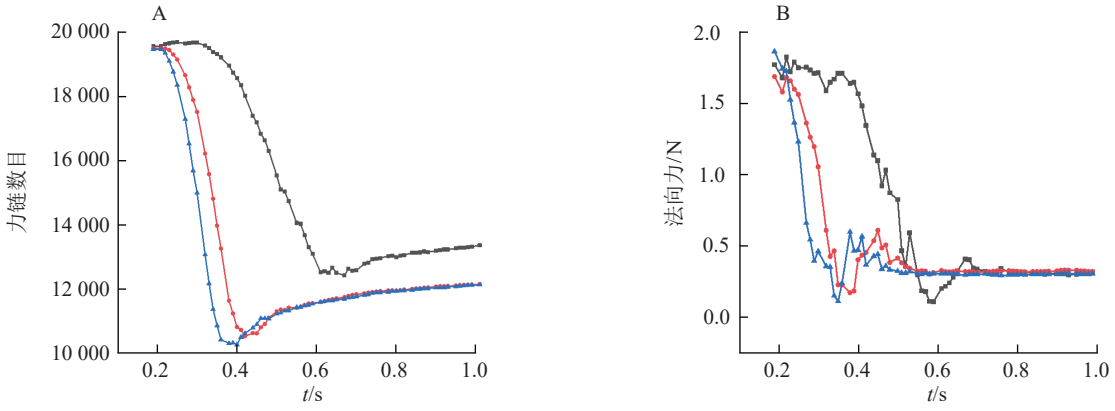
0.1 m/s 组的颗粒开始自由下落，相比于 0.3 m/s 组的颗粒自由下落时的力链分布（图 6F），其力链存在局部应力集中的现象，强力链更多分布在内部（图 6C），这可能是由于颗粒体系的整体动能低，最终停留在底板上的颗粒数目多；1.2 s 时间点，此时 3 种提升速度的颗粒休止角都已趋于稳定，力链分布呈现出内强外弱的分布，强力链在休止角内部呈现出“三角形”分布（图 6D、H、L）。

结果表明，提升速度主要影响颗粒间力链的数目、法向力大小和变化速率，且低提升速度最终形成的力链数目较多，颗粒间法向力较大，这也解释了低的提升速度会导致较大的 θ 结果的原因。

## 3　结论

以 DoE 模型标定得到 **1** 的 DEM 参数［*B*=0.503、*C*=0.276、*E*=0.257］进行仿真模拟，所得 θ 为 33.44 °，与实测 θ 的相对误差为 0.88%，表明本研究标定得到的 **1** 的 DEM 参数最优值准确可靠，可为微米级粒径的药用辅料物性参数标定提供新的思路。制药工艺的未来发展趋势是更连续化和智能化，获得药用辅料的离散元参数将为未来稳定、高效的数字化制药工艺流程提供数据基础。本研究从力链的数目、大小和演变等微观角度解释了不同提升速度造成休止角存在差异性的原因，为规范实验室操作和药用辅料混合、压片等制药过程的准确模拟提供了数据基础。

**致谢**：重庆力耘喷嘴有限公司对本研究提供设备支持；重庆科技学院研究生科技创新项目（YKJCX2020526）给予资助。




A：力链数目，B：法向力

■－0.1 m/s；●－0.3 m/s；▲－0.5 m/s

**图 5　提升速度对颗粒间力链数目和法向力的影响**

Fig.5　Effect of Lifting Speed on Number of Inter-particle Force Chains and Normal Force

**参考文献：**

［1］　薛　忠, 徐　冰, 张志强, 等. 药物粉末混合过程在线监控技术研究进展[J]. 中国药学杂志, 2016, **51**(2): 91-95.

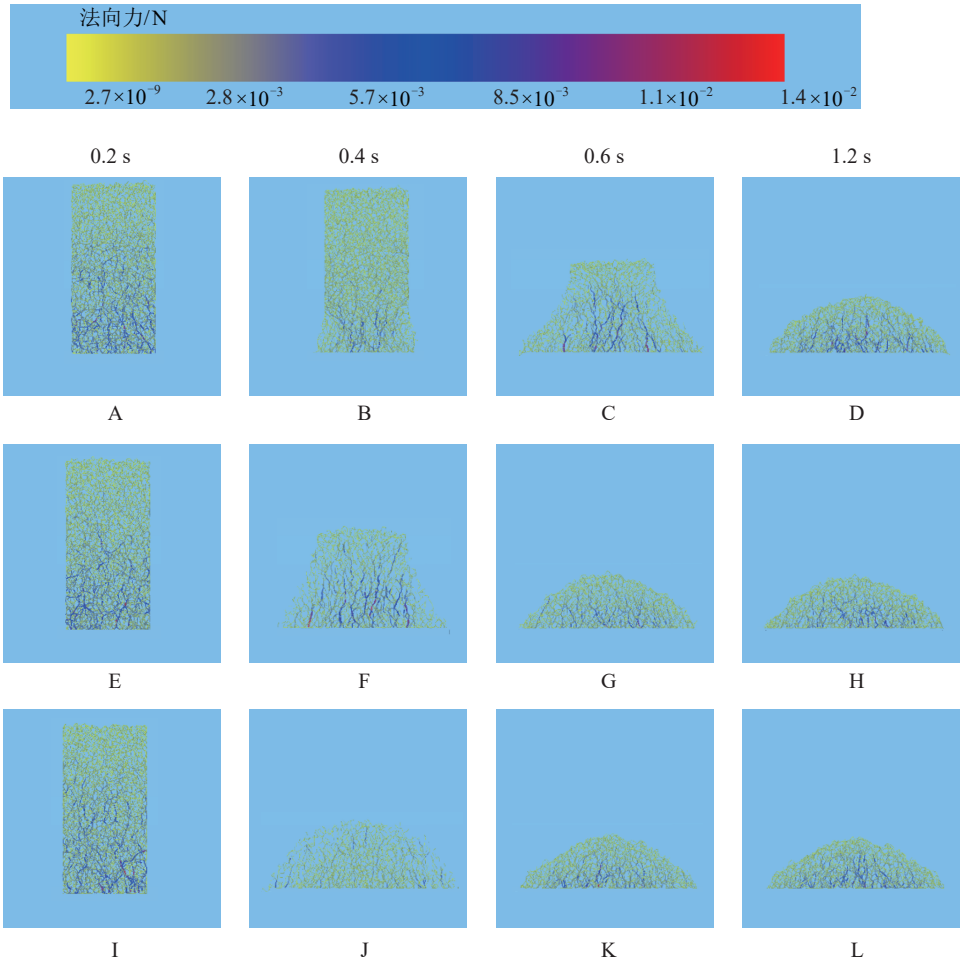
［2］　UCGUL M, FIELKE J M, SAUNDERS C. Three-dimensional discrete element modelling of tillage: determination of a suitable contact model and parameters for a cohesionless soil [J]. *Biosys Eng*, 2014, **121**: 105-117.

［3］　CABISCOL R, FINKE J H, KWADE A. Calibration and interpretation of DEM parameters for simulations of cylindrical tablets with multi-sphere approach [J]. *Powder Technol*, 2017, **327**: 232-245.

［4］　刘羽平, 张　拓, 刘　妤. 稻谷颗粒模型离散元接触参数标定与试验[J]. 中国农业科技导报, 2019, **21**(11): 76-82.

［5］　MOHAJERI M J, HELMONS R L J, VAN RHEE C, *et al*. A hybrid particle-geometric scaling approach for elasto-plastic adhesive DEM contact models [J]. *Powder Technol*, 2020, **369**: 72-87.

［6］　李永祥, 李飞翔, 徐雪萌, 等. 基于颗粒缩放的小麦粉离散




A ～ D：提升速度为 0.1 m/s 时，0.2 ～ 1.2 s 时间点的力链分布图；E ～ H：提升速度为 0.3 m/s 时，0.2 ～ 1.2 s 时间点的力链分布图；I ～ L：提升速度为 0.5 m/s 时，0.2 ～ 1.2 s 时间点的力链分布图

**图 6 提升缸法测定休止角过程中力链变化规律**

Fig.6 Changing Law of the Force Chain during the Determination Process of Angle of Repose by the Lifting Cylinder

元参数标定[J]. 农业工程学报, 2019, **35**(16): 320-327.

[7] 任建莉, 周龙海, 韩 龙, 等. 基于颗粒缩放理论的垂直螺旋输送离散模拟[J]. 过程工程学报, 2017, **17**(5): 936-943.

[8] FENG Y T, HAN K, OWEN D R J, *et al*. On upscaling of discrete element models: similarity principles [J]. *Eng Comput*, 2009, **26**(6): 599-609.

[9] SAKAI M, TAKAHASHI H, PAIN C C, *et al*. Study on a large-scale discrete element model for fine particles in a fluidized bed [J]. *Adv Powder Technol*, 2012, **23**(5): 673-681.

[10] WEINHART T, LABRA C, LUDING S, *et al*. Influence of coarse-graining parameters on the analysis of DEM simulations of silo flow [J]. *Powder Technol*, 2016, **293**: 138-148.

[11] JOHNSON K L, KENDALL K, ROBERTS A D. Surface energy and the contact of elastic solids [J]. *Proc Math Phys Eng Sci*, 1971, **324**(1558): 301-313.

[12] BARAN O, DEGENNARO A, RAME E, *et al*. DEM simulation of a Schulze ring shear tester [C]// AIP Conference Proceedings. International Conference on Micromechanics of Granular Media. [S. l. ]: AIP Publishing, 2009.

[13] LOMMEN S, SCHOTT D, LODEWIIKS G. DEM speedup: stiffness effects on behavior of bulk material [J]. *Particuology*, 2014, **12**(1): 107-1128.

（下转第895页）

[7] SATOSHI Y, SHIGERU O. A simple and robust quantitative analysis of retinol and retinyl palmitate using a liquid chromatographic isocratic method [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, **26**(2): 504-511.

[8] 张美金, 林海丹, 林 峰, 等. 高效液相色谱法同时测定保健食品中 6 种脂溶性维生素[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, **30**(1): 26-30.

[9] VANESSA K, WILLIAN F C, JESUÍ V V, *et al*. Development of a green chromatographic method for determination of fat-soluble vitamins in food and pharmaceutical supplement [J]. *Talanta*, 2008, **75**(1): 141-146.

[10] KIM Y K, QUADRO L. Reverse-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of retinol and retinyl esters in mouse serum and tissues [J]. *Methods Mol Biol*, 2010, **652**: 263-275.

[11] ADRIENNE M, SCOTT C, LYNSEY S, *et al*. Simultaneous determination of 13-*cis* and all-*trans* vitamin A palmitate (retinyl palmitate), vitamin A acetate (retinyl acetate), and total vitamin E (α-tocopherol and DL-α-tocopherol acetate) in infant formula and adult nutritionals by normal phase HPLC: first action 2012. 10 [J]. *J AOAC Int*, 2013, **96**(5): 1073-1081.

[12] 顾 霄, 李 煜, 赵明娟, 等. $C_{30}$-HPLC-PDA-TOF/MS对鱼肝油中维生素 A 酯顺反异构体的分离与鉴定[J]. 药物分析杂志, 2019, **39**(12): 2228-2233.

[13] 陈红丽, 夏 彤, 王杏林, 等. HPLC法测定脂溶性维生素注射液中维生素 A 棕榈酸酯的有关物质[J]. 药物评价研究, 2011, **34**(4): 273-276.

(上接第875页)

[14] ZHOU Y C, XU B H, YU A B, *et al*. An experimental and numerical study of the angle of repose of coarse spheres [J]. *Powder Technol*, 2002, **125**(1): 45-54.

[15] PANTALEEV S, YORDANOVA S, JANDA A, *et al*. An experimentally validated DEM study of powder mixing in a paddle blade mixer [J]. *Powder Technol*, 2017, **311**: 287-302.

[16] KETTERHAGEN W R. Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM [J]. *Int J Pharm*, 2011, **409**(1/2): 137-149.

[17] ESCOTET-ESPINOZA M S, FOSTER C J, IERAPETRITOU M. Discrete element modeling (DEM) for mixing of cohesive solids in rotating cylinders [J]. *Powder Technol*, 2018, **355**: 124-136.

[18] ALIZADEH E, BERTRAND F, CHAOUKI J. Comparison of DEM results and Lagrangian experimental data for the flow and mixing of granules in a rotating drum [J]. *AIChE J*, 2014, **60**(1): 60-75.

[19] 祝宇松, 陈国胜, 吴 旻, 等. 达托霉素发酵培养基的响应面法优化[J]. 中国医药工业杂志, 2010, **41**(3): 183-186.

[20] 陈庆发, 王少平, 秦世康. 柔性隔离层下多漏斗散体矿岩力链演化特征的离散元模拟[J]. 工程科学学报, 2020, **42**(9): 1119-1129.