

基于休止角和流动能的桂枝茯苓胶囊浸膏粉离散元仿真参数标定研究

廖志超¹, 唐雪芳^{2,3}, 李焕正¹, 张欣^{1,4,5}, 徐芳芳^{1,4,5}, 金子翔⁴, 肖伟^{1,4,5*}, 徐冰^{2,3*}

1. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室(江苏康缘药业股份有限公司/南京中医药大学), 江苏 南京 210000
2. 北京中医药大学 中药信息学系, 北京 102400
3. 北京市科委 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 102400
4. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001
5. 中成药智能制造技术国家地方联合工程研究中心, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 采用休止角和流动能作为响应值进行仿真参数的联合标定, 以提高离散元法模拟桂枝茯苓胶囊(Guizhi Fuling Capsules, GFC) 制药过程的可靠性。 **方法** 以 GFC 浸膏粉和辅料糊精为研究对象, 通过休止角试验和旋转剪切试验分别测量 2 种粉末的休止角和流动能; 基于颗粒缩放原理和 Hertz-Mindlin with JKR V2 接触模型, 以休止角与流动能为响应值进行接触模型参数的联合标定; 通过 Plackett-Burman 试验设计筛选出对休止角与流动能模拟测定影响显著的关键接触参数, 应用最陡爬坡试验明确关键接触参数范围, 通过 Box-Behnken 设计-响应面法建立关键接触参数与模拟休止角及流动能的回归模型和设计空间, 结合满意度函数法在设计空间内确定最佳关键接触参数。 **结果** GFC 浸膏粉关键接触参数最佳组合为颗粒-颗粒碰撞恢复系数 0.170、颗粒-颗粒滚动摩擦系数 0.800、颗粒-钢静摩擦系数 0.242、Johnson-Kendall-Roberts (JKR) 表面能 0.125 J/m², 糊精关键接触参数最佳组合为颗粒-颗粒碰撞恢复系数 0.120、颗粒-颗粒滚动摩擦系数 0.845、颗粒-钢静摩擦系数 0.130、JKR 表面能 0.145 J/m²; 采用上述优化结果进行离散元模拟, 2 种粉体休止角和流动能的模拟值与实测值相对误差均小于±1%。 **结论** 与文献报道的采用单一方法进行 GFC 浸膏粉仿真参数标定的结果对比, 证明了本方法标定的参数更加准确可靠, 研究结果为 GFC 混合、制粒等制药过程的仿真实验奠定了基础。

关键词: 桂枝茯苓胶囊; 离散元法; 参数标定; 休止角; 流动能; 关键接触参数; 糊精; 设计空间; 满意度函数法

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7279-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.009

Calibration of contact parameters for discrete elemental simulation of Guizhi Fuling Capsules extract powders based on angle of repose and basic flow energy

LIAO Zhichao¹, TANG Xuefang^{2,3}, LI Huanzheng¹, ZHANG Xin^{1,4,5}, XU Fangfang^{1,4,5}, JIN Zixiang⁴, XIAO Wei^{1,4,5}, XU Bing^{2,3}

1. State Key Laboratory on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture (Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd. & Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 210000, China
2. Department of Chinese Medicine Informatics, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China
3. Beijing Key Laboratory of Chinese Medicine Production Process Control and Quality Evaluation, Beijing Municipal Science and Technology Commission, Beijing 102400, China
4. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China
5. National & Local Joint Engineering Research Center of Chinese Traditional Patent Medicine Intelligent Manufacturing Technology, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To improve the reliability of the discrete element method for simulating the pharmaceutical process of the

收稿日期: 2024-05-29

基金项目: 国家工信部 2023 年产业基础再造和制造业高质量发展专项 (TC2308068); 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室开放基金课题 (SKL2024Z0205); 北京中医药大学基本科研业务 (揭榜挂帅) 项目 (2023-JYB-JBZD-060)

作者简介: 廖志超, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂与产品研发。E-mail: 20221924@njucm.edu.cn

***通信作者:** 徐冰, 教授, 从事中药质量和先进工艺控制研究。E-mail: xubing@bucm.edu.cn

肖伟, 中国工程院院士, 研究员, 博士生导师, 从事中药新药研发及过程质量控制研究。E-mail: kanionlunwen@163.com

Guizhi Fuling Capsules (GFC), the simulation parameters were co-calibrated using the angle of repose (AOR) and basic flow energy (BFE) as response values. **Methods** The GFC extract powders and excipient dextrin were taken as the research objects. The AOR and BFE of the two powders were measured by the AOR test and rotational shear test, respectively. Based on the particle scaling principle and the Hertz-Mindlin with JKR V2 contact model, the contact model parameters were co-calibrated in terms of AOR and BFE response values. The key contact parameters with significant effects on the AOR and BFE simulation were screened by using the Plackett-Burman experimental design. Then, the steepest climb test was applied to define the range of critical contact parameters. Finally, the regression model and design space of critical contact parameters with simulated AOR and BFE were established by the Box-Behnken design-response surface method, which is combined with the satisfaction function method to determine the optimal critical contact parameters in the design space. **Results** The optimal combination of key contact parameters of the GFC extract powders was as follows: particle-particle collision recovery coefficient 0.170, particle-particle rolling friction coefficient 0.800, particle-steel static friction coefficient 0.242, and Johnson-Kendall-Roberts (JKR) surface energy 0.125 J/m². The optimal combination of key contact parameters for dextrins was as follows: particle-particle collision recovery coefficient 0.120, particle-particle rolling friction coefficient 0.845, particle-steel static friction coefficient 0.130, and JKR surface energy 0.145 J/m². The preceding optimization results for discrete element simulation indicated that the relative error between the simulated and measured values of the AOR and BFE for both powders was less than $\pm 1\%$. **Conclusion** In comparison with the results reported in the literature for the calibration of simulation parameters of the GFC extract powders using a single method, the results prove that the calibration parameters in this paper are more accurate and reliable. The results lay the foundation for the simulation experiments of pharmaceutical processes such as the mixing and granulation of GFC.

Key words: Guizhi Fuling Capsules; discrete element method; parameter calibration; angle of repose; basic flow energy; critical contact parameters; dextrin; design space; satisfaction function method

中药口服固体制剂是当前中药新药开发和已上市中药的主体, 中药固体制剂的制备过程涉及多种工艺操作和原料配比, 造成制剂过程中试错多、成本高、周期长的缺陷, 制约了中药固体制剂工业的进一步发展^[1]。因此, 对生产工艺以及设备的革新, 成了当下中药固体制剂领域的发展重点。近年来随着计算机技术和硬件的快速发展, 实验与数值模拟相结合的研究方法越来越受到重视。

离散元法 (discrete element method, DEM) 是模拟并分析散体介质系统动力学行为的数值模拟方法, 其原理是将颗粒体系中的每个颗粒都看作一个独立的个体, 通过对每个颗粒进行动力学计算, 来模拟整个颗粒系统的行为^[2]。这种离散性使得 DEM 能够捕捉到颗粒体系中的微观层面相互作用, 又可以估计体系宏观变化。DEM 在岩土工程、农业工程和生物医药等领域具有广泛的应用^[3-6]。在制药领域, DEM 已应用于化学药品混合、制粒、压片等口服固体制剂的制备过程和装备设计^[7-10], 但在中药制药领域的应用较少。

仿真参数的标定是进行离散元仿真模拟的关键环节之一, 准确的仿真参数有利于提高仿真结果的精度^[11]。在中药物料的 DEM 仿真参数标定方面, 石辰凤等^[12]以生甘草浸膏粉、独活浸膏粉为研究对象, 建立了采用颗粒-颗粒恢复系数、颗粒-颗粒滚动

摩擦系数和颗粒-钢恢复系数 3 个关键仿真参数预测休止角的回归模型, 证明了通过宏观物性参数间接标定中药物料 DEM 微观力学参数的可行性。李焕正等^[13]以桂枝茯苓胶囊 (Guizhi Fuling Capsules, GFC) 浸膏粉和丹皮酚细粉为研究对象, 使用与石辰凤等^[12]相似的方法标定了这 2 种粉末的 DEM 仿真参数, 验证结果表明模拟休止角与真实休止角的相对误差较小。上述研究仅使用休止角的测定过程作为模拟场景, 得到的 DEM 仿真参数未必能够反映中药颗粒体系在其他力学场景中的行为, 比如剪切法测试粉末的流动性。针对该问题, 本研究以中药固体制剂中的特色产品——GFC 制备过程中的浸膏粉和辅料糊精为研究对象, 采用静态休止角测定法与旋转剪切法联合标定粉末的仿真参数, 进一步提高仿真参数标定的可靠性, 为 GFC 制备工艺的仿真模拟奠定基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

BEP2 型粉体流动性测试仪, 英国科普利公司; FT4 Powder Rheometer 型粉体流动性测试仪, 英国富瑞曼科技公司; EDEM 2022 离散元模拟软件, 美国澳汰尔公司; BT-2001 型激光粒度分布仪, 丹东百特仪器有限公司; K6104-1G 计算机工作站, 由北京中医药大学中药信息学系提供。

1.2 材料

GFC 浸膏粉, 批号 230712, 由江苏康缘药业股份有限公司提供; 糊精, 批号 20230517B, 购自曲阜市天利药用辅料有限公司。

2 方法与结果

2.1 材料本征参数测定

2.1.1 粒径 使用激光粒度分布仪测量 GFC 浸膏粉及糊精的粒径, 经 3 次测量取平均值, 结果其中值粒径 (D_{50}) 分别为 27.5 μm 和 13.1 μm 。

2.1.2 休止角 使用粉体流动性测试仪对 GFC 浸膏粉及糊精的休止角进行测量, 底面圆盘直径为 100 mm, 将粉末从漏斗上方缓慢倒入, 漏斗嘴直径为 15 mm, 漏斗嘴下端距底面圆盘的距离为 75 mm。粉末在底面圆盘形成锥体, 当锥体高度不再增加时, 读取锥体高度 (h), 结合底面圆盘的半径 (r), 按公式 (1) 计算休止角。

$$\text{休止角} = \arctan(h/r) \quad (1)$$

经 3 次平行测量后取平均值, 得出 GFC 浸膏粉和糊精的休止角分别为 45.50°、46.30°。

2.1.3 流动能 在粉体流变学中, 常采用流动能表征粉体的动态流动特性, 即通过计算特定条件下粉体流动阻力来量化流动性^[14-16]。目前, 常采用 FT4 粉体流动性测试仪测定粉末的流动能, 仪器部件包括 1 个玻璃容器 (25 mm×50 mm) 和 1 个直径为 23.5 mm 的钢制桨叶。测试包括预处理阶段和测试阶段。预处理阶段主要目的为控制粉末填充高度一致, 以及除去填充粉末时带入的过量气体和可能造成的粉末团聚, 此阶段桨叶以螺旋角-5°、叶尖速度 40 mm/s 通过粉末进行 1 次循环。随后进入测试阶段, 桨叶以螺旋角-5°沿逆时针方向旋转, 叶片交替地向下和向上移动, 共进行 11 次循环; 前 8 次叶尖速度为 100 mm/s, 后 3 次叶尖速度分别为 70、40、10 mm/s。粉体的流动能的计算方法如公式 (2) 所示。

$$\text{流动能} = \int_0^h (T/R \tan \alpha + F) dh \quad (2)$$

T 为叶轮叶片的力矩, F 为作用在叶片向下的力, R 为叶片的半径, α 为叶片的螺旋角, h 为叶片在粉末中的穿透深度

经 3 次平行测定取平均值, 得 GFC 浸膏粉和糊精的流动能分别为 88.98、56.48 mJ。

2.2 材料仿真参数标定

以休止角和流动能为响应值, 采用实验测试与离散元仿真相结合的方法, 对 GFC 浸膏粉和糊精的 DEM 仿真参数进行标定。

2.2.1 颗粒缩放 由“2.1”项可知, 中药物料 GFC

浸膏粉和辅料糊精的实际粒径均较小 ($<100 \mu\text{m}$)。对于由大量微小颗粒组成的粉体系统的模拟, 为提高离散元仿真的效率, 通常采用颗粒放大的方法^[17]。本实验将模拟颗粒形状统一设置为球形, 并将颗粒半径放大为 1 mm 进行后续的模拟试验。

2.2.2 接触模型选择 合适的接触模型是精确模拟颗粒运动行为的前提, 针对中药浸膏粉内聚性较强且易团聚的特性, 选用 Hertz-Mindlin with JKR V2 模型^[18]。该接触模型适用于颗粒粒径小于 100 μm , 且颗粒间易粘结的体系中, 基于 Johnson-Kendall-Roberts (JKR) 理论, 其接触法向力 (F_n) 按公式 (3) 计算。

$$F_n = 4E^* a^3 / 3R^* - (8\pi\Gamma E^* a^3)^{1/2} \quad (3)$$

E^* 、 R^* 、 Γ 和 a 分别代表相对弹性、相对半径、界面表面能和接触半径

颗粒间的切向力 (F_t) 按公式 (4) 计算。

$$F_t = -\delta_t S_t \quad (4)$$

δ_t 为切向重叠量, S_t 为切向刚度

2.2.3 仿真参数设置 离散元仿真参数包括材料参数和接触参数。材料参数包括密度、剪切模量、泊松比等, 此类参数主要通过试验测定或从相关文献报道中获得^[19-21], 结果如表 1 所示。接触参数包括颗粒-颗粒和颗粒-钢间的恢复系数、静摩擦系数、滚动摩擦系数等, 结合相关文献报道及前期预实验结果^[22-24], 确定了接触参数的范围, 结果如表 2 所示。

2.2.4 休止角模拟测定 构建休止角测定装置的几何模型, 结果如图 1 所示。设置颗粒生成方式为动态生成, 颗粒总量为 80.0 g, 产生颗粒的速率为 4.5 g/s。待生成的颗粒全部落下并在底面圆盘上形成稳定的锥体后, 使用软件后处理工具测量其休止角。

2.2.5 流动能模拟测定 流动能的模拟测定采用 EDEM 2022 软件内置的 FT4 流动能测试程序进行, 仿真运行流程如图 2 所示。运行模式、颗粒填充质

表 1 离散元仿真材料参数的设置

Table 1 Material parameters for DEM simulation

序号	仿真材料参数	数值
1	GFC 浸膏粉固体密度	845 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$
2	糊精固体密度	875 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$
3	粉末泊松比	0.30
4	粉末剪切模量	10.0 MPa
5	不锈钢密度	7 800 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$
6	不锈钢泊松比	0.30
7	不锈钢剪切模量	700.0 MPa

表 2 离散元仿真接触参数的设计范围

Table 2 Designed range of different contact parameters for DEM simulation

序号	仿真接触参数	数值
1	颗粒-颗粒恢复系数	0.10~0.30
2	颗粒-颗粒静摩擦系数	0.60~0.90
3	颗粒-颗粒滚动摩擦系数	0.40~0.90
4	颗粒-钢恢复系数	0.10~0.30
5	颗粒-钢静摩擦系数	0.10~0.30
6	颗粒-钢滚动摩擦系数	0.10~0.30
7	JKR 表面能	0.01~0.20 J·m ⁻²

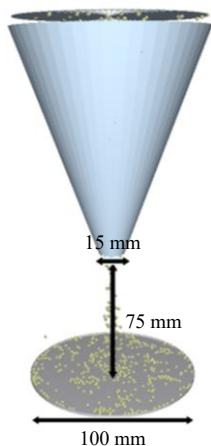


图 1 休止角测定装置几何模型

Fig. 1 Geometric model of repose measuring device

量、桨叶转速等参数与“2.1.3”项下试验参数一致。为缩短模拟时间，仿真试验仅进行 3 次循环测试，即“2.1.3”项下所述的 1 次预处理和 2 次叶尖速度为 100 mm/s 的正式测试。

2.3 Plackett-Burman 试验

Plackett-Burman 试验设计是一种针对因子数较多且未确定众因子相对于响应变量的显著影响时采用的试验设计方法，旨在通过最少的试验次数尽可能精确地从众多的考察因素中快速有效地筛选出最为重要的几个因素。本研究以粉末休止角和流动能

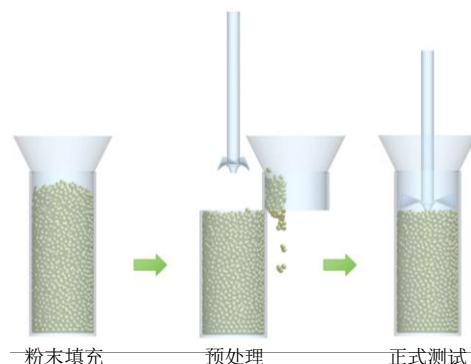


图 2 FT4 粉体流动性测试仪仿真模拟运行流程

Fig. 2 Simulation running process of FT4 powder rheometer

为响应值，对影响模拟且不易确定的 7 个接触参数：颗粒-颗粒恢复系数 (X_1)、颗粒-颗粒静摩擦系数 (X_2)、颗粒-颗粒滚动摩擦系数 (X_3)、颗粒-钢恢复系数 (X_4)、颗粒-钢静摩擦系数 (X_5)、颗粒-钢滚动摩擦系数 (X_6) 和 JKR 表面能 (X_7) 进行筛选。通过 Design Expert 软件生成 12 次实验，GFC 浸膏粉和糊精的试验设计方案及结果分别如表 3、4 所示。

分别对表 3、4 中的数据进行方差分析，GFC 浸膏粉的结果见表 5，糊精的结果见表 6。可见，建立的 GFC 浸膏粉和糊精的休止角及流动能的方差分析模型均具有统计学意义 (P 值小于 0.05)，对于休止角而言，颗粒-颗粒滚动摩擦系数 (X_3)、JKR 表面能 (X_7) 的 P 值小于 0.05，对粉末休止角的模拟结果具有统计学意义；对于流动能而言，颗粒-颗粒恢复系数 (X_1)、颗粒-钢滚动摩擦系数 (X_5) 的 P 值小于 0.05，对粉末流动能的模拟结果具有统计学意义。故在后续的最陡爬坡试验以及 Box-Behnken 试验中选择参数 X_1 、 X_3 、 X_5 和 X_7 进行优化。

2.4 最陡爬坡试验

最陡爬坡试验用于在多维空间中通过逐步逼近的方式，找到使目标函数达到最大值或最小值的参数组合，适用于在响应面分析中确定响应面的中心，

表 3 GFC 浸膏粉关键接触参数的 Plackett-Burman 试验设计及结果

Table 3 Plackett-Burman experimental design and results for screening of critical contact parameters of GFC extract powders

序号	接触参数							休止角/(°)	流动能/mJ	序号	接触参数							休止角/(°)	流动能/mJ
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	$X_7/(J·m^{-2})$				X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	$X_7/(J·m^{-2})$		
1	0.300	0.900	0.400	0.300	0.300	0.300	0.020	38.31	169.30	7	0.300	0.600	0.40	0.100	0.300	0.100	0.180	43.02	140.80
2	0.100	0.900	0.900	0.100	0.300	0.300	0.180	47.99	65.60	8	0.300	0.900	0.400	0.100	0.100	0.300	0.020	37.41	87.71
3	0.300	0.600	0.900	0.300	0.100	0.300	0.180	47.21	97.24	9	0.300	0.900	0.900	0.100	0.100	0.100	0.180	45.85	96.37
4	0.100	0.900	0.400	0.300	0.300	0.100	0.180	45.68	64.90	10	0.100	0.900	0.900	0.300	0.100	0.100	0.020	41.81	46.47
5	0.100	0.600	0.900	0.100	0.300	0.300	0.020	42.86	93.00	11	0.300	0.600	0.900	0.300	0.300	0.100	0.020	41.86	223.80
6	0.100	0.600	0.400	0.300	0.100	0.300	0.180	41.73	45.76	12	0.100	0.600	0.400	0.100	0.100	0.100	0.020	36.94	47.46

表 4 糊精关键接触参数筛选的 Plackett-Burman 试验设计及结果

Table 4 Plackett-Burman experimental design and results for screening of critical contact parameters of dextrin

序号	接触参数							休止	流动	序号	接触参数							休止	流动
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	$X_7/(J \cdot m^{-2})$	角/(°)	能/mJ		X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	$X_7/(J \cdot m^{-2})$	角/(°)	能/mJ
1	0.200	0.900	0.400	0.300	0.200	0.300	0.050	39.83	93.00	7	0.200	0.600	0.400	0.100	0.200	0.100	0.200	42.62	87.31
2	0.100	0.900	0.900	0.100	0.200	0.300	0.200	48.15	55.47	8	0.200	0.900	0.400	0.100	0.100	0.300	0.050	39.01	68.64
3	0.200	0.600	0.900	0.300	0.100	0.300	0.200	46.45	76.92	9	0.200	0.900	0.900	0.100	0.100	0.100	0.200	49.14	66.63
4	0.100	0.900	0.400	0.300	0.200	0.100	0.200	46.21	53.50	10	0.100	0.900	0.900	0.300	0.100	0.100	0.050	43.78	48.88
5	0.100	0.600	0.900	0.100	0.200	0.300	0.050	43.59	53.77	11	0.200	0.600	0.900	0.300	0.200	0.100	0.050	42.81	95.51
6	0.100	0.600	0.400	0.300	0.100	0.300	0.200	43.61	47.56	12	0.100	0.600	0.400	0.100	0.100	0.100	0.050	38.17	48.81

表 5 GFC 浸膏粉 Plackett-Burman 试验参数显著性分析

Table 5 Significance analysis of Plackett-Burman test parameters of GFC extract powders

方差来源	休止角				流动能			
	平方和	F 值	P 值	显著性排序	平方和	F 值	P 值	显著性排序
X_1	0.935 2	0.903 1	0.395 8	5	177 026.100 0	46.130 0	0.002 5	1
X_2	0.980 4	0.946 7	0.385 7	4	1 155.030 0	3.130 0	0.151 6	4
X_3	49.980 0	48.260 0	0.002 3	2	368.630 0	0.998 7	0.374 2	6
X_4	0.533 4	0.515 1	0.512 6	6	1 130.050 0	3.060 0	0.155 1	5
X_5	6.410 0	6.190 0	0.067 6	3	9 428.730 0	25.540 0	0.007 2	2
X_6	0.010 2	0.009 9	0.925 7	7	312.220 0	0.845 9	0.409 8	7
X_7	86.890 0	83.900 0	0.000 8	1	2 053.820 0	5.560 0	0.077 8	3

表 6 糊精 Plackett-Burman 试验参数显著性分析

Table 6 Significance analysis of Plackett-Burman test parameters of dextrin

方差来源	休止角				流动能			
	平方和	F 值	P 值	显著性排序	平方和	F 值	P 值	显著性排序
X_1	1.110 0	1.220 0	0.330 9	4	2 781.300 0	98.170 0	0.000 6	1
X_2	6.560 0	7.220 0	0.054 8	3	58.210 0	2.050 0	0.225 0	4
X_3	49.900 0	54.930 0	0.001 8	2	0.088 4	0.003 1	0.958 1	7
X_4	0.336 7	0.370 6	0.575 5	7	85.710 0	3.030 0	0.157 0	3
X_5	0.775 2	0.853 4	0.407 9	5	512.870 0	18.100 0	0.013 1	2
X_6	0.364 0	0.400 7	0.561 1	6	0.567 7	0.020 0	0.894 3	6
X_7	70.040 0	77.100 0	0.000 9	1	47.560 0	1.680 0	0.264 8	5

以便进一步进行精确地优化。根据“2.3”项下筛选出的关键接触参数，采用最陡爬坡试验进一步缩小关键接触参数的范围。试验时，非关键接触参数 X_2 、 X_4 和 X_6 ，选择 Plackett-Burman 试验中最接近真实测定的休止角及流动能的参数组合，即 GFC 浸膏粉 Plackett-Burman 试验的第 9 组（颗粒-颗粒静摩擦系数 0.900、颗粒-钢恢复系数 0.100、颗粒-钢滚动摩擦系数 0.100），糊精 Plackett-Burman 试验第 4 组（颗粒-颗粒静摩擦系数 0.900、颗粒-钢恢复系数 0.300、颗粒-钢滚动摩擦系数 0.100）。GFC 浸膏粉和糊精的最陡爬坡试验设计与结果分别如表 7、8 所示。由表 7、8 可知，综合考虑休止角与流动能，2 种粉末最陡爬坡试验中均为试验编号 3 的结果相对

表 7 GFC 浸膏粉最陡爬坡试验设计及结果

Table 7 Design and results of steepest climb test of GFC extract powders

序号	关键参数				模拟体	相对误	模拟流	相对误
	X_1	X_3	X_5	$X_7/(J \cdot m^{-2})$	止角/(°)	差/%	动能/mJ	差/%
1	0.300	1.000	0.300	0.180	48.33	6.22	157.30	76.75
2	0.250	0.830	0.250	0.140	46.80	2.86	131.10	47.36
3	0.200	0.650	0.200	0.100	43.79	-3.76	98.55	10.76
4	0.150	0.480	0.150	0.060	40.74	-10.46	70.62	-20.63
5	0.100	0.300	0.100	0.020	35.98	-20.92	46.11	-48.18

误差最小，结果趋近于真实值。因此，以表 7、8 编号 3 试验中所用参数取值为中间水平，分别进行 GFC 浸膏粉和糊精的 Box-Behnken 试验。

2.5 Box-Behnken 试验

Box-Behnken 试验即响应曲面设计方法,其旨在通过设计安排实验点,在保持足够实验精度的同时,

表 8 糊精最陡爬坡试验设计及结果

Table 8 Design and results of steepest climb test of dextrin

序号	关键参数				模拟体	相对误	模拟流	相对误
	X_1	X_3	X_5	$X_7/(\text{J}\cdot\text{m}^{-2})$	止角/(°)	差/%	动能/mJ	差/%
1	0.175	0.900	0.175	0.200	48.03	3.74	76.72	35.84
2	0.150	0.775	0.150	0.163	46.48	0.39	62.14	10.02
3	0.125	0.650	0.125	0.125	45.17	-2.44	53.41	-5.44
4	0.100	0.525	0.100	0.088	41.90	-9.50	42.83	-24.17
5	0.075	0.400	0.075	0.050	38.94	-15.90	35.58	-37.00

表 9 GFC 浸膏粉 Box-Behnken 试验设计及模拟测定结果

Table 9 Box-Behnken experimental design and results of GFC extract powders

序号	关键接触参数				休止	流动	序号	关键接触参数				休止	流动
	X_1	X_3	X_5	$X_7/(\text{J}\cdot\text{m}^{-2})$	角/(°)	能/mJ		X_1	X_3	X_5	$X_7/(\text{J}\cdot\text{m}^{-2})$	角/(°)	能/mJ
1	0.150	0.400	0.200	0.100	40.22	64.70	16	0.200	0.900	0.250	0.100	45.17	105.30
2	0.250	0.400	0.200	0.100	40.48	99.51	17	0.150	0.650	0.150	0.100	42.61	64.78
3	0.150	0.900	0.200	0.100	44.23	75.75	18	0.250	0.650	0.150	0.100	43.15	103.30
4	0.250	0.900	0.200	0.100	44.58	117.00	19	0.150	0.650	0.250	0.100	43.67	83.61
5	0.200	0.650	0.150	0.050	41.99	85.65	20	0.250	0.650	0.250	0.100	43.18	133.60
6	0.200	0.650	0.250	0.050	42.08	109.10	21	0.200	0.400	0.200	0.050	39.96	84.99
7	0.200	0.650	0.150	0.150	46.03	74.68	22	0.200	0.900	0.200	0.050	43.69	101.70
8	0.200	0.650	0.250	0.150	45.27	97.15	23	0.200	0.400	0.200	0.150	42.47	78.89
9	0.150	0.650	0.200	0.050	41.93	74.36	24	0.200	0.900	0.200	0.150	48.03	88.50
10	0.250	0.650	0.200	0.050	42.21	119.50	25	0.200	0.650	0.200	0.100	43.82	89.55
11	0.150	0.650	0.200	0.150	44.30	69.78	26	0.200	0.650	0.200	0.100	43.30	92.85
12	0.250	0.650	0.200	0.150	44.97	107.20	27	0.200	0.650	0.200	0.100	45.07	94.81
13	0.200	0.400	0.150	0.100	40.38	70.67	28	0.200	0.650	0.200	0.100	43.53	90.45
14	0.200	0.900	0.150	0.100	45.27	87.82	29	0.200	0.650	0.200	0.100	44.13	93.82
15	0.200	0.400	0.250	0.100	41.71	94.85							

行二次多项式回归拟合, GFC 浸膏粉休止角预测模型为 $Y=43.970+0.1342X_1+2.150X_3+0.1375X_5+1.600X_7-0.3575X_3X_5+0.4575X_3X_7-0.7755X_1^2-0.693X_3^2$, 该模型 P 值小于 0.05, 决定系数 (R^2) 为 0.9549, 预测决定系数 (R_p^2) 为 0.9368, 校正决定系数 (R_a^2) 为 0.9125。同理, 对 GFC 浸膏粉流动能进行二次多项式回归拟合, GFC 浸膏粉流动能预测模型为 $Y=92.430+20.590X_1+6.870X_3+11.390X_5-4.92X_7+2.87X_1X_3+1.59X_1^2-3.83X_3^2$, 该模型 P 值小于 0.05, R^2 为 0.9821, R_p^2 为 0.9762, R_a^2 为 0.9573, 表明拟合效果较好。

基于“2.1.2”项和“2.1.3”项下 GFC 浸膏粉休止角和流动能测定结果, 设定模拟休止角目标区间

显著减少实验次数, 提高实验效率, 并通过多元二次方程等模型拟合实验数据。基于拟合的模型, 预测不同因素水平组合下的响应值, 并找到最优的工艺参数组合。

2.5.1 GFC 浸膏粉 Box-Behnken 试验设计与结果分析 基于“2.4”项下结果, 对颗粒-颗粒恢复系数 (X_1)、颗粒-颗粒滚动摩擦系数 (X_3)、颗粒-钢静摩擦系数 (X_5) 和 JKR 表面能 (X_7) 4 个因素进行 Box-Behnken 试验设计, GFC 浸膏粉试验设计及模拟结果见表 9。

根据表 9 实验结果, 以关键接触参数为自变量, 以仿真体休止角为响应变量, 对 GFC 浸膏粉休止角进

为 $44.50^\circ\sim 46.50^\circ$, 模拟流动能目标区间为 87.98~89.98 mJ, 在关键接触参数 X_1 、 X_3 、 X_5 和 X_7 的参数空间内搜索符合目标的空间子集, 构成设计空间并通过叠加图展示, 结果如图 3 所示, 亮黄色部分即为设计空间, 图 3 中未体现的颗粒-钢静摩擦系数 (X_5) 和 JKR 表面能 (X_7) 分别设置为中间值 0.200 和 0.100 J/m²。

采用满意度函数法于设计空间中优选出 3 组最佳参数组合进行验证, 结果见表 10。最终确定相对误差较小的方案 3 作为最终参数条件。

2.5.2 糊精 Box-Behnken 试验设计与结果分析 与“2.5.1”项下方法一致, 对辅料糊精同样进行 Box-Behnken 试验设计, 结果见表 11。

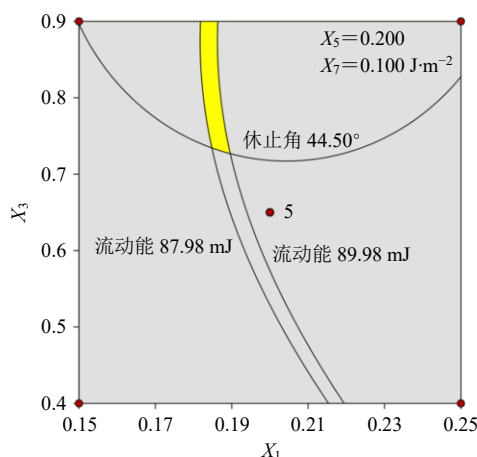


图 3 GFC 浸膏粉仿真参数设计空间
Fig. 3 Design space of simulation parameters of GFC extract powders

表 10 GFC 浸膏粉最优参数组合的选择及验证
Table 10 Selection and verification of optimal parameter combination of GFC extract powders

序号	关键参数				模拟休	相对误	模拟流	相对误
	X_1	X_3	X_5	$X_7/(\text{J}\cdot\text{m}^{-2})$	止角/(°)	差/%	动能/mJ	差/%
1	0.168	0.875	0.240	0.118	46.25	1.65	87.64	-1.51
2	0.214	0.845	0.160	0.104	45.32	-0.40	87.84	-1.28
3	0.170	0.800	0.240	0.125	45.39	-0.24	89.59	0.69

根据表 11 实验结果,对糊精休止角进行二次多项式回归拟合,糊精休止角预测模型为 $Y=43.840+0.115 X_1+1.970 X_3+1.150 X_5+0.221 7 X_7+0.782 5 X_3 X_7$,进行方差分析得知该模型的 P 值小于 0.05, R^2 为 0.953 1, R_p^2 为 0.942 9, R_a^2 为 0.926 8。同理,对糊精流动能进行二次多项式回归拟合,结果糊精

表 11 糊精 Box-Behnken 试验设计及模拟测定结果
Table 11 Box-Behnken experimental design and results of dextrin

序号	关键接触参数				休止角/(°)	流动能/mJ
	X_1	X_3	X_5	$X_7/(\text{J}\cdot\text{m}^{-2})$		
1	0.100	0.450	0.125	0.125	41.57	47.08
2	0.150	0.450	0.125	0.125	41.80	58.71
3	0.100	0.850	0.125	0.125	45.64	49.69
4	0.150	0.850	0.125	0.125	46.12	67.55
5	0.125	0.650	0.100	0.100	42.12	52.58
6	0.125	0.650	0.150	0.150	44.86	57.47
7	0.125	0.650	0.100	0.100	43.19	50.06
8	0.125	0.650	0.150	0.150	45.32	56.91
9	0.100	0.650	0.125	0.125	43.49	48.44
10	0.150	0.650	0.125	0.125	43.37	61.45
11	0.100	0.650	0.125	0.125	44.01	49.59
12	0.150	0.650	0.125	0.125	44.67	64.66
13	0.125	0.450	0.100	0.100	41.46	49.72
14	0.125	0.850	0.100	0.100	43.84	52.04
15	0.125	0.450	0.150	0.150	42.60	55.57

序号	关键接触参数				休止角/(°)	流动能/mJ
	X_1	X_3	X_5	$X_7/(\text{J}\cdot\text{m}^{-2})$		
16	0.125	0.850	0.150	0.150	48.11	62.37
17	0.100	0.650	0.100	0.100	42.68	45.20
18	0.150	0.650	0.100	0.100	42.93	59.12
19	0.100	0.650	0.150	0.150	44.63	50.79
20	0.150	0.650	0.15	0.150	44.51	65.31
21	0.125	0.450	0.125	0.125	41.96	50.19
22	0.125	0.850	0.125	0.125	45.86	56.78
23	0.125	0.450	0.125	0.125	41.86	51.32
24	0.125	0.850	0.125	0.125	45.27	56.28
25	0.125	0.650	0.125	0.125	43.48	55.62
26	0.125	0.650	0.125	0.125	43.65	55.97
27	0.125	0.650	0.125	0.125	44.71	56.55
28	0.125	0.650	0.125	0.125	44.01	54.34
29	0.125	0.650	0.125	0.125	43.62	55.78

流动能预测模型为 $Y=54.680+7.170 X_1+2.680 X_3+3.310 X_5-0.159 2 X_7+1.560 X_1 X_3+0.547 5 X_3 X_5+0.668 8 X_1^2$,该模型的 P 值小于 0.05, R^2 为 0.967 6, R_p^2 为 0.956 8, R_a^2 为 0.941 9,表明该模型拟合效果较好,准确度较高。

基于“2.1.2”项和“2.1.3”项下糊精休止角和流动能测定结果,设定模拟休止角的目标区间为 $45.30^{\circ}\sim 47.30^{\circ}$,模拟流动能的目标区间为 $55.48\sim 57.48 \text{ mJ}$,在关键接触参数 X_1 、 X_3 、 X_5 和 X_7 的参数空间内搜索符合目标的空间子集,构成设计空间并通过叠加图展示,结果如图 4 所示,图中未能体现

的颗粒-钢静摩擦系数(X_5)和 JKR 表面能(X_7)分别设置为中间值 0.125 和 $0.125 \text{ J}\cdot\text{m}^{-2}$ 。

采用满意度函数法于设计空间中优选出 3 组最佳参数组合进行验证,结果见表 12。最终确定相对误差较小的方案 2 作为最终参数条件。

2.5.3 参数标定结果分析 综合“2.5.1”项和“2.5.2”项下结果,GFC 浸膏粉和糊精仿真参数标定结果见表 13。其中,GFC 浸膏粉标定结果与李焕正等^[13]报道的关键接触参数的筛选结果并不完全一致,导致差异的原因包括:文献中 GFC 浸膏粉颗粒半径放大为 2 mm,而本研究中颗粒半径放大至 1 mm;本研

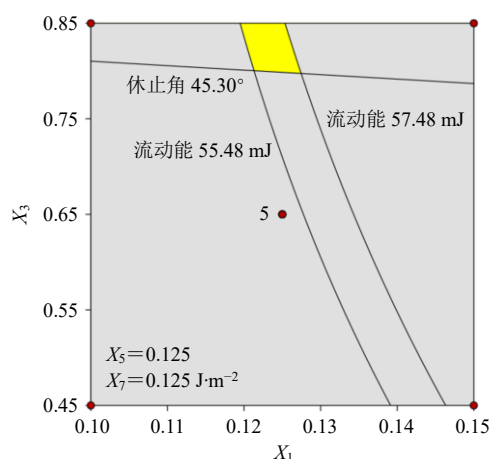


图 4 糊精仿真参数设计空间

Fig. 4 Design space of simulation parameters of dextrin

表 12 糊精最优参数组合的选择及验证

Table 12 Selection and verification of optimal parameter combination of dextrin

序号	关键参数				模拟休	相对误	模拟流	相对误
	X_1	X_3	X_5	$X_7/(J \cdot m^{-2})$	止角/(°)	差/%	动能/mJ	差/%
1	0.119	0.830	0.132	0.145	46.42	0.26	55.14	-2.37
2	0.120	0.845	0.130	0.145	45.92	-0.82	56.19	-0.51
3	0.121	0.850	0.130	0.143	45.29	-2.18	55.99	0.87

表 13 GFC 浸膏粉和糊精接触参数标定结果

Table 13 Calibration results for contact parameters of GFC extract powders and dextrin

颗粒材料	接触参数						
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	$X_7/(J \cdot m^{-2})$
GFC 浸膏粉	0.170	0.900	0.800	0.100	0.242	0.100	0.125
糊精	0.120	0.900	0.845	0.300	0.130	0.100	0.145

究以休止角和流动能作为目标响应值，进一步约束了接触参数设计空间的范围。经验证，应用李焕正等^[13]报道的 GFC 浸膏粉仿真接触参数进行模拟流动能测试，结果为 1 853 mJ，与实验测定值 88.98 mJ 相比，误差较大；而使用本研究所标定的参数进行模拟休止角和流动能测试相对误差均在 ±1% 以内，表明本研究所标定的仿真参数更为准确可靠。

3 讨论

本研究建立了以休止角测试和流动能测试，联合标定中药物料 GFC 浸膏粉与药用辅料糊精的离散元仿真参数的方法，选取 Hertz-Mindlin with JKR V2 接触模型对 GFC 浸膏粉和糊精进行离散元仿真参数标定。与传统仿真参数标定方法仅使用单一响应值相比，本研究方法进一步优化参数组合设计空间，得到 GFC 浸膏粉仿真休止角 45.39° 与实测休止

角 45.50° 的相对误差为 -0.24%，仿真流动能 89.59 mJ 与实测流动能 88.98 mJ 的相对误差为 0.69%；糊精仿真休止角 45.92° 与实测休止角 46.30° 的相对误差为 -0.82%，仿真流动能 56.19 mJ 与实测流动能 56.48 mJ 的相对误差为 -0.51%。仿真模拟结果与真实试验值一致性良好，相对误差均在 ±1% 以内，证实了所建仿真参数标定方法的准确性和可靠性。基于本研究得到的仿真参数组合可进行 GFC 浸膏粉的混合、输送、制粒等制剂过程的离散元仿真研究，分析混合过程中颗粒的运动轨迹、混合均匀度等参数，预测设备的性能瓶颈和潜在问题，从而优化混合工艺，可为设备的改进和升级提供指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴一峰, 王子千, 万鑫浩, 等. 离散元法 (DEM) 在中药固体制剂制造过程中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(12): 3152-3159.
- [2] 戚华彪, 周光正, 于福海, 等. 颗粒物质混合行为的离散单元法研究 [J]. 化学进展, 2015, 27(1): 113-124.
- [3] 宋占华, 李浩, 闫银发, 等. 桑园土壤非等径颗粒离散元仿真模型参数标定与试验 [J]. 农业机械学报, 2022, 53(6): 21-33.
- [4] 周华, 车海龙, 耿端阳, 等. 玉米田耕层典型土壤离散元模型建立与参数标定 [J]. 农业机械学报, 2023, 54(11): 49-60.
- [5] 江巍, 闫金洲, 欧阳晔, 等. 边坡稳定性强度折减颗粒离散元法分析的细观参数标定策略 [J]. 工程科学与技术, 2023, 55(5): 50-60.
- [6] Fan R Y, Zhao M T, Luo L X, *et al.* Investigation of mixing homogeneity of binary particle systems in high-shear wet granulator by DEM [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2023, 49(2): 179-188.
- [7] Bao Y Y, Li T C, Wang D F, *et al.* Discrete element method study of effects of the impeller configuration and operating conditions on particle mixing in a cylindrical mixer [J]. *Particuology*, 2020, 49: 146-158.
- [8] Börner M, Michaelis M, Siegmann E, *et al.* Impact of impeller design on high-shear wet granulation [J]. *Powder Technol*, 2016, 295: 261-271.
- [9] Toson P, Doshi P, Matic M, *et al.* Continuous mixing technology: Validation of a DEM model [J]. *Int J Pharm*, 2021, 608: 121065.
- [10] Behjani M A, Motlagh Y G, Bayly A E, *et al.* Assessment of blending performance of pharmaceutical powder mixtures in a continuous mixer using discrete element method (DEM) [J]. *Powder Technol*, 2020, 366: 73-81.

- [11] 白玉菱, 谢文影, 赵孟涛, 等. 基于 MATLAB 的 BP 神经网络的淀粉离散元接触参数标定 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(15): 1268-1277.
- [12] 石辰凤, 杨茂蕊, 唐正馨, 等. 中药浸膏粉离散元模拟参数标定方法研究 [J]. 中草药, 2020, 51(24): 6205-6212.
- [13] 李焕正, 唐雪芳, 林雨, 等. 桂枝茯苓胶囊混合过程离散元仿真研究: 参数标定 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(15): 4007-4014.
- [14] 李嘉懿, 宋汝骁, 董龙涛, 等. 药用乳糖粉体流动性表征方法的研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(1): 55-64.
- [15] Wilkinson S K, Turnbull S A, Yan Z, *et al.* A parametric evaluation of powder flowability using a Freeman rheometer through statistical and sensitivity analysis: A discrete element method (DEM) study [J]. *Comput Chem Eng*, 2017, 97: 161-174.
- [16] Shekhar S, Pereira G G, Hapgood K P, *et al.* Simulation study on the influence of particle properties on radial and axial segregation in a Freeman rheometer [J]. *Chem Eng Sci*, 2023, 265: 118210.
- [17] Roessler T, Katterfeld A. Scaling of the angle of repose test and its influence on the calibration of DEM parameters using upscaled particles [J]. *Powder Technol*, 2018, 330: 58-66.
- [18] Yeom S B, Ha E S, Kim M S, *et al.* Application of the discrete element method for manufacturing process simulation in the pharmaceutical industry [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 414.
- [19] El-Kassem B, Salloum N, Brinz T, *et al.* A multivariate regression parametric study on DEM input parameters of free-flowing and cohesive powders with experimental data-based validation [J]. *Comput Part Mech*, 2021, 8(1): 87-111.
- [20] Lima R M, Brandao R J, Santos R L, *et al.* Analysis of methodologies for determination of DEM input parameters [J]. *Braz J Chem Eng*, 2021, 38(2): 287-296.
- [21] Ye F P, Wheeler C, Chen B, *et al.* Calibration and verification of DEM parameters for dynamic particle flow conditions using a backpropagation neural network [J]. *Adv Powder Technol*, 2019, 30(2): 292-301.
- [22] Do H Q, Aragón A M, Schott D L. A calibration framework for discrete element model parameters using genetic algorithms [J]. *Adv Powder Technol*, 2018, 29(6): 1393-1403.
- [23] Hoshishima C, Ohsaki S, Nakamura H, *et al.* Parameter calibration of discrete element method modeling for cohesive and non-spherical particles of powder [J]. *Powder Technol*, 2021, 386: 199-208.
- [24] Hlosta J, Jezerská L, Rozbroj J, *et al.* DEM investigation of the influence of particulate properties and operating conditions on the mixing process in rotary drums: Part 1-determination of the DEM parameters and calibration process [J]. *Processes*, 2020, 8(2): 184.

[责任编辑 郑礼胜]