

[综述·专论]

DOI:10.3969/j.issn.1005-2895.2019.01.001

药物粉体辊压成型技术的研究进展

金志江, 杜傲, 陈富强, 钱锦远

(浙江大学能源工程学院 化工机械研究所, 浙江 杭州 310027)

摘要: 药物粉体的辊压成型是干法制粒技术的核心步骤。药物粉体经过一对反向旋转的轧辊压制后形成片体, 片体的相对密度决定了药物颗粒的收率。出料片体的相对密度与操作参数和物料参数有关。在生产中, 通过对相关参数的选择, 实现对片料密度的精准控制从而达到最高的生产效率是本领域研究的重要目的。笔者首先介绍了粉体辊压成型的Johanson模型及其修正模型, 指出理论模型存在假设过多的问题; 其次介绍了采用数值计算方法研究药物粉体辊压成型的相关工作, 对数值计算方法的优缺点进行了评述; 最后介绍了试验方法研究操作参数对片体相对密度的影响。此外, 笔者还展望了未来药物粉体辊压成型技术新的研究方向, 指出建立三维理论模型将理论计算、数值计算和试验分析相结合是研究药物粉体辊压成型问题的发展趋势。

关键词: 药物粉体; 辊压成型; 干法制粒; 相对密度控制; 有限元分析

中图分类号: TQ460.5 文献标志码: A 文章编号: 1005-2895(2019)01-0001-10

Research Progress on Roll Compaction Technology of Pharmaceutical Powder

JIN Zhijiang, DU Ao, CHEN Fuqiang, QIAN Jinyuan

(Institute of Process Equipment, College of Energy Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: Roll compaction of pharmaceutical powder is an important procedure in dry granulation progress. The drug powder is pressed by a pair of backward rotating rollers to form sheet material, which the yield of drug particles are determined by the relative density of the sheet material. The relative density of the material is related to the operating parameters and material parameters. It is an important purpose of this research to achieve the highest production efficiency by precisely controlling the density of sheet materials through the selection of relevant parameters in the actual production. Firstly, Johanson model and its modified model of powder roll compaction were introduced and the problem that there were too many hypotheses in the theoretical model was pointed out. Secondly, the progress of roller compacting using the numerical calculation method was presented and both the advantages and disadvantages were reviewed. Finally, the experimental method was introduced to study the effects of operating parameters on the relative density of the sheet material. In addition, this paper also looked forward to the new research aspects of the future pharmaceutical powder roll compaction technology, and pointed out that the establishment of a three-dimensional theoretical model combining theoretical calculation, numerical calculation and experimental analysis was a new direction of theoretical research on roll compaction of pharmaceutical powders.

Keywords: pharmaceutical powder; roll compaction; dry granulating; relative density control; FEM (Finite Element Method)

收稿日期: 2018-07-04; 修回日期: 2018-10-23

基金项目: 浙江省自然科学基金重点项目(LZ17E050002); 中央高校基本科研业务经费项目(2018FZA213)。

第一作者简介: 金志江(1966), 男, 浙江绍兴人, 博士, 教授, 主要从事高效节能技术与装备的研究。通信作者: 钱锦远(1988), 男, 浙江慈溪人, 博士, 讲师, 主要从事高效节能技术与装备的研究。E-mail: qianjy@zju.edu.cn

在中药片剂及颗粒的制备上,传统的湿法制粒技术应用较为广泛,但由于湿法制粒的生产过程有水分的参与,故不适用于湿敏性药物的制备。因此对于此类药物颗粒的制备通常采用干法制粒的方式。干法制粒是将药物粉末与辅料混合后在螺旋输送机构的运输下到达轧辊区域,经辊压成型,最后打碎再整粒的过程^[1]。由于干法制粒的生产过程没有水分的参与,故而适用于热敏性和湿敏性药物的生产制备。另外与湿法制粒相比,干法制粒所需的工艺步骤较少和能耗较低,因此其经济性和环保性更好^[2]。目前干法制粒技术在化学药、中成药以及中药配方颗粒的生产中应用广泛^[3]。干法制粒机的主要工作系统包括送料系统、辊压系统、破碎系统、整粒系统、液压系统和冷却系统^[4]。其中辊压系统是整个干法制粒机的核心部分,粉体经过辊压系统后被压成片体,片体的相对密度决定了最终的药物颗粒收率。1965年, Johanson^[5]⁸⁴²首次提出了粉体辊压成型的一维模型,此模型在粉体辊压成型的研究中应用最为广泛,在此基础上有很多学者提出了修正模型来研究此类问题。Katashinskii等^[6-8]在20世纪60年代提出了平板法(slab method)来研究粉体辊压成型问题,但其应用远少于 Johanson模型。近年来随着有限元方法的广泛应用,很多学者将有限元方法引入到辊压成型机理的研究中来,通过建立有限元模型来研究粉体辊压成型的机制。此外还有许多学者进行了粉体辊压成型的相关试验,为理论预测和仿真计算的准确性提供了参照依据。笔者论述了粉体药物辊压成型后所形成片体相对密度的理论预测方法、数值计算方法及试验测定方法,为实际生产中对不同类别的粉体进行压制时轧辊几何参数的选取和工作参数的选择提供参照依据。

1 药物粉体辊压成型的理论研究

药物粉体经过一对反向旋转的轧辊后被压成片体。在压制过程中任意一点的相对密度由所处位置的应力状态所决定。在此类研究中,一般取平均主应力和相对密度进行表征, Gu等^[9]的研究表明药物粉体的相对密度和平均主应力呈指数函数关系。基于此, Johanson等^[5]⁸⁴⁴学者研究了粉体在辊压过程中的平均主应力与操作参数的关系,进而提出了能够预测粉体相对密度的理论模型。在研究药物粉体辊压成型时,通常情况下假设药物粉体均具有各向同性、摩擦性、内聚性和可压缩性,并且服从 Jenike等^[10]提出的有效屈服函数。

1.1 经典 Johanson 模型

粉体在辊压系统中运动,共经过了3个区域,分别

是滑移区(Slip区)、啮合区(Nip区)和释放区(Release区),其中粉体的受压成型主要是在 Slip区和 Nip区中实现的,如图1所示^[11]¹⁰⁵¹。Johanson等^[5]⁸⁴³学者采用啮合角 α 来区分 Slip区和 Nip区。粉体通过螺旋输送机构输送到辊压系统,此时粉体的运动速度低于轧辊表面的线速度,粉体与轧辊表面存在滑动现象。当辊压角 θ 小于 α 时,粉体进入 Nip区域,此时粉体的运动速度等于轧辊表面的线速度。

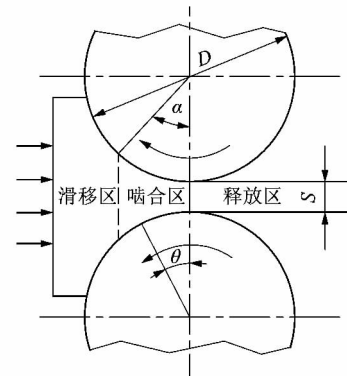


图1 粉体辊压成型示意图

Figure 1 Schematic diagram of powder roll compaction

Johanson研究了粉体在运动过程中的应力分布情况。粉体在 Slip区的应力分布(应力梯度)为:

$$\frac{d\sigma}{dx_{\text{slip}}} = \frac{4\sigma(\pi/2 - \theta - \nu) \tan \delta_E}{D/2(1 + S/D - \cos \theta) [\cot(A - \mu) - \cot(A + \mu)]} \quad (1)$$

式中: σ 为粉体的平均主应力; S 为辊间距; D 为轧辊直径; δ_E 为粉体的有效内摩擦角; μ 为摩擦因素,其中 $\mu = \pi/4 - \delta_E/2$; ν 为主应力与轧辊表面切线的夹角,且 $2\nu = \pi - \arcsin(\sin \Phi_w / \sin \delta_E) - \Phi_w$, Φ_w 为粉体的壁面摩擦角; $A = (\theta + \nu + \pi/2)/2$ 。

δ_E 和 Φ_w 属于粉体的摩擦性质,可根据 Jenike等^[12]提出的剪切试验方法进行测定。

而粉体在 Nip区的应力分布(应力梯度)为:

$$\frac{d\sigma}{dx_{\text{nip}}} = \frac{K\sigma_\theta(2\cos \theta - 1 - S/D) \tan \theta}{D/2[d/D + (1 + S/D - \cos \theta) \cos \theta]} \quad (2)$$

式中: K 为粉体的可压缩性系数; d 为轧辊表面开槽的深度。

联立(1)~(2)式便可解得 α 的值, α 的值与物料的流动性质(δ_E, ν)以及物料的压缩性质 K 、轧辊的几何特征(S, d, D)有关。Johanson研究了以上各参数对 α 的影响关系,发现 α 随着 K 的增大而减小,随着 δ_E 的增大而增大,随着 d/D 的增大而略有增大,如果 $S/$

D 的值远小于 1, 则 S/D 对于 α 的影响可以忽略。

Johanson 模型假设粉体在 Nip 区的运动速度和密度是按一维分布的, 利用物料守恒可以得到不同 θ 角处的应力值, 如图 2 所示^{[5]844}。图 2 中 V_α 表示啮合角 α 处单位弧长对应的粉体体积; V_θ 表示辊压角 θ 时单位弧长对应的粉体体积。

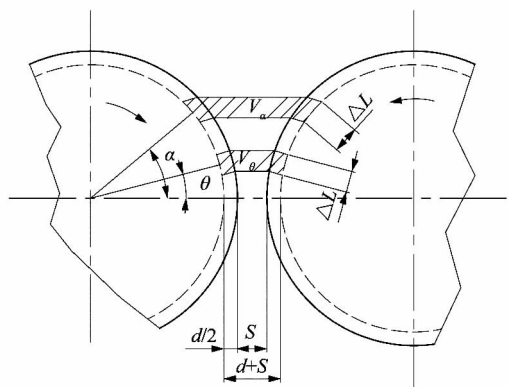


图 2 粉体在 Nip 区的运动示意图

Figure 2 Movement diagram of powder in Nip region

θ 角处应力值为:

$$\sigma_\theta = \sigma_\alpha \left[\frac{d/D + (1 + S/D - \cos \alpha) \cos \alpha}{d/D + (1 + S/D - \cos \theta) \cos \theta} \right]^K \quad (3)$$

式中: σ_θ 为 θ 处粉体的平均主应力; σ_α 为啮合角处粉体的平均主应力。

Johanson 模型还给出了辊压力的计算方法 (Slip 区和 Nip 区应力分布已知):

$$R_f = \int_{\theta=0}^{\theta=\theta_h} P_\theta W D / 2 \cos \theta d\theta \quad (4)$$

式中: P_θ 表示辊压角为 θ 时粉体水平方向上的应力, $P_\theta = \sigma_\theta (1 + \sin \delta_E)$; W 是轧辊的宽度; θ_h 为粉体与轧辊表面刚接触时的辊压角; R_f 为轧辊的辊压力。

与 Nip 区相比, 粉体在 Slip 区所受压力较小, 可以忽略不计, 因此 R_f 可以表示成如下形式:

$$R_f = P_m W D F / 2 \quad (5)$$

式中: P_m 为峰值应力, 是轧辊最小间隙处厚度方向上的应力; F 是运算式中的一项组合表达式。

$$F = \int_{\theta=0}^{\theta=\alpha} \left[\frac{(d+S)/D}{d/D + (1 + S/D - \cos \theta) \cos \theta} \right]^K \cos \theta d\theta \quad (6)$$

Johanson 研究了 K 和 $(d+S)/D$ 对于辊压力的影响关系, 发现随着 K 的增大, 辊压力不断减小; 随着 $(d+S)/D$ 的增大, 辊压力不断增大。Johanson 模型的另一个重要假设就是粉体在进料口处受到均匀预应力 P_0 的作用, 但在实际生产中很多情况下 P_0 难以测量。近

年来有学者开始研究预应力 P_0 与螺旋进料机构扭矩的关系^[13], 通过控制螺旋进料机的扭矩来控制预应力 P_0 的大小。Johanson 模型是研究粉体辊压成型问题最为经典的一维模型, 尽管其假设较多, 但在多数情况下对于啮合角的预测值准确度较高, 所以时至今日仍然被广泛应用。

1.2 修正 Johanson 模型

Johanson 将应力梯度 $\frac{d\sigma}{dx}$ 在 Nip 区和 Slip 区的表达式联立来计算 α 的值。Hsu 等^[14] 则使用应力梯度 $\frac{d\sigma}{d\theta}$ 来计算 α , 通过解方程(7)可以求得 α 的值:

$$\frac{4(\pi/2 - \alpha - \nu) \tan \delta_E}{\cot(B|_{\theta=\alpha} - \mu) - \cot(B|_{\theta=\alpha} + \mu)} = \frac{K \tan \alpha (2 \cos \alpha - 1 - h_0/R)}{\cos \alpha} \quad (7)$$

式中: $B = \frac{1}{2} \left(\frac{\pi}{2} + \theta + \nu \right)$, $h_0 = \frac{S}{2}$ 。

虽然 2 种方法采用了不同的应力梯度, 但不难发现, 化简后 2 种方法所对应的方程式是等价的。

由以上求解 α 的方程可知, 想要求解 α , 必须知道粉体在 α 处的应力状态, 即必须要知道粉体在辊压区域中的应力分布。通过对应力梯度积分得到粉体在 α 处的正应力值, 再通过平衡方程解得 α 的值, 这一求解过程计算量较大, 为此, Nesarikar 等^[15] 提出了通过辊间距 S 和 R_{FU} (单位宽度上辊压力的大小) 求 α 的方法, 他们将 α 表示成 S 和 R_{FU} 的函数, $\alpha = 0.1045475 + 0.0402252S + 0.0020056R_{FU}$ 。通过以上函数关系便可以解得 α 的值, 这突破了 Johanson 模型求解 α 需要知道粉体应力分布的限制。

Johanson 模型给出了啮合角 α 和辊压力的计算方法, 但没有明确出料片体相对密度的计算方法。并且 Johanson 模型对于如何控制操作参数 (轧辊的转速、螺旋进料机的转速及辊间隙) 很少有描述。根据粉体运动的连续性假设可得:

$$\frac{N_S}{N_R} = \frac{\pi}{C_S} \rho_{true} \gamma_R D W S \quad (8)$$

式中: C_S 为螺旋进料机旋转一周所输送的粉体质量; ρ_{true} 为粉体的真实密度; N_S 为螺旋输送机的转速; N_R 为轧辊的转速; γ_R 为出料片体相对密度。

若生产过程对片体产量有要求, 可根据 $m_R = \rho_{true} \gamma_R \bar{v} W S$ 进行约束。其中, m_R 为出料片体的质量流量, \bar{v} 为粉体在面内的平均速度。

由方程(8)可知当其他条件不变时, N_S/N_R 和 S

存在线性关系。基于此, Reynolds 等^{[11]1051-1052}提出了 2 种参数控制方法计算片体相对密度:

1) 将辊间距 S 、辊压力 R_f 作为控制变量, 螺旋输送机的转速 N_s 和轧辊的转速 N_R 随之变化;

$$\gamma_R = \gamma_0 \left(\frac{2R_f}{WD \int_{\theta=0}^{\theta=\alpha} [(S/D)/(1 + S/D - \cos \theta) \cos \theta]^K \cos \theta d\theta} \right)^{\frac{1}{K}}; \quad (9)$$

$$\gamma'_R = \gamma_0 (2R_f)^{\frac{1}{K}} \left(WD \int_{\theta=0}^{\theta=\alpha} \left[\frac{C_s N_s}{\pi \rho_{true} \gamma_R WD^2 N_R (1 + C_s N_s / \pi \rho_{true} \gamma_R WD^2 N_R - \cos \theta) \cos \theta} \right]^K \cos \theta d\theta \right)^{\frac{1}{K}}. \quad (10)$$

式中 γ_0 为进料粉体相对密度。

Reynolds 等使用 Zinchuk 等^[16]提出的相对密度测量方法测量了不同参数下片体的相对密度值, 他将 2 种参数控制方法计算的片体相对密度值与试验所测片体相对密度值相比, 其误差均在 5% 以内。Reynolds 等研究了出料片体相对密度和质量流量与辊压力和辊间距的关系, 如图 3 所示^{[11]1053}, 图中虚线表示 m_R 的值, 实线表示 γ_R 的值。

随着辊压力的增大, 片体相对密度不断增大; 随辊间距的增大, 片体的相对密度不断减小, 辊压力对片体相对密度的影响更为明显。随着辊压力的增大, 片体质量流量不断增大; 随辊间距的增大, 片体质量流量不断增大, 辊间距对片体质量流量的影响更为明显。

Johanson 模型假设粉体的密度分布和运动分布是一维的, 这并不符合事实。Krok 等^[17]的研究表明在辊压过程中, 粉体的行为是动态的, 轧辊的影响只能在与辊表面接触的薄层中观察到, 因此啮合角 α 在厚度

$$R_f \approx P_0 (1 + \sin \delta_E) W \frac{1}{2} D \int_{\theta=0}^{\theta=\alpha} (f_\theta)^K \left[\frac{S/D}{(1 + S/D - \cos \theta) \cos \theta} \right]^K \cos \theta d\theta. \quad (11)$$

式中: f_0 为最小间隙处的质量修正因子, f_θ 为 θ 处的质量修正因子。

Bi 等在进行方程推导时出现了计算上的错误, 他们在进行方程迭代的时候遗漏了 f_θ 项, 并且算错了 f_0 的系数, 因此所推得的积分内的系数 $(f_0)^K$ 是错误的。

Liu 等^{[19]297}提出了一种以 Johanson 模型为基础的修正模型, 他们考虑了粉体在厚度方向上的应力分布不均匀问题, 同 Bi 一样引入了质量修正因子 f_θ , 使得原物料衡算方程变为:

$$\gamma_\theta V_\theta = f_\theta \gamma_\alpha V_\alpha. \quad (12)$$

式中: γ_θ 为 θ 处粉体的相对密度值, γ_α 为啮合角处粉体的相对密度值。

想要计算片体相对密度, 需要知道不同角度处的质量修正系数 f_θ , Liu 等研究了 f_θ/f_0 与 θ/α 的关系, 得到:

2) 将轧辊转速 N_R 、螺旋输送机的转速 N_s 和辊压力 R_f 作为控制变量, 轧辊间距 S 随之变化。

2 种参数控制方法下片体相对密度计算公式分别为:

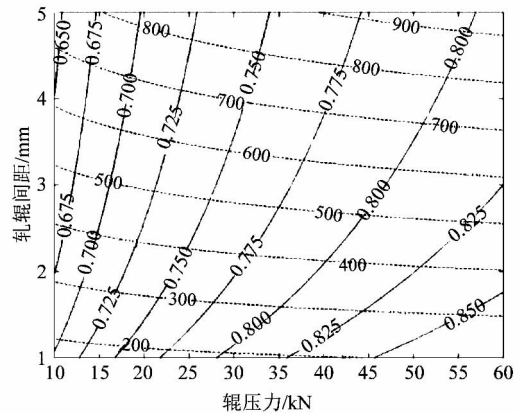


图 3 R_f, S 对 γ_R 和 m_R 的影响关系

Figure 3 Effects of R_f and S on γ_R and m_R

方向上并不是单值的。基于此, Bi 等^[18]采用了质量修正因子 f_θ 来修正 Johanson 模型, 按照 Bi 等的质量修正方法得到的辊压力计算公式:

$$\frac{f_\theta}{f_0} = 1 + \frac{1 - f_0}{f_0} \left(\frac{\theta}{\alpha} \right)^n. \quad (13)$$

n 的值取决于材料特性, 与边界条件无关。此模型在辊压力和粉体相对密度的计算上与 Johanson 模型类似, 可以采用 Johanson 模型求解辊压力和粉体相对密度的方法进行求解。

Liu 等研究了粉体最大相对密度随粉体-轧辊的摩擦因数及 S/D 的变化关系。通过计算发现 Johanson 模型、修正的 Johanson 模型以及有限元模型的计算结果具有相同的变化趋势, 即粉体最大相对密度随粉体-轧辊的摩擦因数的增大而增大, 随 S/D 的增大而减小。修正的 Johanson 模型的计算结果与仿真结果更为接近, 其出料相对密度计算值与仿真计算值相比只相差几个百分点, 而 Johanson 模型对出料片体相对密度的预测明显高于仿真计算值。

通过引入质量修正因子对 Johanson 模型进行优化,克服了原模型一维假设的局限性,但此模型仍存在改进空间。在今后的研究中可以考虑如何通过试验得

到 f_0 和 n 的值,另外如何修正模型以考虑片体的弹性恢复效应也是值得探索的研究方向。对于以上所述理论研究的对比如表 1 所示。

表 1 Johanson 模型及其修正模型的对比分析

Table 1 Comparison and analysis of Johanson model and its modified model

时间	模型理论	主要内容	优缺点
1965	Johanson 模型	求解 α 角和辊压力 R_f	模型简单,计算方便,对 α 预测较准,但假设较多
2010	Reynolds 相对密度预测模型	通过 2 种参数控制方法预测出料片体相对密度	可以通过不同的方式控制生产,对片体相对密度的预测值偏高
2010	Hsu 求 α 方法	用 $d\sigma/d\theta$ 作为应力梯度求解 α 值	本质上和 Johanson 模型求解 α 的方法相同,精度较高
2012	Nesarikar 求 α 模型	通过辊间距 S 和 R_{Fu} 求解 α	不需要知道粉体在辊压区域中的应力分布即可求解 α
2014	Bi 修正模型	通过引入质量修正因子研究粉体厚度方向应力分布不均匀问题	Bi 在推导公式时出现了计算错误
2016	Liu 修正模型	通过引入质量修正因子研究粉体厚度方向应力分布不均匀问题	比 Johanson 模型更接近实际情况,计算复杂度更高

2 药物粉体辊压成型的数值研究

随着有限元方法在数值计算领域的广泛应用,许多学者将其引入到粉体辊压成型的计算中来。与理论计算相比,有限元分析法需要的假设较少,因此更接近实际情况。Cunningham 等^{[20]139, [21]1058}用有限元方法预测了辊压过程中粉体的相对密度分布,其计算结果与实际相比准确度较高。Muliadi 等^{[22]90, [23]386}同样通过 FEM 预测了辊压过程中粉体相对密度的分布情况,有着很高的准确度。

Abaqus/Explicit 模块可以用来模拟药物粉体的辊压成型过程,仿真模型假设轧辊和进料通道是具有摩擦性的(不可变形的)拉格朗日边界,下边界是轴对称的,在粉体的进出口边界上采用欧拉边界以保证粉体流动的连续性,如图 4^{[19]296}所示。由于粉体的进口和出口处尺寸相差较大,为了防止网格的严重变形,通常会采用任意拉格朗日-欧拉的方法对辊压区域进行网格划分(ALE)。模型假定是准静态的,并且没有考虑粉体内部空气的影响。

使用 Abaqus 进行药物粉体辊压成型的仿真计算通常采用 DPC(Drucker-Prager 盖帽)模型,此模型最早用来研究土体的塑性变形^[24],后来逐渐运用到粉体成型的研究中来。DPC 模型不仅考虑了材料的剪切失效,而且考虑了由于正应力过大而导致的失效情况。Cunningham^[25]、Han^[26]、Sinha^[27]等均对 DPC 模型做了相关研究。与之相对,JOHANSON 理论模型在研究粉体时使用的是 M-C(摩尔-库伦)模型。Pistol 等^[28]关联了 2 种模型之间的参数值,得到如下结论:

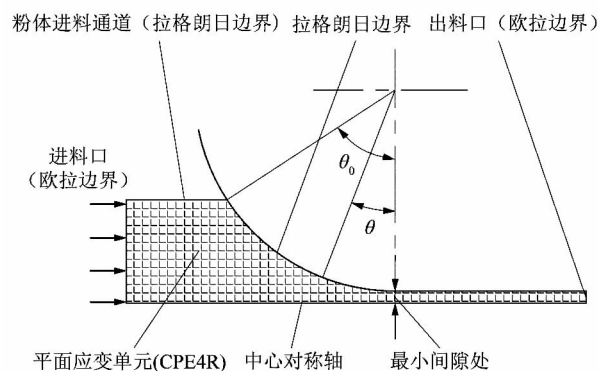


图 4 仿真模型的边界条件和单元情况
Figure 4 Boundary conditions and unit conditions of simulation model

$$\tan \beta = \frac{6 \sin \Phi}{3 - \sin \Phi}; \quad (14)$$

$$d_1 = \frac{\tan \beta}{\tan \Phi} c. \quad (15)$$

式中: Φ 是粉体内摩擦角; d_1 是 DPC 模型中剪切屈服面在 y 轴上的截距; β 是剪切屈服面与 x 轴的夹角; c 是 M-C 模型中剪切屈服面在 y 轴上的截距。

如果不考虑轧辊宽度的影响,可以建立二维有限元模型来模拟粉体辊压成型的过程。Cunningham^{[20]139}、Muliadi^{[22]90}等均通过二维建模的方法研究了粉体的辊压成型过程(对于平面二维模型可选用 CPE4R 单元进行计算)。采用二维模型建模简单,计算效率较高。但实际生产过程并非是二维的,粉体预应力的不均匀以及侧边密封的摩擦效应将导致粉体应力沿宽度方向

上呈现中间较大,两边较小的分布规律,采用二维模型会存在一定误差。因此有学者如 Mazor^{[29]21}、Michrafy^{[30]53, [31]154}等采用三维建模的方式模拟粉体压片过程。三维模型精度较高,但计算时间较长。在仿真计算过程中,如果计算时间过长,可考虑采用质量缩放因子来缩短计算时间,从而提高计算效率^[32]。

2.1 粉体辊压成型二维数值研究

通过仿真计算研究粉体辊压成型的目的是正确认识辊压过程中各参数对粉体相对密度的影响关系,从而通过对参数的调整实现对片体相对密度的控制。由于粉体的相对密度和粉体正应力成正比,所以也可以通过研究粉体正应力来间接确定其相对密度大小,若将粉体正应力积分就可以得到辊压力的值。另外 α 角作为 Slip 区和 Nip 区的分界角,对于粉体运动行为的研究有着重要作用,同样是我们的研究对象。药物粉体的刚度由弹性模量 E 表示,Michrafy 等^[33]通过二维模型研究了 E 对粉体最大正应力的影响。他发现随着 E 的增大,粉体的最大正应力不断增大,两者呈对数函数关系。Muliadi 等^{[22]94}通过二维有限元分析研究了入口处正应力、粉体有效内摩擦角、粉体-轧辊摩擦因数以及粉体压缩常数对 Johanson 模型及有限元模型的啮合角 α 和最大正应力的影响关系,得到如下结论:

1) 尽管 Johanson 模型假设了粉体的运动是一维的,而有限元模型考虑了粉体运动的二维性, Johanson 模型预测的 α 角与 FEM 预测的 α 仍然有较高的一致性(相差不到 25%),因此可以直接利用 Johanson 模型计算 α 角的值。

2) 使用 Johanson 模型预测的粉体的最大正应力要高于 FEM 的计算值,这一差异随着材料可压缩性增大,有效摩擦角减小,粉体-轧辊摩擦因数增大及入口法向应力的减小而减小。

3) 当材料可压性较高,轧辊和粉体之间的摩擦因数较大而粉体的内摩擦角较小时,可以直接利用理论计算的方法预测粉体的最大应力值。如果要预测片体的相对密度,或者粉体可压缩性较差、内摩擦角较大,轧辊粗糙度较低或是完全粗糙的,则必须进行 FEM 计算。

Dec 等^{[34]268}通过二维建模的方式研究了粉体出料相对密度、辊压力、啮合角 α 与粉体进料应力 P_0 及粉体-轧辊摩擦因数的函数关系。Dec 发现:辊压力随着进料应力的增大而不断增大;在相同的进料应力下,辊压力随着粉体-轧辊摩擦因数的增大而不断增大。同样,粉体出料相对密度随着进料应力和粉体-轧辊摩擦因数的增大而增大。而啮合角 α 的大小只与粉体-轧

辊摩擦因数有关,随粉体-轧辊摩擦因数的增大而增大。由于在仿真过程中假设粉体的进料应力 P_0 是均匀分布的,这与实际不符,在今后的研究中应该考虑将进料压力表示成位置 and 时间的函数,这样会更接近螺旋进料系统的实际情况。

Cunningham^{[20]170}也通过二维建模研究了粉体-轧辊摩擦因数对啮合角 α 、最大辊压力和粉体最大相对密度的影响,得到了与 Dec 等相同的结论。除此之外,他还研究了不同的进入角对啮合角 α 和粉体相对密度的影响,其中啮合角 α 的值(约 8°)不受进入角的影响($15^\circ \sim 25^\circ$),粉体在 slip 区的致密化程度(相对密度值)随着进入角的增加而增大(进入角越大,滑移区域越大),而在 Nip 区的致密情况不受进入角的影响(粉体在此区域的致密是由于几何变形所导致的)。粉体在辊压过程中的速度场是重要的中间参数。Liu 等^{[19]298}通过二维建模研究了药物粉体在辊压过程中的速度场,如图 5 所示,在厚度方向上存在速度梯度,这也验证了他引入质量修正因子对 Johanson 模型进行修正的合理性,图中 V_x 为粉体沿 x 方向的速度。

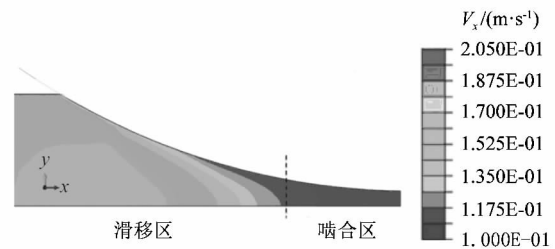


图 5 二维模型下的粉体速度场分布

Figure 5 Velocity field distribution of powder under two-dimensional model

2.2 粉体辊压成型三维数值研究

与二维模型相比,三维模型(如图 6 所示)考虑了边密封和粉体进料应力不均匀的问题,故粉体相对密度在宽度方向上呈现出中间大两边小的分布规律^{[29]24}。

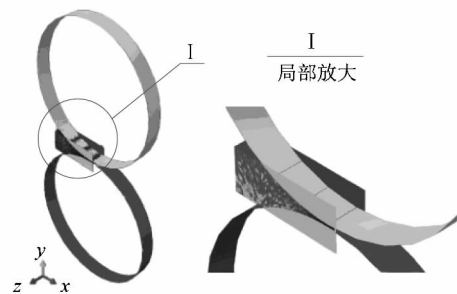


图 6 三维有限元模型

Figure 6 Three-dimensional finite element model

Cunningham 等^{[21]1068}研究了三维模型下边密封摩擦的影响,他通过设定不同的边密封摩擦条件研究其对粉体相对密度分布的影响。边密封摩擦为 0 时,粉体相对密度在宽度方向上是均匀分布的,随着边密封摩擦因数的提高,边缘粉体辊压力和相对密度的值降低较明显。Cunningham 等还研究了进口速度分布不均匀带来的影响,当进口速度分布不均时(侧壁 32 mm/s,中心 38 mm/s,线性减少),粉体密度和辊压力在中间处较大,两边处较小,这是由于粉体被优先送到中间位置,会受到更强的挤压作用。Muliadi 等^{[23]393}也进行了三维有限元模拟分析,得到了同样的结论——粉体相对密度沿宽度方向呈现出中间大,两边小的分布规律。另外,Muliadi 等通过研究发现:仿真中采用的显式 ALE 方法无法模拟粉体材料在出料后的弹性恢复效应;随着辊间距的减小,实现稳定 FEM 计算所需要的网格数量不断增加。

Mazor 等^{[29]22}采用三维建模的方法研究了颊板边密封和轧辊两边非对称边密封对于粉体相对密度分布的影响。通过仿真结果与试验数据的对比,发现对于

颊板边密封方式,粉体相对密度呈现出中间大两边小的分布情况;而对于轧辊两边非对称的边密封方式,在宽度方向上粉体的相对密度几乎相同,如图 7 所示^{[29]28}。但无论哪种密封方式,采用有限元分析所得到的粉体相对密度分布都更为均匀,这可能是由于实际辊压过程中摩擦因数并不是恒定值。Michrafy 等^{[30]54}的研究表明对于高接触应力情况,摩擦因数趋近于常数,此时仿真结果与实际情况十分接近。

除了边密封的影响,粉体进料速度的不均匀也会对粉体相对密度的分布造成影响。Michrafy 等^{[31]160}采用三维有限元模型对恒定进料应力和恒定进料质量及速率这 2 种进料方式进行了研究。在恒定进料应力下,粉体进料速度相同,此时粉体最大正应力和相对密度在宽度方向上近似均匀分布;而在恒定进料质量及速率下,粉体速度在宽度方向上分布不均,此时粉体最大正应力和相对密度在宽度方向上的中心处最高,随着离中心部位距离的增大而不断减小。

表 2 列出了 2 种建模方法的优缺点,在进行相关研究时要根据具体情况进行选择。

表 2 二维建模和三维建模的对比分析

Table 2 Comparative analysis of two-dimensional modeling and three-dimensional modeling

模型	建模方式	优点	缺点
二维	使用 CPE4R 单元,对称建模,轧辊表面和进口通道设定为不会产生变形的拉格朗日边界,采用任意拉格朗日-欧拉法进行网格划分	所需网格数量较少,模型简单,计算方便,可以反映厚度方向上粉体相对密度分布不均匀问题	不能反映宽度方向上粉体相对密度分布不均匀问题,无法考察边密封对粉体相对密度分布的影响
三维	使用 C3D8R 单元,对称建模,侧边密封设定为拉格朗日边界条件,其余设定与二维模型相同	考虑了宽度方向和厚度方向上粉体相对密度分布不均匀问题,更加接近粉体辊压成型的实际情况	模型复杂,网格数量较多,需要较长的计算时间

3 药物粉体辊压成型的试验研究

采用有限元方法研究粉体辊压成型虽然经济性和效率均比较高,但由于有限元方法采用了很多假设(粉体间无空气作用、粉体无泄漏等),与实际工况存在一定区别,不能用有限元仿真的方法来完全替代试验方法。采用试验方法来研究粉体辊压成型过程对于理论预测值和仿真计算值的有效性验证有着不可或缺的作用。很多学者如 Cunningham 等^[35]对粉体辊压成型进行了试验研究,进而与理论预测值和仿真计算值进行比较,指导理论模型和仿真计算的不断完善。

3.1 粉体性质的测定

通过试验方法研究粉体的辊压成型的主要难点在于测量轧辊表面的接触应力。早在 20 世纪 60 年代,Chekmarev 等^[36]就通过在轧轮上安装力传感器的方式来测量金属粉末在辊压成型过程中的接触应力;后来 Lecompte 等^[37]将测量轧辊表面接触应力的方法引入

到有机粉体辊压成型中来,在轧辊上安装了 3 个相互之间夹角为 120°的力传感器来测量有机粉体在辊压成型过程中的受力情况。Simon 等^{[38]258}在轧辊的表面安装了 2 个嵌入式压电传感器,2 个传感器分别位于轧辊表面宽度方向的两边,如图 8 所示,这样就可以通过这 2 个传感器来测量药物粉体在辊压成型过程中的接触应力。

要实现对片体相对密度的控制,首先要能准确地测得其相对密度值。Miguellez-Moran 等^[39]分别使用切片法、微压痕法和 X 射线显微 CT 法测量了片体的相对密度分布情况。切片法是一种快速简单的测量方法,其分辨率为几个毫米,可以粗略地测得片体的相对密度分布。细致了解片体的局部密度变化,则需要用分辨率更高的微压痕法或 X 射线显微 CT 法。切片法和微压痕法可以测量混合物粉末压片的相对密度分布;而混合物的密度和化学组成会影响 X 射线的衰减

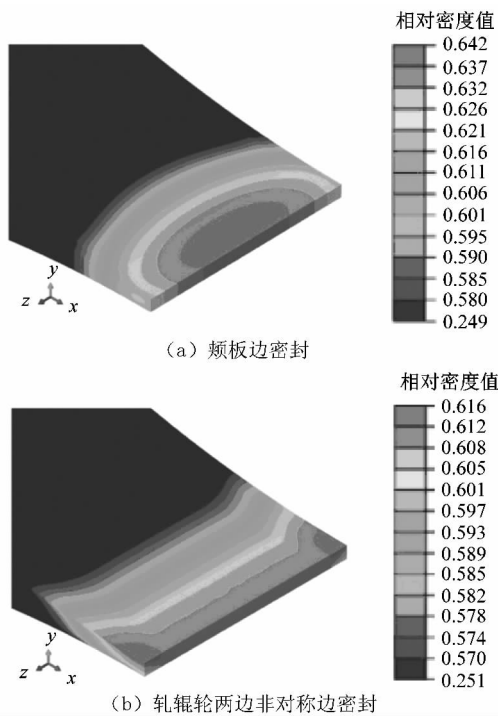
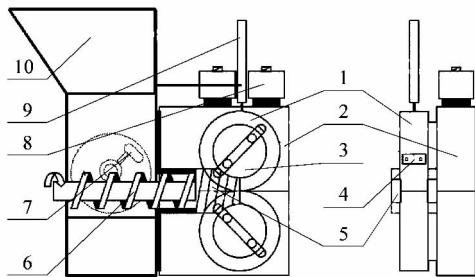


图 7 不同边密封条件下粉体的相对密度分布
Figure 7 Relative density distribution of powder under different edge sealing conditions



1—轧辊;2—轴承座;3—传动轴;4—压电传感器;5—侧密封板;
6—螺旋进料机;7—混合机;8—液压系统;9—位移传感器;10—
进料斗。

图 8 干法制粒装置及传感器安装示意图
Figure 8 Schematic diagram of dry granulation device and sensor installation

系数进而影响 CT 图像的像素,所以 X 射线显微 CT 法不适合用于测量混合物片体的相对密度分布。

药物粉体的速度场是重要的中间参量。在理论部分已经讨论过粉体相对密度沿厚度方向的不均匀性现象,其主要原因是粉体在厚度方向上的运动速度存在差异。Orowan^{[40]148}通过试验发现粉体在 Nip 区域的运动并不是沿厚度方向一维分布的。实验数据表明,开始时沿厚度方向速度相同的粉体在运动过程中速度发生变化,靠近轧辊表面的粉体速度要高于中间部位

粉体的速度。粉体的速度分布情况如图 9 所示^{[40]151}。正是由于速度梯度的存在导致了粉体相对密度在厚度方向上的分布不均匀。

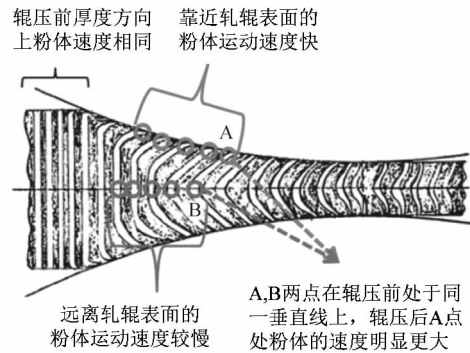


图 9 粉体在辊压过程中的速度分布情况
Figure 9 Velocity distribution of powders during roller pressure

3.2 操作参数对片体性质的影响

与仿真计算方法类似,采用试验方法研究药物粉体辊压成型的目的是正确掌握啮合角 α 、粉体最大正应力及粉体相对密度与操作参数之间的函数关系。为此,Bindhumadhavan 等^[41]对重力喂料辊压系统进行了试验,研究了辊间距对 α 的影响关系,发现通过 JOHANSON 模型计算和试验所得的 α 值都是先随辊间距的减小而增大,到达最大值后随辊间距的增大而减小,2 种方法所得的 α 值误差大约有 1° 。由于试验测 α 是通过传感器检测到力的增大来判定的,因此传感器的灵敏度直接影响试验数据的准确性。Dec 等^{[34]270}同样研究了重力喂料辊压系统的啮合角,他发现当轧辊直径很大 ($D > 500 \text{ mm}$) 且轧辊表面平滑时,通过 Johanson 模型计算所得的 α 与试验值吻合度较高。而根据 Yu 等^[42]的试验结果可知:Johanson 模型在计算流动性较差的粉体时往往会过高估计 α 的值,而在计算流动性较好的粉体时则容易低估 α 的值。

Bindhumadhavan 还通过试验验证了 Johanson 模型对于不同角度处粉体正应力的预测能力。他发现 α 处应力状态的不同将导致粉体完全不同的应力分布情况。另外,他还研究了轧辊表面线速度对峰值压力的影响。Johanson 理论下轧辊的表面线速度并不影响峰值压力的大小,而实验结果则表明随着轧辊表面线速度的增加,峰值压力有略微下降的趋势,这可能是随着轧辊表面线速度的增加,粉体间夹带空气的影响越来越显著。

在辊压过程中,辊间距、轧辊表面线速度以及粉体在螺旋进料机构中的速度与轧辊表面线速度之比 $N_s/$

N_R 是重要的操作参数。Yusof 等^[43]通过试验的方法验证了 Johanson 模型的预测能力。他研究了辊间距和轧辊表面线速度对辊压力 R_f 的影响,发现随着轧辊表面线速度的增大, R_f 不断增大,同时粉体的泄露量也不断增大。而辊间距对 R_f 的影响关系则是相反的,随着辊间距的减小, R_f 不断增大(以上试验研究均假设其余变量为恒定值)。另外,粉体的初始体积孔隙率对辊压力的影响相当显著,因此必须在试验前准确地测定粉体的体积孔隙率。总的来说,Johanson 模型的预测与实验结果一致,可以定性地指导生产。Michrafy 等^[31]¹⁵⁶通过试验研究了 N_S/N_R 对片体性质的影响情况,如果 N_S/N_R 过小,则辊压区域中粉体数量不足;如果 N_S/N_R 过大,则辊压区域会出现粉体堵塞。两者均会对压片质量产生不利影响,因此要确定一个合适的 N_S/N_R 值以确保片体具有良好的机械性能。Souihi 等^[44]研究了 N_S/N_R 对于粉体正应力的影响,他发现粉体正应力随着 N_S/N_R 的增大而减小(更大的进料速度会导致更多的进料量进而导致辊间距的增大,辊间距的增大会导致辊压力在更大的范围内分布,就会导致粉体应力的下降)。

不难发现,试验方法来研究药物粉体辊压成型往往是为了验证理论预测或仿真计算的准确性,实验数据是检验理论或仿真模型精确与否的最重要判据。另外,经试验验证过的理论模型和仿真模型就可以用于生产设计以实现片体相对密度的精确控制。

4 总结与展望

干法制粒是一种低能耗、高效率的中药颗粒生产方式,粉体辊压成型是其核心工序。片体的相对密度是研究粉体辊压成型问题重要的中间参量,可以通过理论计算、数值计算或试验测定的方法研究片体相对密度与粉体特性和操作参数之间的关系。理论计算最为基础,可用来预测啮合角 α 的值,但对于片体相对密度的预测值偏高;二维数值计算方法较为便捷,但无法反映粉体相对密度在宽度方向上分布不均匀问题,三维数值计算方法解决了这一问题,但计算耗时较长;试验方法最为直接准确,但受到测量精度的影响。3种方法各有利弊,在粉体辊压成型的研究中都有着广泛应用。

目前的理论模型大都是一维或者考虑了厚度影响的二维模型,但实际情况是三维的,今后在理论方面的研究中,如何建立三维模型来预测粉体的相对密度分布是重要的研究方向。数值计算方法精度较高,但目前采用 FEM 研究粉体辊压成型均没有考虑粉体间空

气和粉体泄露的影响。在今后的研究中,可以考虑引入修正因子来反映粉体泄露以及粉体间空气对于粉体正应力和相对密度的影响问题,从而进一步提高 FEM 的精度。另外,如何将理论计算、数值计算和试验方法结合起来实现对片体相对密度的精确控制是目前本领域的研究空白,在今后的研究中,应该注重对辊压成型理论的研究积累,建立完整的生产模型,实现对生产过程的精确控制,最终达到提高生产效率的目的。

参考文献:

- [1] 闫芳,赵娟,郭立新,等.干法制粒技术在中药制剂中的应用[J].中国医药指南,2013,11(27):220-221.
- [2] 侯有明,吴仕清,耿焰,等.重压法干法制粒工艺及设备应用研究[J].机电信息,2012(17):6-9.
- [3] 李红成.干法制粒技术在药物研究中的应用进展[J].中国药业,2013,22(6):127-128.
- [4] 冯雄峰.干法制粒及设备的特点与影响干轧效果因素的简述[J].机电信息,2006(4):49-50.
- [5] JOHANSON J R. A rolling theory for granular solids[J]. Journal of Applied Mechanics,1965,32(4):842-848.
- [6] KATASHINSKII V P. Analytical determination of specific pressure during the rolling of metal powders[J]. Soviet Powder Metallurgy & Metal Ceramics,1966,5(10):765-772.
- [7] KATASHINSKII V P, SHTERN M B. Stressed-strained state of powder being rolled in the densification zone; II distribution of density, longitudinal strain and contact stress in the densification zone[J]. Powder Metallurgy and Metal Ceramics,1983,22:972-976.
- [8] KATASHINSKII V P, SHTERN M B. Stressed-strained state of powder being rolled in the densification zone; I mathematical model of rolling in the densification zone[J]. Soviet Powder Metallurgy & Metal Ceramics,1983,22(11):882-885.
- [9] GU Z H, ARNOLD P C, MCLEAN A G. Consolidation-related bulk density and permeability models for bulk solids [J]. Powder Technology,1992,72(1):39-44.
- [10] JENIKE A W, SHIELD R T. On the plastic flow of Coulomb solids beyond original failure[J]. Journal of Applied Mechanics,1959,26:599-602.
- [11] REYNOLDS G, INGALE R, ROBERTS R, et al. Practical application of roller compaction process modeling[J]. Computers & Chemical Engineering,2010,34(7):1049-1057.
- [12] JENIKE A W, ELSEY P J, WOOLLEY R H. Flow properties of bulk solids[J]. ASTM Proceedings,1960,60:1168-1181.
- [13] Patterson T. Prediction of the stress at the inlet of the nip region in a roll compactor [D]. West Lafayette, Indiana: Purdue University, 2014:38-45.
- [14] HSU S H, REKLAITIS G V, VENKATASUBRAMANIAN V. Modeling and control of roller compaction for pharmaceutical manufacturing: part I process dynamics and control framework [J]. Journal of Pharmaceutical Innovation,2010,5(1/2):14-23.
- [15] NESARIKAR V V, PATEL C, EARLY W, et al. Roller compaction process development and scale up using Johanson model calibrated with instrumented roll data [J]. International Journal of Pharmaceutics,2012,436(1/2):486-507.

- [16] ZINCHUK A V, MULLARNEY M P, HANCOCK B C. Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 269(2): 403–415.
- [17] KROK A, PECIAR M, FEKETE R. Using the DPIV optical technique to measure the velocity of powder material in the space between the rollers in a roll compactor[J]. *Powder Technology*, 2014, 262: 131–141.
- [18] BI M, ALVAREZ-NUNEZ F, ALVAREZ F. Evaluating and modifying Johanson's rolling model to improve its predictability[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, 103(7): 2062–2071.
- [19] LIU Yu, WASSGREN C. Modifications to Johanson's roll compaction model for improved relative density predictions [J]. *Powder Technology*, 2016, 297: 294–302.
- [20] CUNNINGHAM J C. Experimental studies and modeling of the roller compaction of pharmaceutical powders [D]. Philadelphia: Drexel University, 2005: 139–209.
- [21] CUNNINGHAM J C, WINSTEAD D, ZAVALIANGOS A. Understanding variation in roller compaction through finite element-based process modeling[J]. *Computers & Chemical Engineering*, 2010, 34(7): 1058–1071.
- [22] MULIADI A R, LITSTER J D, WASSGREN C R. Modeling the powder roll compaction process: comparison of 2-D finite element method and the rolling theory for granular solids (Johanson's model) [J]. *Powder Technology*, 2012, 221: 90–100.
- [23] MULIADI A R, LITSTER J D, WASSGREN C R. Validation of 3-D finite element analysis for predicting the density distribution of roll compacted pharmaceutical powder [J]. *Powder Technology*, 2013, 237: 386–399.
- [24] KROK A, PECIAR M, FEKETE R. Numerical investigation into the influence of the punch shape on the mechanical behavior of pharmaceutical powders during compaction[J]. *Particuology*, 2014, 16: 116–131.
- [25] CUNNINGHAM J C, SINKA I C, ZAVALIANGOS A. Analysis of tablet compaction: I characterization of mechanical behavior of powder and powder/tooling friction [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004, 93(8): 2022–2039.
- [26] HAN L H, ELLIOTT J A, BENTHAM A C, et al. A modified Drucker-Prager Cap model for die compaction simulation of pharmaceutical powders [J]. *International Journal of Solids and Structures*, 2008, 45(10): 3088–3106.
- [27] SINHA T, CURTIS J S, HANCOCK B C, et al. A study on the sensitivity of Drucker-Prager Cap model parameters during the decompression phase of powder compaction simulations [J]. *Powder Technology*, 2010, 198(3): 315–324.
- [28] PISTROL J, FALKNER F J, ADAM D, et al. Comparison of constitutive soil models for the simulation of dynamic roller compaction [C]//European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering (ECCOMAS 2012). Vienna, Austria: University of Vienna, 2012: 1–15.
- [29] MAZOR A, PEREZ-GANDARILLAS L, DE RYCK A, et al. Effect of roll compactor sealing system designs: a finite element analysis [J]. *Powder Technology*, 2016, 289: 21–30.
- [30] MICHRAFY A, DODDS J A, KADIRI M S. Wall friction in the compaction of pharmaceutical powders: measurement and effect on the density distribution [J]. *Powder Technology*, 2004, 148(1): 53–55.
- [31] MICHRAFY A, DIARRA H, DODDS J A, et al. Experimental and numerical analyses of homogeneity over strip width in roll compaction [J]. *Powder Technology*, 2011, 206(1/2): 154–160.
- [32] Dassault Systemes. Abaqus Analysis User's Manual [Z]. Rhode Island, USA: Dassault Systemes Simulia Corp., 2001: 357–359.
- [33] MICHRAFY A, DIARRA H, DODDS J A, et al. Analysis of strain stress state in roller compaction process [J]. *Powder Technology*, 2011, 208(2): 417–422.
- [34] DEC R T, ZAVALIANGOS A, CUNNINGHAM J C. Comparison of various modeling methods for analysis of powder compaction in roller press [J]. *Powder Technology*, 2003, 130(1/2/3): 265–271.
- [35] CUNNINGHAM J C, WINSTEAD D, ZAVALIANGOS A. Understanding variation in roller compaction through finite element-based process modeling [J]. *Computers & Chemical Engineering*, 2010, 34(7): 1058–1071.
- [36] CHEKMAREV A P, KLIMENKO P A, VINOGRADOV G A. Investigation of specific pressure, specific friction, and the coefficient of friction during metal powder rolling [J]. *Soviet Powder Metallurgy & Metal Ceramics*, 1963, 2(2): 112–115.
- [37] LECOMPTE T, DOREMUS P, THOMAS G, et al. Dry granulation of organic powders: dependence of pressure 2D-distribution on different process parameters [J]. *Chemical Engineering Science*, 2005, 60(14): 3933–3940.
- [38] SIMON O, GUIGON P. Correlation between powder-packing properties and roll press compact heterogeneity [J]. *Powder Technology*, 2003, 130(1/2/3): 257–264.
- [39] MIGUELEZ-MORAN A M, WU C Y, DONG H, et al. Characterisation of density distributions in roller-compacted ribbons using micro-indentation and X-ray micro-computed tomography [J]. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, 2009, 72(1): 173.
- [40] OROWAN E. The calculation of roll pressure in hot and cold flat rolling [J]. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers*, 1943, 150: 140–167.
- [41] BINDHUMADHAVAN G, SEVILLE J P K, ADAMS M J, et al. Roll compaction of a pharmaceutical excipient: experimental validation of rolling theory for granular solids [J]. *Chemical Engineering Science*, 2005, 60(14): 3891–3897.
- [42] YU Shen, GURURAJAN B, REYNOLDS G, et al. A comparative study of roll compaction of free-flowing and cohesive pharmaceutical powders [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 428(1/2): 39.
- [43] YUSOF Y A, SMITH A C, BRISCOE B J. Roll compaction of maize powder [J]. *Chemical Engineering Science*, 2005, 60(14): 3919–3931.
- [44] SOUHI N, REYNOLDS G, TAJAROBI P, et al. Roll compaction process modeling: transfer between equipment and impact of process parameters [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 484(1/2): 192–206.