

基于离散元法的桂枝茯苓胶囊仿真混合过程与在线监控点设计研究

廖志超^{1,4}, 徐冰^{1,2,3}, 唐雪芳², 张欣¹, 侯化蕊¹, 张永超¹, 徐芳芳^{1,4*}, 肖伟^{1,4*}

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, 江苏 连云港 222001

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. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

摘要: **目的** 采用离散元法模拟中药桂枝茯苓胶囊 (Guizhi Fuling Capsules, GFC) 制备中的混合过程, 以增进对中药固体制剂制备混合过程的理解。**方法** 以 GFC 浸膏粉与辅料糊精的混合过程为研究对象, 创新提出将 2 种粉体混合比例置换的方法, 以便进行真实物理混合实验与模拟仿真混合实验的对比验证。通过 HPLC 法定量测定真实混合过程中所取样品内 GFC 浸膏粉标志性成分芍药苷含量, 进而计算样品间芍药苷含量的 RSD, 以其作为混合均匀度的评价指标, 与相应仿真混合实验的混合均匀度进行比较与验证。**结果** 在相同条件下仿真混合实验结果与真实混合实验结果具有较高的一致性。通过对仿真混合模型的分析, 深入探索浸膏粉与辅料的混合机制, 并筛选出混合机中易发生偏析的区域网格 (3, 3, 4) 作为最佳的在线监控设计位点。**结论** 验证了使用离散元法深入理解中药固体制剂制备混合过程的可行性, 为推动中药固体制剂的智能制造提供新的技术方法。

关键词: 桂枝茯苓胶囊; 离散元法; 混合过程; 混合均匀度; 在线监控点; 浸膏粉; 糊精; 芍药苷; 智能制造

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)04-1194-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.04.008

Simulation of mixing process and design of online monitoring point of Guizhi Fuling Capsules based on discrete element method

LIAO Zhichao^{1,4}, XU Bing^{1,2,3}, TANG Xuefang², ZHANG Xin¹, HOU Huarui¹, ZHANG Yongchao¹, XU Fangfang^{1,4}, XIAO Wei^{1,4}

1. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, 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. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective To improve the understanding of the mixing process in preparing traditional Chinese medicine (TCM) solid dosage forms, the discrete element method was used to simulate the mixing process in preparing Guizhi Fuling Capsules (桂枝茯苓胶囊, GFC) of TCM. **Methods** Taking the mixing process of GFC extract powder and excipient dextrin as the research object, it is innovatively proposed to exchange the mixing ratio of the two powders to compare and verify real physical mixing experiments and simulation mixing experiments. The content of paeoniflorin, the index component of GFC extract powder, was quantified by HPLC, and the RSD of paeoniflorin content between samples was calculated as an evaluation index of the homogeneity of the mixture. Then, it was compared and validated with the results of the simulated mixing experiments. **Results** The results of simulated mixing

收稿日期: 2024-09-05

基金项目: 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目 (2023CSJGG1700); 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: 徐芳芳, 副主任药师, 硕士生导师, 从事中药智能制造研究。E-mail: 879164331@qq.com

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

experiments were in high agreement with the results of real mixing experiments under the same conditions. Meanwhile, through the analysis of the simulation mixing model, the mixing mechanism of the extract powder and excipients was explored in depth, and the grid (3, 3, 4) in the mixer prone to segregation was screened out as the optimal online monitoring and control design site. **Conclusion** This study verifies the feasibility of using the discrete element method to understand the mixing process in preparing TCM solid dosage forms. It provides a new technological approach to promote the intelligent manufacturing of TCM solid dosage forms.

Key words: Guizhi Fuling Capsules; discrete element method; mixing process; mixing homogeneity; online monitoring points; extract powders; dextrin; paeoniflorin; intelligent manufacturing

混合过程是中药口服固体制剂成型工艺的关键单元之一,混合均匀度直接关系到终产品的质量一致性。随着计算机技术和硬件的快速发展,基于离散元法(discrete element method, DEM)的数值模拟已成为研究颗粒混合过程的重要手段,也是模拟颗粒流物理特性并解决相关工程问题的重要工具^[1]。DEM 全面描述每一对颗粒之间的相互作用,并跟踪每一个颗粒的运动轨迹,从而获得宏观实验难以提供的诸多细节信息如位置、速度和受力等^[2-4]。这些颗粒尺度上的详细数据量化混合过程的各种性能指标并进一步分析不同参数和条件对混合过程的影响具有重要意义^[5-8]。Yeom 等^[9]采用 DEM 在实验室规模的 V 型混合机(3 L)上进行了苯磺酸氨氯地平、微晶纤维素、聚维酮、羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁的混合模拟,通过仿真和实验结果比较,验证了离散元仿真模型的有效性和可靠性。Bao 等^[10]通过 DEM 分析叶轮配置(桨叶直径、数量、倾角)对混合器中颗粒混合的影响,结果表明三叶片混合机的混合性能和效率均优于二叶片和四叶片混合机。

目前,DEM 主要以化学药制剂过程研究和应用为主,对于中药制药混合过程的研究极少。吴一峰等^[11]阐述了 DEM 在中药固体制剂中粉碎、混合、制粒、包衣 4 个工艺环节中的应用前景,表明 DEM 可为中药固体制剂走向连续制造和智能制造提供新的技术支撑。石辰凤^[12]首次应用 DEM 模拟中药原辅料二元体系的混合过程,其以黄芩提取物-糊精混合体系为研究对象,以粒径分布差异来计算真实混合实验的混合均匀度 RSD 值,结果表明仿真实验与真实实验混合均匀度结果虽在值域大小上有差异但在变化趋势上具有一致性。曾佳^[13]使用了包含 DEM 在内的多种数值模拟方法对中药流化床制粒工艺进行研究,结果表明数值模拟模型可用于预测或判断中药流化床制粒处方工艺的适宜性。

桂枝茯苓胶囊(Guizhi Fuling Capsules, GFC)是一种经典中药复方制剂,具有活血化瘀、消肿止

痛的功效,广泛应用于妇科疾病的治疗^[14-15]。在其制备过程中需将由多组分中药粉体(桂枝、茯苓、桃仁、牡丹皮、白芍)组成的浸膏粉与辅料糊精均匀混合^[16],其效率与质量直接影响最终产品的稳定性和一致性。本研究以 GFC 制备过程中 GFC 浸膏粉和辅料糊精的混合过程为研究对象,通过 DEM 增进对 GFC 制备混合过程的理解。因实际生产中 GFC 浸膏粉和糊精的混合比例约为 30:1,且目前尚未有定量检测混合于中药浸膏粉中糊精的方法,若直接对 GFC 浸膏粉中有效成分进行含量检测以评估混合均匀度可能导致较大的误差。因此,本研究创新将 2 种粉末的混合比例置换,即 GFC 浸膏粉与糊精的混合比例设置为 1:30。

采用 HPLC 法定量检测混合粉体中占比较少的 GFC 浸膏粉指标性成分芍药苷含量,并通过计算混合机各取样位点间芍药苷含量的 RSD 值作为混合均匀度的评价指标。将真实实验与仿真实验混合结果进行比较,验证仿真实验的可行性,以及仿真过程中颗粒间接触参数设置的可靠性。而后于混合仿真实验中将 GFC 浸膏粉与糊精的混合比例设置为实际比例 30:1,通过 DEM 深入研究混合机制和偏析区域,为理解实际体系中低比例糊精的混合机制和在线监控位点的设计提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

ZNW-10 型三维混合机,北京兴时利和科技发展有限公司; Waters E2695 型高效液相色谱仪,美国 Waters 公司;离散元模拟软件 EDEM 2022 和 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 材料与试剂

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;芍药苷对照品,批号 M22HB179898,质量分数 $\geq 98\%$,购自上海源叶生物科技有限公司;乙腈、甲醇,色谱纯,美国 Fisher

公司；磷酸，色谱纯，天津市大茂化学试剂厂；水为娃哈哈纯净水。

2 原理和方法

2.1 混合试验

分别取 GFC 浸膏粉 16 g 和糊精 480 g(1 : 30)，精密称定，采用上下填料（糊精在下，GFC 浸膏粉在上）的方式，先后置于 ZNW-10 型三维混合机罐体（2 L）中。混合机转速设置为 15 r/min。分别于混合第 4、12、20、28、36、44、52、60、68、76、84、92 s 时停机，进行取样操作，预设取样位点分布如图 1 所示，使用末端封闭式粉末取样器取样，将粉末样品置于密封袋中备用。

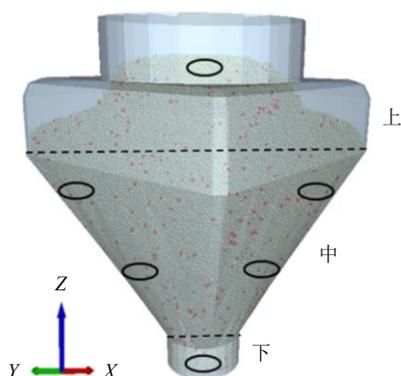


图 1 混合器取样位点分布

Fig. 1 Sampling locations in bin blender

为保证所取样品具有代表性，且考虑到过程取样不影响后续混合实验的正常进行（所取样品总质量不超过粉末总质量的 5%），每次停机取样时选择混合器上部、中部、下部 3 个区域共 6 个取样点进行取样操作，每个取样点所取粉末质量不超过 0.3 g。以各取样位点间 GFC 浸膏粉中的指标性成分芍药苷含量的 RSD 值作为混合均匀度的评价指标，对采集的 72 个粉末样品进行芍药苷定量测定。

2.2 芍药苷定量测定

按照《中国药典》2020 年版“桂枝茯苓胶囊”项下芍药苷含量测定方法测定芍药苷含量^[17]。

2.2.1 对照品溶液的制备 取芍药苷对照品适量，精密称定，加甲醇制成含芍药苷 40 μg/mL 的对照品溶液，即得。

2.2.2 供试品溶液的制备 从“2.1”项中所取样品中取约 0.1 g，精密称定，置 10 mL 棕色量瓶中，加入甲醇定容至刻度线，密塞，称定质量，超声处理（功率 250 W、频率 40 kHz）30 min，放冷，再称定质量，用甲醇补足减失的质量，摇匀，过 0.22 μm 微孔滤膜，取续滤液，即得供试品溶液。

2.2.3 色谱条件 色谱柱为 Waters Symmetry C₁₈ 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为 0.1% 磷酸水溶液-乙腈（86 : 14），等度洗脱，体积流量 1 mL/min；柱温 30 °C；检测波长 230 nm；进样量 10 μL。

2.3 仿真混合试验

创建 ZNW-10 型三维混合机几何模型。将 GFC 浸膏粉和糊精 2 种颗粒材料均设置为半径 $r=1.0$ mm 的球形颗粒。基于中药浸膏粉及药用辅料粉体粒径极小且易团聚的性质，选择 Hertz-Mindlin with JKR V2 模型作为接触模型。

通过前期试验结果及相关文献报道^[18-21]，确定了 2 种物料相关材料参数及接触参数，结果如表 1、2 所示。以建立的混合机几何模型作为颗粒工厂，在整个混合机范围内以动态生成的方式随机均匀生成 480 g 糊精颗粒，待生成的颗粒全部下落并静止后再以同样的方法生成 16 g GFC 浸膏粉颗粒，最终共生成颗粒 135 483 个，其中糊精颗粒 130 962 个，GFC 浸膏粉颗粒 4 521 个。

表 1 离散元仿真材料参数设置

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 kg·m ⁻³
2	糊精固体密度	875 kg·m ⁻³
3	颗粒半径	1.0 mm
4	粉末泊松比	0.3
5	粉末剪切模量	10.0 MPa
6	不锈钢密度	7 800 kg·m ⁻³
7	不锈钢泊松比	0.3
8	不锈钢剪切模量	700.0 MPa

表 2 离散元仿真接触参数设置

Table 2 Contact parameters for DEM simulation

序号	接触参数	GFC 浸膏粉	糊精
1	颗粒-颗粒恢复系数	0.170	0.120
2	颗粒-颗粒静摩擦系数	0.900	0.900
3	颗粒-颗粒滚动摩擦系数	0.800	0.845
4	颗粒-钢恢复系数	0.100	0.300
5	颗粒-钢静摩擦系数	0.242	0.130
6	颗粒-钢滚动摩擦系数	0.100	0.100
7	JKR 表面能/(J·m ⁻²)	0.125	0.145

参照实际实验，设置混合机沿 $\vec{x}+\vec{y}$ 方向顺时针旋转，结果如图 2 所示，旋转速度为 15 r/min，混合时间设置为 92 s。

2.4 混合均匀度评价方法

2.4.1 实验评价 通过“2.2.3”项下色谱条件测得

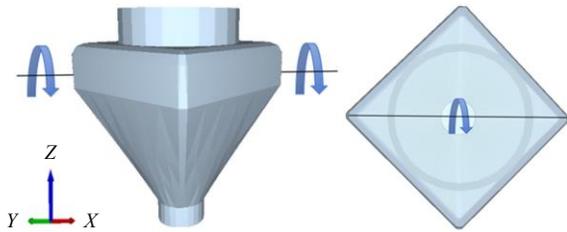


图2 混合机旋转示意图

Fig. 2 Rotating diagram of mixer

不同混合时间各取样位点样品中芍药苷的含量，以同一时间 6 个取样位点间芍药苷含量的 RSD 值作为 GFC 浸膏粉-糊精混合均匀度的评价指标，计算混合过程中不同时刻的均匀度，以反映真实混合实验混合过程均匀度的变化趋势。

2.4.2 仿真评价 在混合仿真试验结束后，对仿真区域进行网格划分。设置长 150 mm、宽 150 mm、高 200 mm 的长方体作为计算区域，将仿真区域划分为 3×3×5 的网格，并以坐标格式 (X, Y, Z) 对网格进行编号，结果如图 3 所示。统计各网格中糊精颗粒质量、GFC 浸膏粉颗粒质量、颗粒总质量，按式 (1) 计算“2.1”项下所述 6 个取样点所属网格内 GFC 浸膏粉颗粒质量分数的 RSD 值为指标以评价混合均匀度。

$$RSD_n = [\sum_i^i (\omega_i - \bar{\omega})^2 / (i-1)]^{1/2} / \bar{\omega} \quad (1)$$

n 为转数， i 为参与计算的网格数， ω_i 为第 i 个网格中 GFC 浸膏粉颗粒的质量分数， $\bar{\omega}$ 为参与计算网格中 GFC 浸膏粉颗粒的平均质量分数

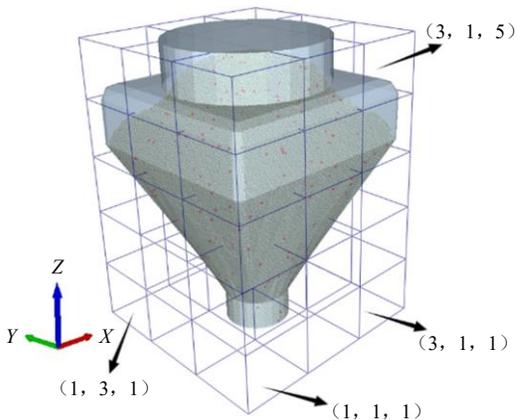


图3 仿真区域网格划分

Fig. 3 Gridding of simulation area

3 结果与讨论

3.1 模拟比例条件下的真实混合过程均匀度分析

按照“2.2.3”项下色谱条件对不同混合时间各取样位点所取样品进行 HPLC 分析，芍药苷对照品和 GFC 样品的 HPLC 图如图 4 所示。

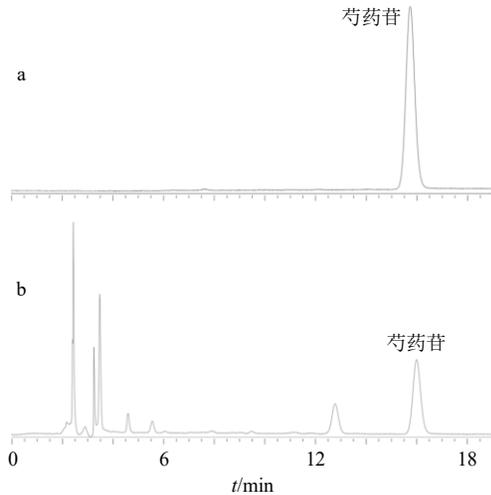


图4 芍药苷对照品 (a) 和 GFC 样品 (b) 的 HPLC 图
Fig. 4 HPLC plots of paeoniflorin reference substance (a) and GFC sample (b)

按照“2.4.1”项下所述方法，计算真实混合过程中每个停机点物料混合均匀度随时间的变化，以混合时间 t 为横坐标，混合均匀度 (RSD) 为纵坐标绘图，结果见图 5。可见，表征混合均匀度的 RSD 值于 0~28 s 内下降迅速；在第 60 秒后趋于相对稳定状态，且第 60 秒的 RSD 值为 4.63% (<5%)，表明由 2 种颗粒组成的颗粒系统此时已达到混合均匀状态，而后继续混合发现颗粒系统轻微脱混 (>5%) 直到第 84 秒 (3.06%) 再次混合均匀，故推断在后续的混合过程中混合均匀和脱混现象可能会周期性地发生，并在一定范围内达到一种动态平衡，即混合均匀度在一个特定的区间内波动。

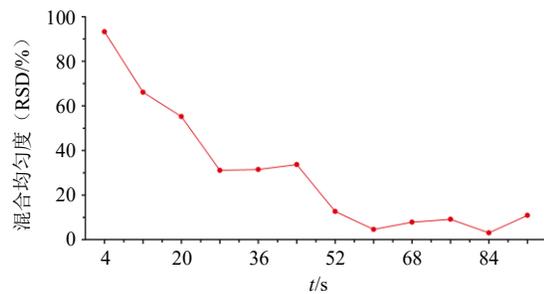


图5 真实实验混合均匀度变化趋势图

Fig. 5 Trend plot of real experimental mixing uniformity

3.2 模拟比例条件下的仿真混合过程均匀度分析

基于 DEM 进行混合过程的仿真模拟，通过 EDEM 2022 软件处理后，直观地了解混合过程中颗粒的运动和分布状态，如图 6-a 所示；为观察 GFC 浸膏粉颗粒 (蓝色) 在混合过程中的分布变化，将糊精颗粒 (红色) 隐藏，如图 6-b 所示。由图可知，混合开始前 2 种颗粒生成完毕 (下部红色颗粒为糊

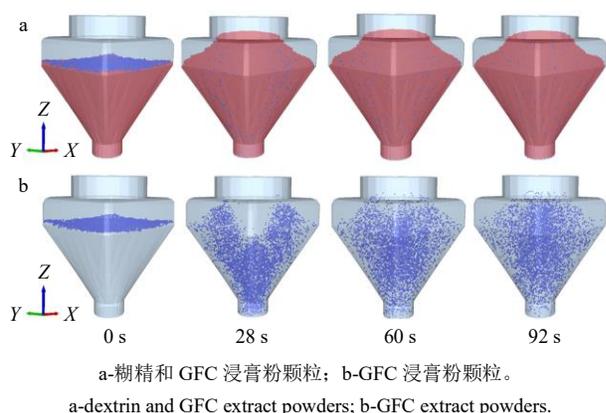


图 6 混合过程颗粒分布

Fig. 6 Particle distribution during mixing

精,上部蓝色颗粒为 GFC 浸膏粉颗粒);第 28 秒颗粒逐渐分散但分布尚不均匀,GFC 浸膏粉颗粒主要集中于混合机底部和罐体两侧;第 60~92 秒 GFC 浸膏粉颗粒已较均匀地分布于整个混合机中。

将仿真混合实验以相同条件重复进行 3 次,验证仿真混合实验重复性,并通过“2.4.2”项下方法计算仿真混合实验混合均匀度,与真实混合实验结果进行比较,结果如图 7 所示。由图可知,3 次仿真混合实验混合均匀度 RSD 值变化曲线较为一致,表明该方法重复性较好;仿真混合实验结果与真实物理实验结果 RSD 值变化趋势具有较高的一致性,如混合 4~28 s 两者的 RSD 值均呈现快速下降态势,在 60 s 后两者均处于相对稳定状态,证实所建立的仿真模型可用于对混合过程的深入探索与研究。但从图中也发现,仿真实验 RSD 值在大多时刻均略高于真实实验结果,经分析,认为可能是因为加速计算提高仿真效率,对颗粒进行了缩放并设置为规则的球形,且对颗粒尺寸分布进行了简化处理

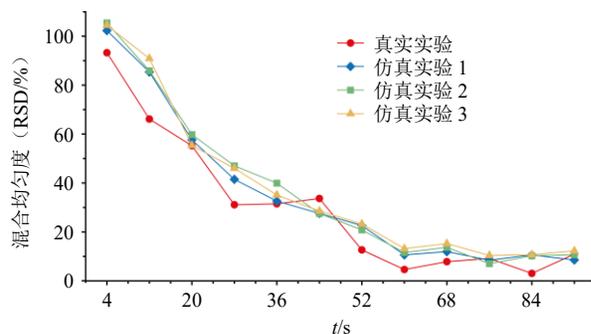


图 7 仿真混合实验重复性考察及与真实混合实验结果对比验证

Fig. 7 Examination of repeatability of simulated mixed experiments and verification of results with real mixed experiments

所致。尽管这些处理在理论上具有合理性,但中药粉体的实际物理特性极为复杂,其表面粗糙度、颗粒间的粘附力等微观特性难以通过简单的理想化处理完全模拟。这种实际与理想模型之间的细微差异,在仿真过程的不断迭代和累积下,仍可能对最终结果的准确性产生一定程度的影响,这也为后续研究如何进一步优化模型提供了方向。

3.3 混合过程机制分析

基于“3.2”项下结论仿真实验与实际真实实验具有良好的一致性,将 GFC 浸膏粉与糊精设为实际生产所用比例 30 : 1 进行混合过程仿真研究,对中药原辅料在三维混合机中的混合机制进行探索。仿真参数设置与“2.3”项下仿真混合实验参数基本一致,仅改变 2 种粉末生成的质量和顺序,即先生成 GFC 浸膏粉 480 g 于混合机中,再生成糊精 16 g 落于其上。同理按公式(1)计算 6 个网格内糊精颗粒质量分数的 RSD 值以评价混合均匀度,混合均匀度变化趋势如图 8 所示,由图可知,GFC 浸膏粉-糊精(30 : 1)混合体系在 68 s (RSD 为 8.67%) 已达到相对均匀状态,但状态并不稳定,随后出现波动,推断可能出现脱混现象,直到第 100 秒(RSD 为 10.89%)后,整体混合状态稳定,RSD 一直维持在 10%左右。

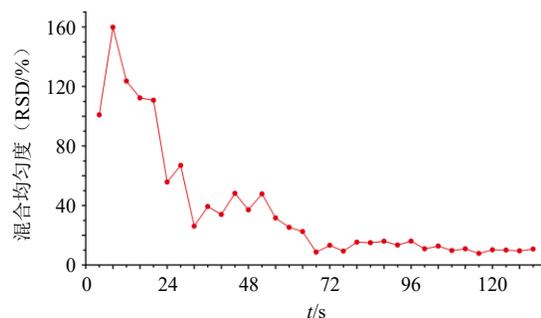


图 8 GFC 浸膏粉与糊精(30 : 1)混合均匀度变化趋势
Fig. 8 Trend of mixing uniformity of GFC extract powders and dextrin (30 : 1)

参照“3.2”项下所述仿真结果后处理方法一致,对仿真结果进行处理分析,将 GFC 浸膏粉颗粒(蓝色)隐藏,仅显示颗粒数量较少的糊精颗粒(红色),其于混合过程 0~132 s 分布情况如图 9 所示,当混合器旋转时,糊精颗粒受离心力作用由初始位置沿着容器的内壁下降(4 s),并在达到底部后沿着斜面向上到达顶点(8 s),在这种上升和下降的循环运动中,颗粒之间发生对流碰撞、剪切和摩擦,从而使物料在连续的流动中逐渐混合均匀。

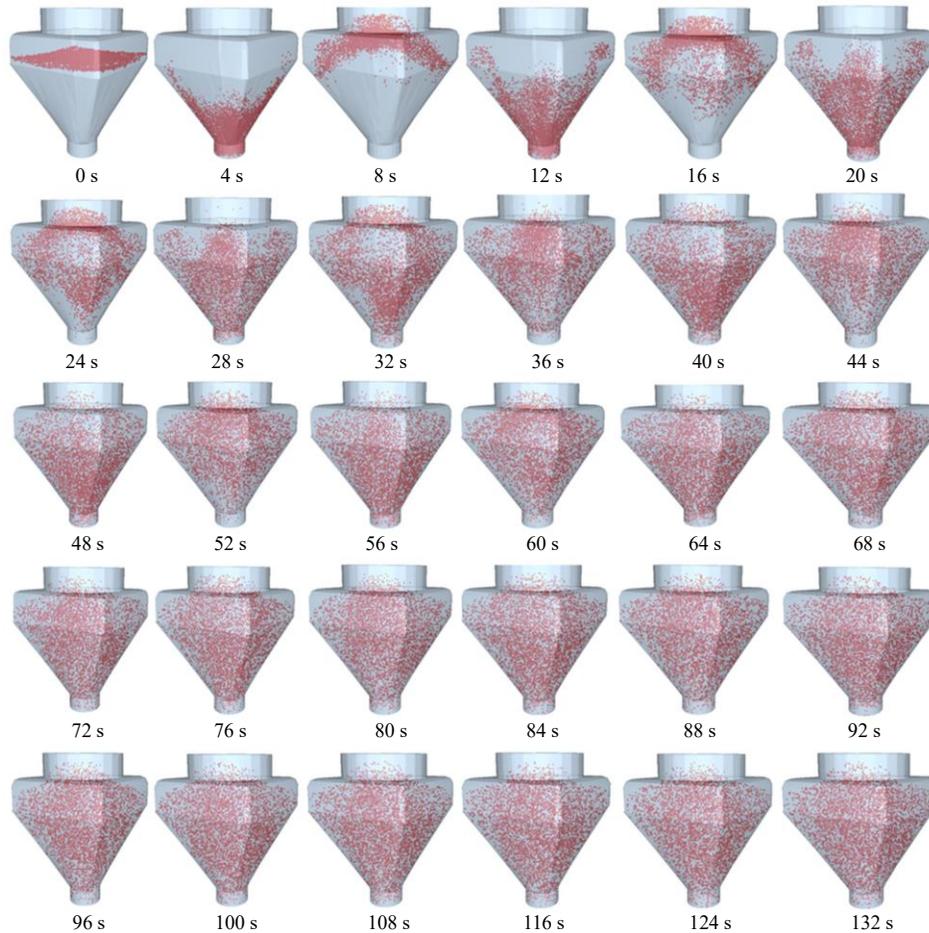


图9 混合过程(0~132 s)糊精颗粒分布

Fig. 9 Dextrin particle distribution during mixing (0—132 s)

3.4 真实比例条件下的偏析区域分析

基于“2.4.2”项所述将GFC浸膏粉-糊精(30:1)混合区域划分为 $3 \times 3 \times 5$ 的网格,并根据网格内颗粒总质量排除无颗粒与颗粒数量少(颗粒质量 $< 2\text{ g}$)的网格。随后计算混合过程中有效网格内糊精的质量分数,并筛选出在每一转中糊精质量分数最大的3个网格和质量分数最小的3个网格作为潜在偏析网格。考虑到混合初期颗粒分布较不均匀,为减小实验误差,基于图8和图9分析结果,从混合第32秒开始统计偏析网格出现次数,若某一偏析网格在参与统计的26个时间点中出现10次及以上,则标记其为偏析区域。结果如表3所示,分析可知共筛选出潜在偏析网格22个,其中网格(2, 2, 2)、(2, 2, 3)、(2, 2, 4)、(3, 1, 3)、(3, 1, 4)和(3, 3, 4)出现次数为10次及以上,故标记此6个网格为混合偏析区域,并在其中筛选出理想网格区域作为在线监控设计点,如图10所示。

在线监测位点的选择需综合考虑工艺特点、产品质量要求、监测技术可行性、法规要求和经济因

素等多个方面,以实现有效对工艺过程的有效监测和控制。由图10分析可知,筛选得到的6个混合偏析区域中网格(2, 2, 2)、(2, 2, 3)和(2, 2, 4)属于混合机内部区域,与混合机体并无直接接触,均不便安装和操作监测设备,故排除其作为监测位点的可能性。网格(3, 1, 3)、(3, 1, 4)和(3, 3, 4)均位于混合机壁面区域,可作为监测设备的潜在设置位点。

为进一步判断最佳的监控设置位点,分别针对3个壁面网格,采用移动块相对标准偏差法(moving block relative standard deviation, MBRSD)监测混合过程混合均匀度变化,该方法通过计算特定窗口内单网格中糊精含量标准差与均值的比值评估混合稳定性,通过窗口的移动来表征整个过程混合均匀度变化趋势,当MBRSD值低于某一阈值并趋于稳定时可认为混合均匀。本实验中窗口大小设置为6,共获得28个连续MBRSD值,结果如图11所示。可知,混合过程中网格(3, 1, 3)、(3, 1, 4)计算所得MBRSD值波动较小,普遍在5%~20%,并

表 3 潜在偏析网格统计结果

Table 3 Statistical results of potential segregation grids

网格	糊精质量分数最大网格出现次数	糊精质量分数最小网格出现次数	总计次数	网格	糊精质量分数最大网格出现次数	糊精质量分数最小网格出现次数	总计次数
(1, 2, 2)	4	4	8	(2, 3, 4)	0	1	1
(1, 2, 3)	1	1	2	(2, 3, 5)	3	3	6
(1, 3, 3)	4	0	4	(3, 1, 3)	10	0	10
(1, 3, 4)	8	0	8	(3, 1, 4)	12	0	12
(2, 1, 2)	5	1	6	(3, 2, 2)	4	2	6
(2, 1, 3)	1	1	2	(3, 2, 3)	2	1	3
(2, 2, 1)	3	2	5	(3, 2, 4)	2	4	6
(2, 2, 2)	0	12	12	(3, 2, 5)	4	2	6
(2, 2, 3)	0	12	12	(3, 3, 3)	3	6	9
(2, 2, 4)	0	15	15	(3, 3, 4)	5	7	12
(2, 3, 2)	1	3	4	(3, 3, 5)	6	1	7

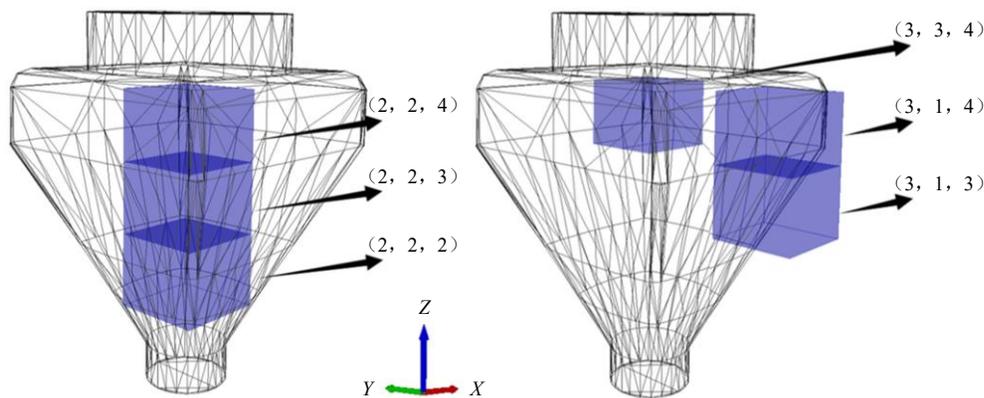


图 10 偏析区域识别结果

Fig. 10 Identification results of deviated areas

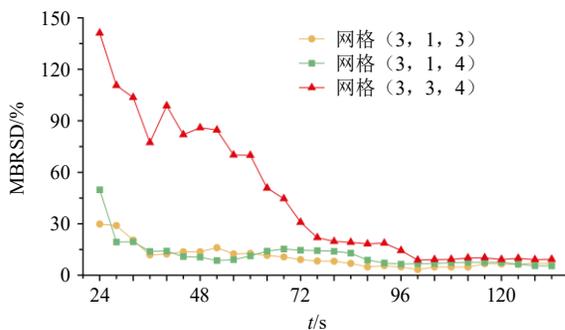


图 11 网格 (3, 1, 3)、(3, 1, 4)、(3, 3, 4) 糊精混合均匀度变化趋势

Fig. 11 Trend of dextrin mixing uniformity in grids (3, 1, 3), (3, 1, 4) and (3, 3, 4)

不能较好地反映整体的混合均匀度变化以帮助判断混合终点，因此不适合作为在线监测设计位点；网格 (3, 3, 4) 的 MBRSD 值则从初始的 141.10% 逐渐下降并最终稳定在 9% 左右，判断其属于较难混合均匀的区域，且与图 8 所示物料整体的混合均

匀度变化趋势较为接近，表明网格 (3, 3, 4) 能在一定程度上帮助评估混合的整体效果，可作为混合过程在线监测潜在位点。

4 结论与展望

本研究通过离散元法模拟 GFC 浸膏粉和辅料糊精的混合过程，利用前期经过标定与校准的仿真参数构建 DEM 仿真混合模型，并通过计算 RSD 值以表征混合性能，创新提出将混合的 2 种粉体比例置换的方法，以便进行仿真混合实验结果与真实物理混合实验结果的对比较验证。结果表明，仿真实验结果与真实物理实验结果具有较高的一致性，证实了所建立仿真混合模型和仿真材料接触参数的准确性，可用于对中药混合体系的探索研究。此后，将 2 种粉体的混合比例设置为实际比例进行仿真实验，深入探索 GFC 浸膏粉与辅料糊精的混合机制。通过对仿真混合区域进行网格划分，对网格内糊精质量分数进行统计分析，筛选出易发生偏析的 6 个

网格作为偏析区域,而后进一步筛选得出网格(3, 3, 4)为最佳的在线监控潜在位点,为中药固体制剂混合过程在线监控位点设计提供新的思路与方法。

DEM 仿真模型因其可视化、易分析、资源消耗少等特点,在中药固体制剂制备过程具有广阔的应用前景,可帮助对中药固体制剂过程进行更加深入细致的研究,为制药生产工艺、设备的设计优化提供指导。但目前 DEM 也存在以下几方面的局限性:一是为简化计算,颗粒大小和形状设置与实际不符,影响了模拟结果的准确性。其二,计算量过大,限制了其在大规模固体制剂制备过程中的应用。其三,模拟结果验证困难,缺乏标准的验证方法。这些局限性均可作为未来的重要研究方向,通过不断探索和创新,克服现有问题,进一步拓展 DEM 在中药固体制剂制备领域的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Singh M, Shirazian S, Ranade V, *et al.* Challenges and opportunities in modelling wet granulation in pharmaceutical industry—A critical review [J]. *Powder Technol*, 2022, 403: 117380.
- [4] Kieckhefen P, Pietsch S, Dosta M, *et al.* Possibilities and limits of computational fluid dynamics-discrete element method simulations in process engineering: A review of recent advancements and future trends [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2020, 11: 397-422.
- [5] 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.
- [6] Jadidi B, Ebrahimi M, Ein-Mozaffari F, *et al.* A comprehensive review of the application of DEM in the investigation of batch solid mixers [J]. *Rev Chem Eng*, 2023, 39(5): 729-764.
- [7] Sebastian Escotet-Espinoza M, Foster C J, Ierapetritou M. Discrete Element Modeling (DEM) for mixing of cohesive solids in rotating cylinders [J]. *Powder Technol*, 2018, 335: 124-136.
- [8] Zhang Z X, Wang L, Wang Y R, *et al.* Discrete element simulation on mixing of granular materials in rotated container [J]. *Eng Anal Bound Elem*, 2019, 106: 20-26.
- [9] Yeom S B, Choi D H. Scale-up strategy in quality by design approach for pharmaceutical blending process with discrete element method simulation [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(6): 264.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 石辰凤. 中药混合过程离散元模拟研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [13] 曾佳. 基于计算机数值模拟技术的中药流化床制粒工艺研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [14] 张亚萍,王红梅,谢雪,等. 桂枝茯苓胶囊抗良性前列腺增生作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(7): 1472-1479.
- [15] 王楚鑫,王信,于敏敏,等. 基于 PI3K/Akt/HIF-1 α 通路探讨桂枝茯苓胶囊-散结镇痛胶囊-宫血宁胶囊联用抑制子宫腺肌病进展的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 842-852.
- [16] 张永超,徐芳芳,李执栋,等. 基于广义路径追踪算法建立桂枝茯苓胶囊和天舒胶囊中间体水分的近红外光谱通用定量模型 [J]. 中草药, 2023, 54(22): 7436-7444.
- [17] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1441-1442.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 廖志超,唐雪芳,李焕正,等. 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 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7279-7287.

[责任编辑 郑礼胜]