

干法压片密度一致性调控机制与准则模拟研究

李奥运¹, 刘振峰², 周国发^{1*} (1.南昌大学资源环境与化工学院, 南昌 330031; 2.宜春万申制药机械有限公司, 江西 宜春 336000)

摘要: 目的 针对干法压片溶解特性与一致性难以调控的共性问题, 模拟研究干法压片密度一致性的调控机制与准则。方法 基于Edinburgh Elastic-Plastic Adhesion接触模型, 构建干法压片的集粉体螺杆输送与滚压压片于一体的协同耦合模拟仿真方法, 提出通过体积流量压缩比调控干法压片相对密度及其一致性的技术, 诠释其调控机理。**结果** 模拟建立了平均相对密度与体积流量压缩比的协同耦合线性关联控制模型, 满足压片溶解特性和强度所需的临界体积流量压缩比为0.91, 揭示了压片均匀性与稳定性RSD与体积流量压缩比协同耦合演化规律, 调控压片均匀性与稳定性RSD<5%的体积流量压缩比取值空间为0.58~1.31。**结论** 同时保证溶解特性与一致性技术要求的调控准则是干法滚压制粒机的体积流量压缩比应设置在0.91~1.31的取值空间内。

关键词: 干法制粒; 相对密度; 关键质量属性; 调控机理; 模拟

中图分类号: R94 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)23-3103-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.23.008

引用本文: 李奥运, 刘振峰, 周国发. 干法压片密度一致性调控机制与准则模拟研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(23): 3103-3109.

Simulation Study on the Regulation Mechanism and Criterion of Density Consistency in Compression Dry Granulation

LI Aoyun¹, LIU Zhengfeng², ZHOU Guofa^{1*} (1.School of Resources Environment and Chemical Engineering, Nanchang University, Nanchang 330031, China; 2.Yichun Wanshen Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Yichun 336000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To simulate and study the regulation mechanism and criteria of density consistency of compression dry granulation pressin aiming at the common problem that it is difficult to control the dissolution characteristics and consistency of compression dry granulation. **METHODS** Based on the Edinburgh Elastic-Plastic Adhesion contact model, the collaborative coupling simulation method integrating powder screw conveying and rolling ribbon was constructed, and the control technology was proposed in which the relative density and consistency for rolling ribbon was controlled by means of volume flow compression ratio, the regulation mechanism was explained. **RESULTS** A synergetic coupling linear correlation control model between average relative density and volume flow compression ratio was established, the critical volume flow compression ratio required to meet the ribbon dissolution characteristics and strength was 0.91, the synergetic coupling evolution law was revealed between the RSD of uniformity and stability and the volumetric flow compression ratio, the value space of volume flow compression ratio was 0.58 to 1.31 in which the RSD of rolling ribbon uniformity and stability was < 5%. **CONCLUSION** The control criterion to ensure the dissolution characteristics and consistency at the same time is that the volume flow compression ratio of dry rolling granulator should be set in the value space of 0.91 to 1.31.

KEYWORDS: compression dry granulation; relative density; consistence key quality attributes; regulation mechanism; simulation

连续化干法制粒一直是热门的前沿领域, 具有无需干燥且高效节能等优点。药物粉体首先经过滚轮压片, 再由切刀破碎制粒。目前收率低和制片一致性难以调控是连续干法制粒的共性技术问题。诠释干法制粒的关键质量属性的调控机理, 研发制片一致性的在线调控机制, 是实现其科学制造的技术前提。

研究构建干法滚压过程参数与压片关键质量属性协同耦合关联控制关系是实现其高品质精细化制造的技术前提, 目前其主要研究方法有实验法、理论法以及数值模拟法。基于机理的理论建

模法往往由于干法滚压过程的高度非线性特性, 难以得到综合考虑各影响因素的理论模型的解析解。为了得到解析解, 研究者需要被迫做过多假设, 将理论模型简化为一维模型, 方能构建协同耦合关联控制关系。Johanson等^[1-5]提出了粉体滚压成型的一维简化模型, 但由于过度简化, 其无法预测压片相对密度在宽度和厚度上的变化, 因而难以研究过程参数对压片相对密度一致性的影响。数值模拟仿真是一种事半功倍的经济有效的研究手段, 一般采用有限元法或离散元法。Muliadi等^[6-7]基于DPC模型与Abaqus构建了滚压制片的

作者简介: 李奥运, 男, 硕士生 E-mail: lay18764255812@163.com

*通信作者: 周国发, 男, 博士, 教授 E-mail: ndzgf@163.com

三维仿真, 其能预测压片相对密度的分布。Dec 等^[8-9]同样利用有限元法预测了滚压区内颗粒的运动和压实行为, 其模拟结果可以预测材料流动、压片的相对密度、所受剪切应力及压力分布和压入角的位置等, 从而实现了压片相对密度一致性的研究。Yu 等^[10]通过实验, 研究获得了压缩区粉体分布与压片相对密度协同关联关系, 并提出了通过改进粉体流动特性调控压片相对密度一致性。Kleinebudde^[11]研究了滚轮直径、滚轮间隙对滚压压片过程的影响。Atanaskova 等^[12-13]通过实验研究了滚压压力、滚轮转速、螺杆转速、原料粉体配方比、粒径与最终压片关键质量属性关联控制关系。Wilms 等^[14]研究提出了一种基于过程参数在线预测和控制滚压制粒硬度与失效载荷方法。Shete 等^[15]进行了干法滚压制粒过程优化研究, 研究表明通过过程优化能有效提高干法滚压制粒的收率, 解决了干法滚压制粒收率低的共性问题。另有研究者^[16-18]在中药配方颗粒方面也进行了干法制粒工艺及其指纹图谱的过程质量评价技术研究。然而至今, 干法造粒的粉体螺杆输送与滚压压片的协同耦合模拟仿真及其制片一致性调控机制的相关研究罕见报道。

针对制片一致性难以调控的共性问题, 本研究通过分析关键过程参数如何影响压片相对密度的内在机制, 构建粉体螺杆输送与滚压压片协同耦合模拟仿真方法, 并通过研究体积压缩流量比与压片相对密度的协同耦合关联控制回归模型, 期望为实现压片密度一致性的在线可控干法制粒奠定基础。

1 设备与材料

LG15 型干法滚压制粒机(江西宜春万申制药机械有限公司)。微晶纤维素 PH102(湖州菱湖新望化学有限公司, 批号: 20210302); 甘露醇混合粉体(四川博利恒药业有限公司, 批号: 210101)。

2 方法

描述原料粉体滚压制粒过程的控制方程^[19-20]见公式(1)(2)。

$$m_i \frac{d^2}{dt^2} x_i = f_i + m_i g \quad (1)$$

$$I_i \frac{d}{dt} \omega_i = T_i \quad (2)$$

式中: m_i 为粉体质点质量; t 为时间; x_i 为质点位移; f_i 为质点合力; g 为重力加速度; I_i 为质点惯性矩; ω_i 为质点角速度; T_i 为质点所受总转矩。

总转矩和质点合力的接触力计算采用 Edinburgh Elastic-Plastic Adhesion(EEPA)接触模型, 其本构模型方程^[21-22]见公式(3)(4)(5)。

法向方向接触力:

$$F_n^{EEPA} = \begin{cases} F_0 + k_1 \delta_n^m & \text{if } k_2 (\delta_n^m - \delta_p^m) \geq k_1 \delta_n^m \\ F_0 + k_2 (\delta_n^m - \delta_p^m) & \text{if } k_1 \delta_n^m > k_2 (\delta_n^m - \delta_p^m) > -k_{adh} \delta_n^x \\ F_0 - k_a \delta_n^x & \text{if } -k_a \delta_n^x \geq k_2 (\delta_n^m - \delta_p^m) \end{cases} \quad (3)$$

法向方向黏性阻尼力:

$$F_n^d = -2\beta_n \sqrt{m_c k_n^t} \delta_n \quad (4)$$

切向方向总接触力:

$$F_s = F_s^{EEPA} + F_s^d \quad (5)$$

基于上述控制方程和 EEPA 接触本构模型, 构建了 LG15 型干法滚压制粒机滚压压片过程的离散元模拟仿真平台, 其能从微观粒子尺度研究和诠释压片相对密度及其分布均匀性的宏观关键质量属性的调控机理。基于 LG15 型干法滚压制粒机结构特征, 构建了 LG15 干法滚压机的简化离散元三维模型, 见图 1。其主要由喂料系统、粉体螺杆输送系统和滚轮组成。滚压机几何参数为滚轮直径 100 mm, 滚轮宽度 20 mm, 滚轮间隙 1.2 mm, 螺杆螺距 16 mm, 螺杆内径 12 mm, 螺杆外径 20 mm; 微晶纤维素 PH 102 颗粒物性参数为粒子半径 0.2 mm, 泊松比 0.3, 密度 1 600 kg·m⁻³, 杨氏模量 4.81×10⁸ Pa; EEPA 模型参数为黏附力强度-0.001 N, 表面能 0.8 J·m⁻², 接触塑性比 0.8, 黏附性指数 1.5, 切向刚度系数 0.67。

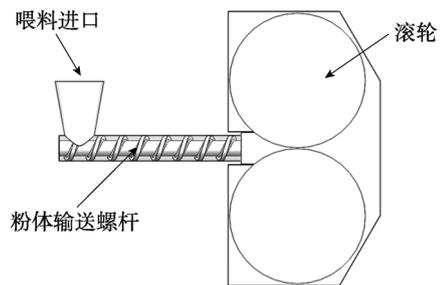


图 1 干法滚压机简化三维离散元模型

Fig. 1 Simplified 3D discrete element model of dry roller granulator

为了消除干法滚压制粒机结构尺寸变化的影响, 使研究结果具有普适性, 本研究通过采用输送螺杆粉体输送体积流量与滚压间隙处粉体输送体积流量压缩比这一无因次过程变量, 来综合体

现输送螺杆与滚轮转速的协同耦合影响。通过改变体积压缩流量比和滚间隙, 研究构建体积压缩流量比、滚压间隙—压片相对密度—压片相对密度均匀性相对标准偏差(RSD)的协同耦合关联控制回归模型, 为研发压片均匀性与工艺可重现性在线可控预测模型控制技术奠定理论基础。

3 结果

压片的相对密度显然受控于输送螺杆粉体输送体积流量与滚压间隙处粉体输送体积流量压缩比, 体积流量压缩比是影响相对密度均匀性和稳定性的关键参数, 为此构建压片相对密度与体积流量压缩比的协同耦合关联控制模型显得尤为重要。分别在螺杆末端和滚压最小间隙区设置质量流量和密度传感器, 可以模拟测量其体积流量压缩比, 以此构建其协同耦合关联控制模型。体积流量压缩比对压片三维形貌与相对密度影响模拟结果见图 2。研究表明, 在滚压间隙为 1.2 mm 的条件下, 当体积流量压缩比由 0.26 增至 1.67 时, 压片三维形貌呈现由多孔疏松状态转变为密实连续状态, 因此只有当体积流量压缩比超过临界体积流量压缩比, 才能获得高品质压片, 体积流量压缩比对压片相对密度沿横向和纵向方向演化规律的模拟研究结果见图 3。研究表明, 压片相对密度沿横向演化规律呈现中间高, 两边低的抛物线分布规律。而沿纵向演化规律呈现小幅波动分布规律, 分布较为均匀, 且压片相对密度与体积流量压缩比呈现正关联关系, 随着体积流量压缩比增大而增大。为了使干法制粒既具有良好的溶解

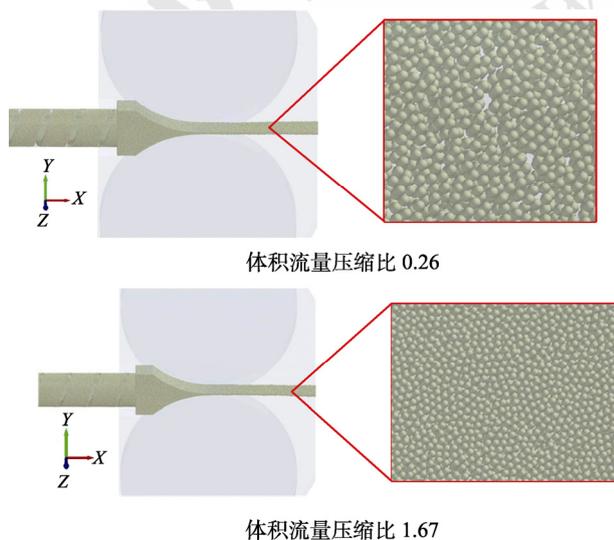


图 2 体积流量压缩比对压片三维形貌影响
Fig. 2 Influence of volumetric flow compression ratio on the three-dimensional appearance of compressed ribbon

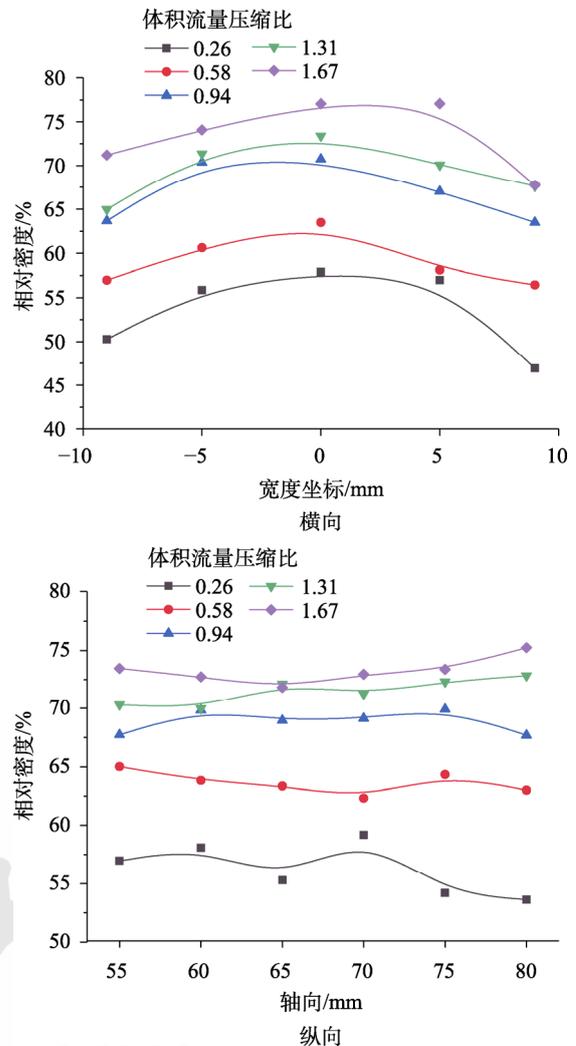


图 3 体积流量压缩比对压片相对密度演化规律影响
Fig. 3 Influence on volumetric flow compression ratio on the evolution law of relative density of compressed ribbon

特性, 又具有足够的强度, 一般要求压片的相对密度处于 65%~75%。平均相对密度与体积流量压缩比协同耦合关联曲线见图 4。通过数据回归建模, 研究构建了压片平均相对密度与体积流量压缩比的协同耦合关联控制回归模型为 $\rho_R = 52.36 + 13.96\gamma$ 。式中: ρ_R 为平均相对密度(%); γ 为体积流量压缩比。其 R^2 为 0.96, 表明模型拟合的预测性能良好。

研究表明, 压片平均相对密度与体积流量压缩比呈现正关联协同耦合演化规律, 随着体积流量压缩比增加而增大, 当体积流量压缩比由 0.26 增至 1.67 时, 压片平均相对密度由 55.71% 增至 75.60%, 增幅 35.70%。由协同耦合关联控制回归模型方程, 可以推算压片平均相对密度达到 65% 的临界体积流量压缩比为 0.91。

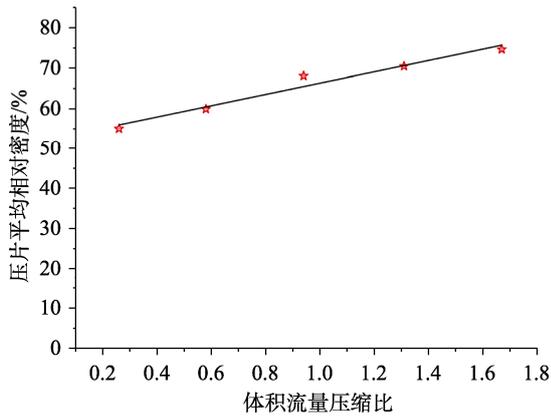


图4 平均相对密度与体积流量压缩比协同耦合关联曲线
Fig. 4 Coupling correlation curve of average relative density and volume flow compression ratio

现针对压片相对密度均匀性和稳定性难以调控的共性瓶颈问题, 研究其均匀性与稳定性的调控技术。不同滚压间隙下, 压片相对密度均匀性 RSD 与体积流量压缩比协同耦合关联曲线见图 5。

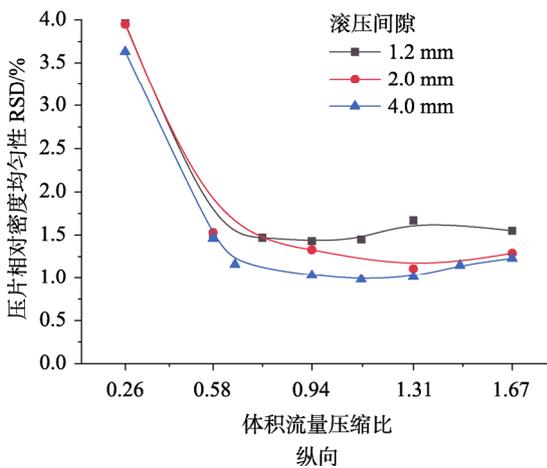
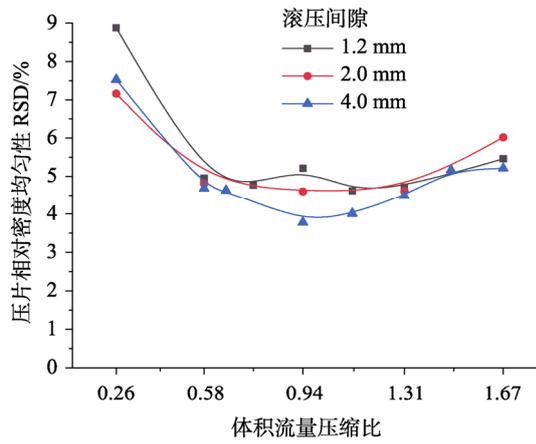


图5 均匀性 RSD 与体积流量压缩比协同耦合关联曲线
Fig. 5 Coupling correlation curve between uniformity RSD and volume flow compression ratio

研究表明, 在不同体积流量压缩比条件下, 其压片相对密度沿纵向的均匀性 RSD 均 $<4\%$, 满足 FDA 规范的均匀性 RSD $<5\%$ 的技术要求, 而沿宽度方向的均匀性 RSD 仅在体积流量压缩比在 0.58~1.31, 才满足均匀性的技术指标要求。由此可见, 要保障压片相对密度的均匀性, 应使干法滚压机的体积流量压缩比设置在 0.58~1.31, 同时为了保证压片相对密度 $>65\%$, 其体积流量压缩比要超过临界体积流量压缩比 0.91, 综合上述 2 个方面关键质量属性调控要求, 干法滚压机的体积流量压缩比应设置在 0.91~1.31。滚压间隙为 1.2 mm 条件下, 压片平均相对密度与压片时间的协同耦合关联曲线见图 6。其压片稳定性 RSD 与体积流量压缩比协同耦合关联曲线见图 7。研究表明, 压片平均相对密度随时间的演化规律呈现小幅波动, 当体积流量压缩比 ≥ 0.58 时, 其压片稳定性 RSD $<5\%$, 表明制片具有良好的工艺可重现性。

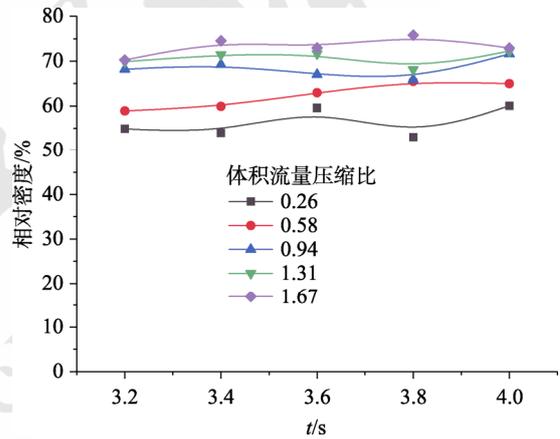


图6 压片平均相对密度与时间关联曲线
Fig. 6 Correlation curve of average relative density and time of compressed ribbon

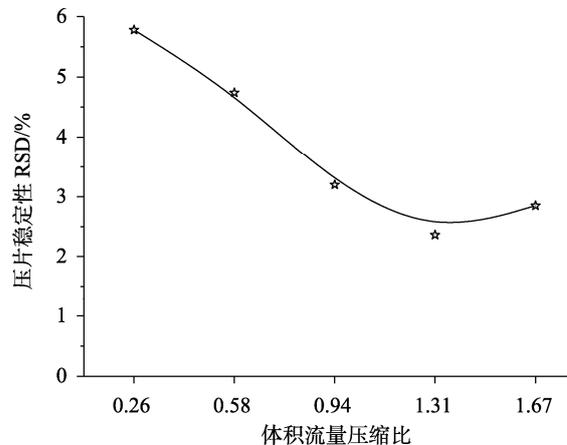


图7 稳定性 RSD 与体积流量压缩比关联曲线
Fig. 7 Correlation curve of stability RSD and volume flow compression ratio

综上分析,干法制粒溶解特性和一致性的调控准则是干法滚压机的体积流量压缩比应设置在 0.91~1.31,即可保证压片具有良好的溶解特性和足够的强度,又能保证压片具有良好的均匀性和稳定性。

为了验证上述准则的普适性,需要证明体积流量压缩比是一个与设备机构尺寸无关的无因次的键设计评价参数,同时还需验证只要满足体积流量压缩比恒定,结构不同的干法滚压机也能制备相对密度相等的压片,且其均匀性和稳定性可以得到保证。现固定滚压转速仍为 $20 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,通过调节输送螺杆转速,控制其体积流量压缩比分别为 0.94 和 1.31,模拟验证滚压间隙分别为 1.2, 2.0, 4.0 mm 3 种结构条件下,其相对密度是否一致,且是否均能确保压片的均匀性和稳定性。在体积流量压缩比为 1.31 情况下,不同滚压间隙的压片相对密度演化规律对比曲线见图 8。研究结果表明,在滚压间隙分别为 1.2, 2.0, 4.0 mm 条件下,模拟预测的压片相对密度演化规律呈现在 68.1%~72.5% 微幅波动,其与平均相对密度的误差在 $-2.9\%\sim+3.4\%$ 。在 3 种滚压间隙条件下,其压片相对密度稳定性 RSD 为 1.67%,表明其工艺具有可重复性。压片相对密度均匀性与稳定性 RSD 对比结果见表 1。研究结果表明,在结构尺寸改变条件下,只要体积流量压缩比在 0.91~1.31,均能确保压片相对密度的稳定性和均匀性要求,仅在滚压间隙为 1.2 mm,且体积流量压缩比为 0.94 时,其横向均匀性 RSD 为 5.21%,但其与 FDA 规范的均匀性技术指标 5% 的偏差仅为 4.2%,也满足工程误差 $\pm 5\%$ 的精度要求。故可确保压片的一致性。由此可见,本研究提出的干法制粒溶解特性和一致性的调控准则具有普适性。

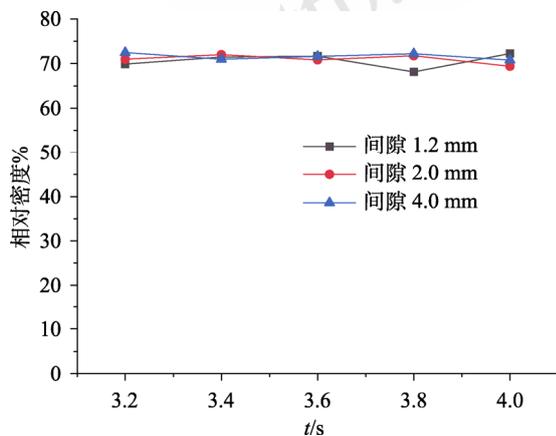


图 8 滚压间隙对压片相对密度演化规律影响
Fig. 8 Influence of rolling gap on ribbon relative density evolution law

表 1 压片相对密度均匀性与稳定性 RSD 对比

Tab. 1 RSD comparison of relative density uniformity and stability for ribbon

滚压间隙/ mm	体积流量 压缩比	横向均匀 性 RSD/%	纵向均匀 性 RSD/%	稳定性 RSD/%
1.2	0.94	5.21	1.43	3.20
1.2	1.31	4.72	1.66	2.36
2.0	0.94	4.12	2.03	1.62
2.0	1.31	4.61	1.24	1.45
4.0	0.94	3.78	1.42	1.67
4.0	1.31	4.48	1.16	1.58

萨里大学的 Serena Schiano^[23]和阿尔比矿业学院的 Lucia Perez-Gandarillas^[24]用微晶纤维素和甘露醇进行药物粉体混合滚压实验研究。本研究以其作为工程案例,进行调控准则及方法的工程应用验证。试验条件是将微晶纤维素与甘露醇按质量含量配比 1:1 混合后,进行滚压。为了确保压片相对密度及其一致性,应控制其体积流量压缩比在 0.91~1.31,模拟的过程参数为滚压间隙为 1.2 mm,滚压转速为 $20 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,将输送螺杆转速调控至 $60 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,可控制其体积流量压缩比为 0.94。微晶纤维素与甘露醇物性参数见表 2,甘露醇粉体表面能为 $2 \text{ J}\cdot\text{m}^{-2}$ 。压片形貌模拟结果见图 9,模拟结果显示,压片相对密度为 67.92%,其横向均匀性 RSD 为 3.76%,纵向均匀性为 2.40%,稳定性 RSD 为 1.91%,均满足 FDA 规范的技术指标要求,可保证压片即具有良好的溶解特性和足够的强度,又能保证压片具有良好的均匀性和稳定性。证明本研究提出的调控准则及方法能实现压片相对密度、均匀性和稳定性的精细化调控。

表 2 微晶纤维素与甘露醇物性参数表

Tab. 2 Physical parameters of microcrystalline cellulose and mannitol

参数	粒子直径/ μm	泊松比	密度/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$	杨氏模量/Pa
微晶纤维素 PH102	130	0.2	1 572	2×10^9
甘露醇	170	0.22	1 469	5×10^9

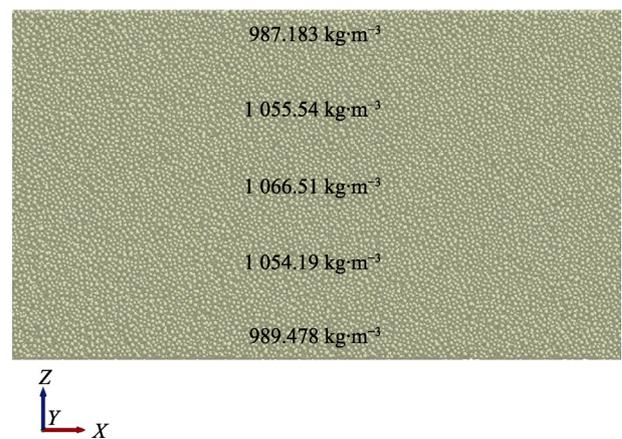


图 9 压片形貌

Fig. 9 Ribbon appearance

4 讨论

本研究结果表明,压片相对密度沿横向演化规律呈现中间高两边低的抛物线分布规律,压片相对密度与体积流量压缩比呈现正关联关系。产生这一协同耦合演化规律的机理主要从滚压压力方面进行诠释,因为压片平均相对密度受控于滚压压力。滚压压力分布与体积流量压缩比关联关系见图 10。最大滚压压力与体积流量压缩比关联曲线见图 11。模拟结果表明,滚压压力沿压片横向呈现中间高两边低的抛物线型分布,由于压片平均相对密度与滚压压力呈现正关联关系,必然导致相对密度呈现中间高两边低的抛物线型分布演化规律,研究推论与模拟结果吻合。模拟研究表明,最大滚压压力与体积流量压缩比呈现正关联关系,而压片平均相对密度与滚压压力也呈现正关联关系,必然导致压片相对密度与体积流量压缩比呈现正关联关系,随着体积流量压缩比增大而增大。

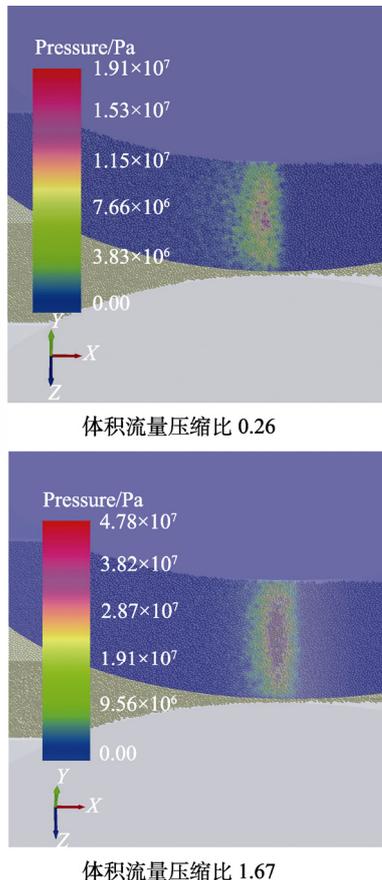


图 10 压力分布与体积流量压缩比关系
Fig. 10 Relationship between pressure distribution and volume flow compression ratio

滚压区域速度云图显示,在滚压区,靠近滚轮表面的粉体速度较大,沿宽度方向,中间部位的粉体的速度高于两边,粉体被优先送到中间位

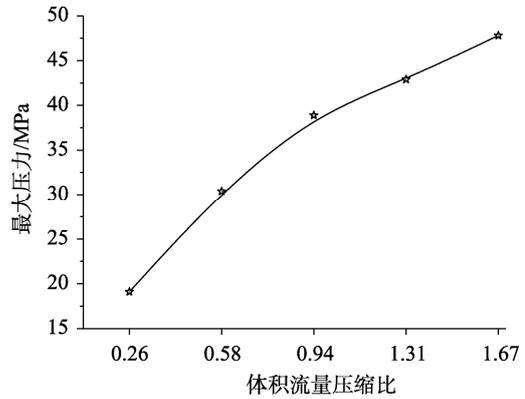


图 11 最大滚压压力与体积流量压缩比关联曲线
Fig. 11 Correlation curve of maximum rolling pressure and volume flow compression ratio

置,从而会受到更强的挤压作用,其滚压压力和密度也会呈现中间处较大,两边处较小的分布,见图 12。在压片过程中,滚轮两侧密封对压片密度的均匀性有着重要影响。在宽度方向靠近两侧边缘处的粉体密度明显下降,与其受到明显的摩擦相关,侧密封装置对粉体的摩擦力会导致靠近侧密封装置的粉体运动受到阻碍,更多的粉体运动到中间部分被挤压成型,两边的粉体输送流量较少,受压成型后密度较低,从而导致出料片体均匀性下降。建议侧密封机构选择摩擦系数小的密封材料来降低边缘效应,从而保证较高的粉体压片质量。

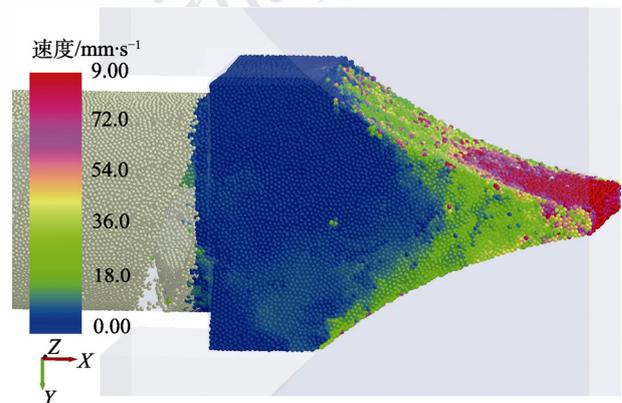


图 12 滚压区域速度云图
Fig. 12 Speed cloud map of rolling area

5 小结

本研究针对干法制粒关键质量属性及一致性难以调控行业共性瓶颈问题,开展了干法制粒干法压片密度一致性的调控机制与准则的模拟研究,主要研究结论如下:

①研究提出了一种干法制粒关键质量属性调控的体积流量压缩比关键过程参数,构建了压片平均相对密度与体积流量压缩比的协同耦合关联

控制回归模型： $\rho_R = 52.36 + 13.96\gamma$ ，给出了压片平均相对密度达到 65% 的临界体积流量压缩比为 0.91，为实现压片相对密度在线实时可控制提供了技术支持；

②构建了压片相对密度均匀性与体积流量压缩比的协同耦合关联控制方法。在不同体积流量压缩比条件下，压片沿纵向的相对密度均匀性 RSD 均 < 4%，仅在体积流量压缩比在 0.58~1.31，压片沿横向的相对密度均匀性 RSD 才满足均匀性 RSD < 5% 的技术要求；

③构建了压片相对密度稳定性与体积流量压缩比的协同耦合关联控制方法。压片平均相对密度随着时间的演化规律呈现微幅波动，当体积流量压缩比 ≥ 0.58 时，其压片稳定性 RSD < 5%，表明滚压压片具有良好的工艺可重复性；

④既保证压片满足相对密度为 65%~75% 的限制技术要求，又保证压片相对密度满足均匀性和稳定性的调控准则：干法滚压机的体积流量压缩比应设置在 0.91~1.31，可确保压片制粒的溶解特性和一致性的品质要求。

REFERENCES

- [1] JOHANSON J R. A rolling theory for granular solids[J]. *J Appl Mech*, 1965, 32(4): 842-848.
- [2] KATASHINSKII V P. Analytical determination of specific pressure during the rolling of metal powders[J]. *Sov Powder Metall Met Ceram*, 1966, 5(10): 765-772.
- [3] 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 Metall Met Ceram*, 1983(22): 972-976.
- [4] 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]. *Sov Powder Metall Mt Ceram*, 1983, 22(11): 882-885.
- [5] LIU Y, WASSGREN C. Modifications to Johanson's roll compaction model for improved relative density predictions[J]. *Powder Technol*, 2016, 297: 294-302.
- [6] 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 Technol*, 2012(221): 90-100.
- [7] 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 Technol*, 2013(237): 386-399.
- [8] DEC R T, ZAVALIANGOS A, CUNNINGHAM J C. Comparison of various modeling methods for analysis of powder compaction in roller press[J]. *Powder Technol*, 2003, 130(1/2/3): 265-271.
- [9] YOHANNES B, GONZALEZ M, ABEBE A, et al. The role of fine particles on compaction and tensile strength of pharmaceutical powders[J]. *Powder Technol*, 2015(274): 372-378.
- [10] YU M Z, OMAR C, SCHMIDT A, et al. Improving feeding powder distribution to the compaction zone in the roller compaction[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018(128): 57-68.
- [11] KLEINEBUDDE P. Improving process understanding in roll compaction[J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(2): 552-558.
- [12] ATANASKOVA E, KOSTOVSKI D, ANEVSKA-STOJANOVSKA N. Investigation of the influence of critical process parameters in roller compaction process on physical properties of granules and tablets using design of experiments[J]. *Arhiv Za Farmaciju*, 2020, 70(1): 34-53.
- [13] TOFIQ M, NORDSTRÖM J, PERSSON A S, et al. Effect of excipient properties and blend ratio on the compression properties of dry granulated particles prepared from microcrystalline cellulose and lactose[J]. *Powder Technol*, 2022(399): 117207.
- [14] WILMS A, KLEINEBUDDE P. Towards better understanding of the influence of process parameters in roll compaction/dry granulation on throughput, ribbon microhardness and granule failure load[J]. *Int J Pharm X*, 2020(2): 100059.
- [15] SHETE N A, SWAMI V, KULKARNI V, et al. Optimization of process parameters for formulation of fluvastatin tablet by using dry granulation method[J]. *J Drug Delivery Ther*, 2020, 10(5-s): 97-107.
- [16] GUO J L, SHAO Q, WU L L, et al. Production process optimization of Fructus Corni Formula granules[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(22): 2800-2804.
- [17] WEI Y, CAO J Y, ZHANG L X, et al. Fingerprint and process quality assessment of raw herbs, standard decoction, intermediates and dispensing granules of *Lonicerae Japonicae Flos*[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2022, 39(4): 495-499.
- [18] HONG L T, CHEN D, LIU X M, et al. Study on HPLC-PDA full-wavelength maximum characteristic chromatogram of Congrong Shujing granules[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2021, 38(21): 2632-2638.
- [19] CUNDALL P A, STRACK O D L. A discrete numerical model for granular assemblies[J]. *Géotechnique*, 1979, 29(1): 47-65.
- [20] ASMAR B N, LANGSTON P A, MATCHETT A J, et al. Validation tests on a distinct element model of vibrating cohesive particle systems[J]. *Comput Chem Eng*, 2002, 26(6): 785-802.
- [21] MORRISSEY J P, OOI J Y, CHEN J F, et al. A DEM study of silo discharge of a cohesive solid[C]//III International Conference on Particle-Based Methods: fundamentals and applications (Particles 2013). Stuttgart, 2013: 298-309.
- [22] THAKUR S C, MORRISSEY J P, SUN J, et al. Micromechanical analysis of cohesive granular materials using the discrete element method with an adhesive elasto-plastic contact model[J]. *Granul Matter*, 2014, 16(3): 383-400.
- [23] SERENA S. Dry granulation using roll compaction process: Powder characterization and process understanding[D]. Guildford: University of Surrey, 2017.
- [24] PEREZ-GANDARILLAS L. Dry granulation process and compaction behavior of granulated powders[D]. Midi-Pyrenees: Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2016.

收稿日期：2021-12-31
(本文责编：李艳芳)