

基于ABAQUS有限元片剂压缩过程应力分析

潘肖林, 石更强, 李修美, 吴山山

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】基于有限元分析软件ABAQUS对片剂压缩过程进行模拟和仿真分析。通过该软件来研究片剂内部应力的变化及分布情况,粉体在被压缩直到解压的过程,Mises等效应力由开始主要集中于模型边缘,尤其是靠近中模的区域,在被顶出阶段,则转变成靠近下冲的区域应力最大化。而粉体内部的剪切应力呈现正负数值,说明剪切应力的方向存在相反的情况。密度的主要分布还是以上下冲以及中模区域最为集中且较大,粉体与中模之间的摩擦系数越大,分布在上下冲和中模的应力应变就越大,密度稍微变小。由此可以得出,较为适当的摩擦系数才能够制得工艺合格的片剂,在大摩擦系数下制得的片剂则容易产生坏片、裂片、破碎等相关问题。

【关键词】片剂;压缩;ABAQUS;应力分析

【中图分类号】R391.9

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)05-0489-05

ABAQUS-based stress analysis during tablet compression

PAN Xiaolin, SHI Gengqiang, LI Xiumei, WU Shanshan

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: The finite element analysis software ABAQUS was used for analysis of stress distribution and variations in the tablets during compression. Mises equivalent stress concentrated mainly on the edge of the model (especially in the area near the middle model) when the power was compressed into a tablet, and in the ejection phase of the tablet, the maximal regional stress occurred near the undershoot. The shear stress in the powder showed both positive and negative values during compression, indicating the presence of shear stress in opposite directions. Density distribution analysis showed that high density was distributed mainly in the overshoot and undershoot areas and in the middle model. As the friction coefficient increased between the power and the middle model, the stress increased in the overshoot, undershoot and the middle model while the density decreased slightly. These results indicate that an appropriate friction coefficient is essential for the production of qualified tablets, and a large friction coefficient is liable to cause tablet damage and breakage and other quality issues.

Keywords: tablet; compression; ABAQUS; stress analysis

前言

片剂由于其应用的广泛性,从开创到现在,许多国内外学者对片剂的研究也日趋精确。而在片剂的生产环节中,压缩过程是制片工艺不可忽视的步骤之一。压缩过程看似简单,但实际却是很容易受各种因素的影响,如:药物的理化性质、压缩过程中的力学特性和辅料的合理利用等^[1-3]。

片剂的制备方法有两大类:直接压片法和颗粒压片法,而颗粒压片法又可以分为干法制粒压片法和湿法制粒压片法^[4]。片剂是用压片机将颗粒或粉末直接压缩成型^[5],因此压缩过程是制备片剂过程中的一个重要步骤。本文先通过ABAQUS有限元分析软件来模拟施加不同压力时,片剂的质量及内部结构特性有何变化,可得到一个最适宜的压力范围,从而为以后的压片过程中应施加的压力大小提供参考,以制得质量优异的片剂,减少不必要的能源浪费,以及片剂耗损、机械改良等。

1 材料与方法

1.1 有关片剂压缩过程存在的问题

初步分析在片剂的生产中,因力学特性而产生

【收稿日期】2017-03-05

【基金项目】国家自然科学基金(51475308)

【作者简介】潘肖林,研究方向:生物医学工程, E-mail:pancelor@fox-mail.com

【通信作者】石更强,硕士,讲师,研究方向:生物医学工程, E-mail: gengersgq@163.com

片剂差异可能是因为压片机设置压力过大导致压片机震动过大、结构松动、装配不合理或重新装配等^[6],这时就需要通过减小压力来解决这一现象的发生。而裂片则有可能是压力过大或车速过快,导致空气来不及跑出药片,药物反弹力大,而引起裂片^[2]。在这种情况下,只需调节压力、减慢车速、增加预压时间或用有预压的工艺即可。压片的速率过快或压力太小都有可能会导致松片^[7],速率过快使得片剂的受压时间减少,塑性很强的材料弹性变形的趋势也将增大,更易松片;而压力不够,使得片剂硬度不够,表面有麻孔,用手指轻轻加压即可碎裂^[8]。压片的压力也会影响片剂的崩解时限,压片时的压力越大,片剂的孔隙率就会越小,片剂的硬度越大,崩解时间也应越大,所以压片时选择适宜的压力,在片剂崩解时限合格的情况下,适当加大压力以保证片剂有足够的硬度,在运输中不致松片^[9]。药物溶出度与释放度也与压片时的压力大小有紧密联系^[10],压力过大,导致片剂的溶出度与释放度偏低,这样会降低患者对有效成分的吸收,不能充分发挥药效,达到药物本身的作用。预压力过大还有可能会导致片剂表面的刻字或线条不清晰^[11],造成外观缺陷,降低片剂的质量。

1.2 片剂压缩过程有限元分析

1.2.1 建模 用ABAQUS软件建模,先建立一个模型

代表凸型片剂,然后类型里选择柔体(Deformable),基本特征选择壳体(Shell)。由于是凸型片剂,将压缩之前的片剂设计为上半部分矩形、下半部分扇形的形状,如图1所示。完成片剂的绘制后,接下来就是上下冲头和中模的设计。两者特征均设置为对称离散刚体,并且将形状简化为一条直线。同时,在绘制坐标时将它们与粉体相互贴合,形成压缩前的即时状态。随后在工具栏中选择设置参考点,建模最后一步即装配,将4个部件同时呈现出来,并且贴合在一起。由于凸面圆形片剂的模型为轴对称模型,所以选择2D有限元模型进行仿真模拟,建模成为轴对称模型,如图2所示。

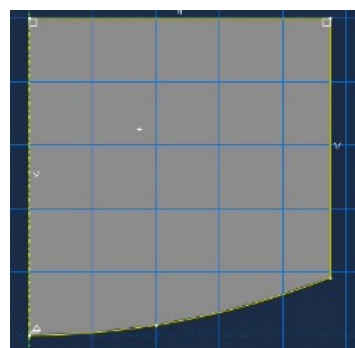


图1 乳糖粉末的模型

Fig.1 Lactose powder model

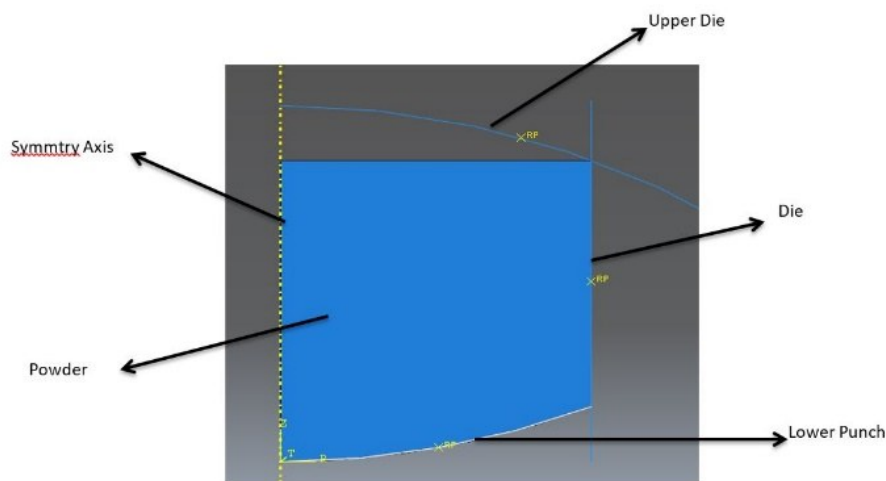


图2 凸面圆片的有限元模型

Fig.2 Finite element model of a convex wafer

片剂的压缩过程分为加载过程和卸载过程^[12],加载过程为上冲模沿着Y轴的负方向压缩粉体到最大压缩量处,下冲模保持不动;卸载过程为上冲模在最大压缩点沿着Y轴的正方向位移^[13],直到移出冲模,并且下冲模也会向上移动,将片剂顶出,每个过程的增量步为20。

1.2.2 材料属性 材料的内聚力为0.000 91,摩擦角为

41.0,帽盖离心率为60%,初始屈服面位置为0.000 4,蠕变效应为0.03,流动应力比为1,类型选择均匀的固体,完成以后将其赋值给乳糖粉末。

1.2.3 接触定义 对上下冲头与中模和粉体的接触定义。首先,创建相互作用的属性,类型选择接触。使用相切行为和正常行为,并设置摩擦系数。接下来

定义相互作用,先从上冲头和粉体之间的作用开始定义。在初始时间步下,设置面与面的接触,将代表上冲头的直线设为主面,与之接触的粉体一边设置为从面,按照相同的方法,相继定义下冲头与粉体以及中模与粉体的相互作用。

1.2.4 边界定义 设置边界条件,创建重力载荷,在边界条件中,重力的设置是必不可少的^[14]。首先在压缩时间开始创建重力载荷,区域选择乳糖粉体,在竖直向的压力数值填写-9 800,即为重力的值。创建边界条件,在初始时间步中设置,其中中轴和中模的设置类型相同,均为机械模式,端部固定,两边对称。中轴的边界条件定义为X轴对称,中模的边界条件定义为端部固定。最后是上下冲的定义,因为上下冲是需要位移变化的,因此与上面所述的两种定义略有不同。选择初始时间步,在类型上选择Displacement(位移)/Rotation(转动),完成初始时间步后,在压缩时间步里进行位移修改,上冲 $U2=-1.587$ mm,即上冲下压1.587 mm;下冲保持不动^[15]。然后在解压时间步中继续设置反向位移, $U2=2.587$ mm,即上冲往上进行解压;下冲 $U2=1.000$ mm,即下冲将片剂顶出的过程^[16]。最后创建振幅(Amplitude),类型选择表格式(Tabular),设置频率与振幅的关系(当Time/Frequency=0,Amplitude=0;当Time/Frequency=1,Amplitude=1)。

2 不同参数下的结果分析

图3则是表达了分别在未压缩、最大压缩、片剂顶出3个阶段的Mises等效应力分布云图,我们可以看到,在最大压缩量时,冲模附近的应力相对较大;而在片剂顶出时,则是在中轴底部应力较大。

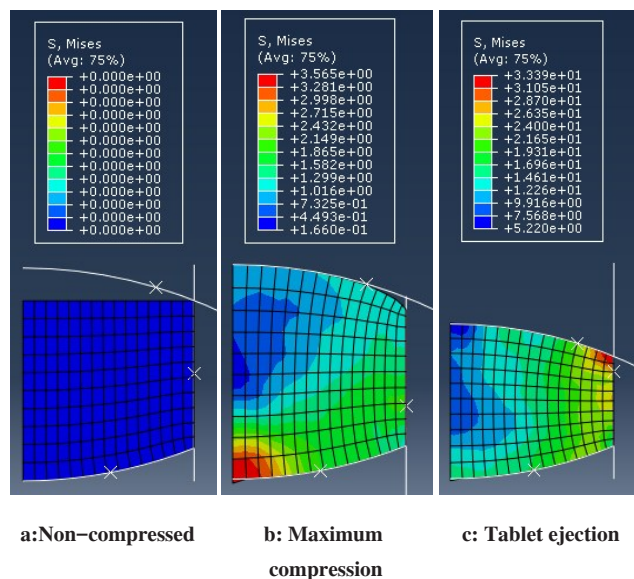


图3 Mises等效应力分布云图($\mu = 0.2$)
Fig.3 Mises equivalent stress distribution nephogram ($\mu = 0.2$)

图4表达了片剂在未压缩、最大压缩、片剂顶出3个阶段的剪切应力分布云图,由图中可以看出,在最大压缩阶段时,剪切应力分布较为均匀,只有中模与中轴附近个别区域应力较大;而在片剂顶出时,剪切应力分布较不均匀,尤其中间部分差异较大。

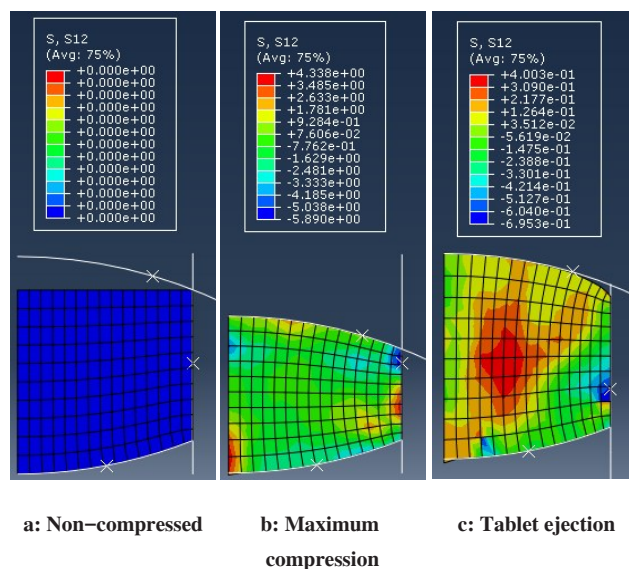


图4 剪切应力分布云图($\mu = 0.2$)
Fig.4 Shear stress distribution nephogram ($\mu = 0.2$)

图5表达了片剂在未压缩、最大压缩、片剂顶出3个阶段的密度分布云图,由图中我们可以很明显地看到,在最大压缩量时,密度分布较为均匀;但在片剂顶出阶段时,由于受到下冲向上顶出片剂的力,所以在接近下冲的区域,密度变大。

图6显示了在不同摩擦系数下,Mises等效应力

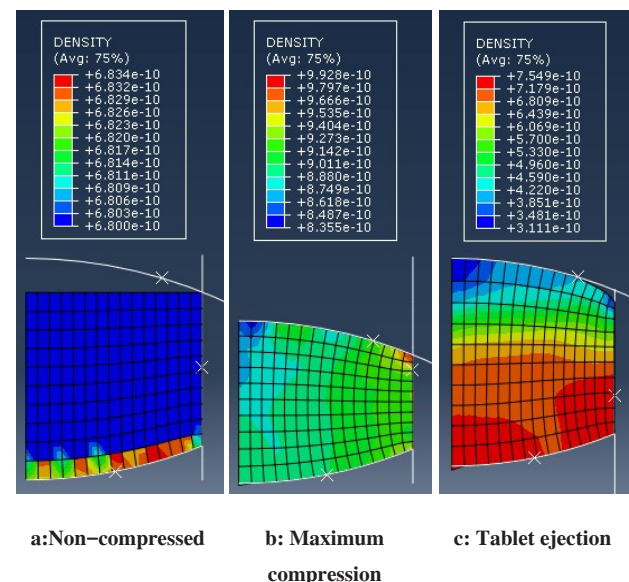


图5 密度分布云图($\mu = 0.2$)
Fig.5 Density profile nephogram ($\mu = 0.2$)

的分布云图,可以直观得到摩擦系数小且应力集中范围小,分布较为均匀;而图中摩擦系数最大的应力集中出现范围较大且各区域应力分布不均匀,较容易产生坏片。

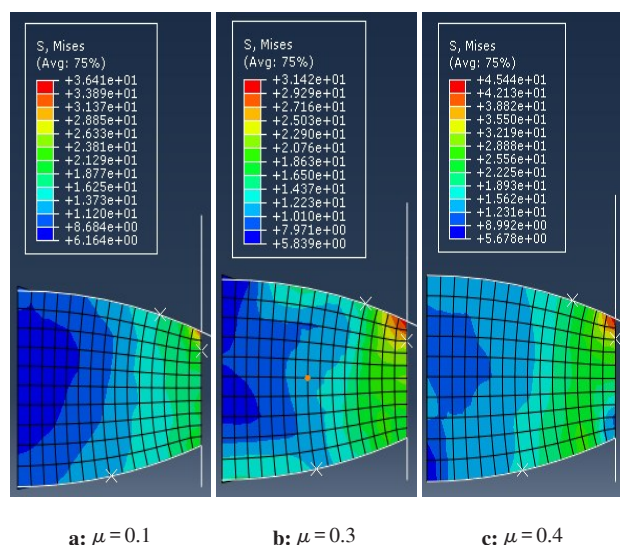


图6 在不同摩擦系数下Mises等效应力的分布云图

Fig.6 Mises equivalent stress distribution nephogram under different friction coefficients

图7显示了3个最大压缩量下的剪切应力数值和分布云图的比较:可以看到无论摩擦系数的调整,剪切应力集中部分依旧是在中模与粉体附近;而摩擦系数增大时,剪切应力也相应增大。

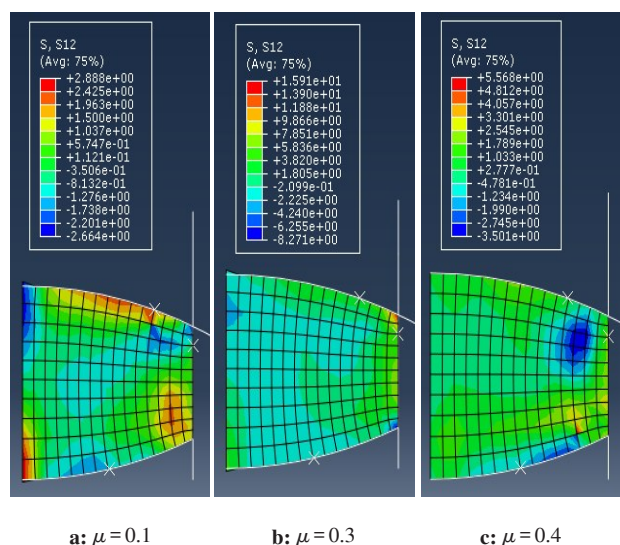


图7 在不同摩擦系数下剪切应力的分布云图

Fig.7 Shear stress distribution nephogram under different friction coefficients

图8为在最大压缩量下不同摩擦系数的密度分

布图,从图中可以看出,片剂的上方边沿出现密度很集中的区域,这是由于设备压缩过程中粉体与冲模壁之间的摩擦造成粉末的流动性变差,从而出现粉末堆积、密度变大。可以明显看出,摩擦系数越大,密度分布的差值也越来越大。

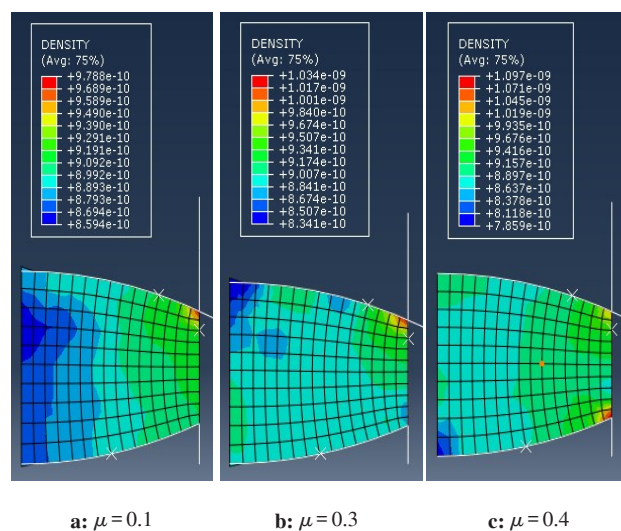


图8 在不同摩擦系数下密度的分布云图

Fig.8 Density distribution nephogram under different friction coefficients

我们可以得出如下结论,粉体在被压缩直到解压的过程,Mises等效应力由开始主要集中于模型边缘,尤其是靠近中模的区域,在被顶出阶段,则转变成靠近下冲的区域应力最大化。而粉体内部的剪切应力呈现正负数值,说明剪切应力的方向存在相反的情况。密度的主要分布还是以上下冲以及中模区域最为集中且较大。粉体与中模之间的摩擦系数越大,分布在上下冲和中模的应力应变就越大,密度稍微变小。由此可以得出,较为适当的摩擦系数才能够制得工艺合格的片剂,在大摩擦系数下制得的片剂则容易产生坏片、裂片、破碎等相关问题。

3 讨论

经过上述有限元模拟以及实际操作的具体分析,得到如下结论:(1)本文通过运用有限元软件ABAQUS,采用修正Drucker-Prager的本构模型,可以准确地模拟乳糖的片剂压缩过程,通过数值模拟得到的性能参数将为片剂成型工艺的改善和优化提供理论依据,同时也可以为设备的设计改进提供指导;(2)随着片剂粉末直接压缩方式的推广,对于药物粉末的压缩过程还需要继续加深研究。虽然本文使用了有限元分析的方法获得了乳糖粉体压缩有关

的参数或函数关系,但并不能准确定量描述药物粉末的物理性质与药物粉末的压缩性能之间的关系,还有辅料在整个片剂成型过程中起到的关键作用。在实践过程中,理论往往会与实际得出相反的结论。所以通过数学建模,找到能够定量描述片剂压缩过程与各种影响因素之间的函数关系,开发分析预测和仿真系统,是解决处方设计、产品研发以及生产中可能存在的实际问题的重要研究方向;(3)在压片过程中,粉料在冲模中主要发生填充、弹性变形、塑性变形、粒子破碎、粒子键合和减压过程的弹性恢复,这几种现象基本上依次发生或者同时发生,其中对片剂性质影响最大的就是粉体的变形过程。通过采用修正Drucker-Prager模型,能够很好地研究粉体的压缩性质,预测压片过程中可能会出现各种问题,甚至可以通过修改相关的参数条件,模拟在实际条件下无法做到的片剂压缩情况,进而充分论证我们片剂压缩过程的种种情况,及时改进处方,使得压片过程能够更加顺畅。但是由于压缩过程相当复杂,理论验证也只是依据于我们现有的情况条件,并加上一些我们自己推理出来的条件在软件上面模拟,并不能够绝对地模拟出现实条件下的具体情况;(4)然而本文研究方法只是针对小物料粉体的模拟研究,在大生产中仪器所用物料的量都是比较大量,因而需要进一步研究实验大规模生产过程中所用的物料之间压缩性的关系。同时也有必要进一步研究粉体分子结构和机械性质之间的关系,从微观和宏观角度同时描述,这样才能更全面深入了解粉体的压缩性质。

【参考文献】

- [1] SCHNEIDER L C, COCKS A C, APOSTOLOPOULOS A. Ceramic comparison of filling behaviour of metallic, ceramic, hardmetal and magnetic powders[J]. Powder Metall, 2005, 48(1): 77-84.
- [2] FREEMAN R E, COOKE J R, SCHNEIDER L C. Volumetric dosing efficiency in relation to the bulk, flow and shear properties of powders [A]. UK: PARTEC Congress, 2007.
- [3] KACHRIMANIS K, PETRIDES M, MALAMATARIS S. Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices relevant to minitabling[J]. Int J Pharm, 2005, 303(1-2): 72-80.
- [4] 冯玉梅,修玉梅. 粉针制剂贴瓶签糊糊熬制工艺的探讨[J]. 黑龙江医药, 2004, 17(3): 224-225.
FENG Y M, XIU Y M. Discussion of decocting process of paste for label on vials for injection[J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2004, 17(3): 224-225.
- [5] SINKA I C, CUNNINGHAM J C, ZAVALIANGOS A. The effect of wall friction in the compaction of pharmaceutical tablets with curved faces: a validation study of the Drucker-Prager Cap model [J]. Powder Technol, 2003, 133(1-3): 33-43.
- [6] 李丹,丁成. 关于制粒和压片的工艺参数对片剂质量影响的研究分析[J]. 黑龙江科技信息, 2011(20): 17.
LI D, DING C. A study on the influence of processing parameters on the quality of tablets [J]. Heilongjiang Science and Technology Information, 2011(20): 17.
- [7] 刘金成,郑重,杨光石. 片剂生产过程中常见问题和处理方法[J]. 科技创新导报, 2007(22): 40.
LIU J C, ZHENG Z, YANG G S. Common problems and treatment methods in tablet production[J]. Science and Technology Consulting Herald, 2007(22): 40.
- [8] 刘茂军. 中药片剂压片过程中应注意的问题及解决方法[J]. 继续医学教育, 2007, 21(33): 92-94.
LIU M J. Problems and solutions in tablet pressing process of traditional Chinese medicine [J]. Continuing Medical Education, 2007, 21(33): 92-94.
- [9] 张广义,时学艳. 固体制剂在生产过程中存在若干问题的解决措施 [J]. 中国科技投资, 2013(A36): 185.
ZHANG G Y, SHI X Y. Solutions to the problems in the production of solid preparations[J]. China Venture Capital, 2013(A36): 185.
- [10] 李春杰,李振艳,崔咏艳,等. 改善溶出度评价方法,提高固体药物制剂水平[J]. 健康必读, 2013, 12(3): 134.
LI C J, LI Z Y, CUI Y Y, et al. Dissolution *in vitro* and bioavailability *in vivo* [J]. Health Required, 2013, 12(3): 134.
- [11] 任晓文,王维,丁一,等. 预混辅料直接压片的性质考察[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 107-110.
REN X W, WANG W, DING Y, et al. Property of direct compression on co-processed excipients [J]. Drugs & Clinic, 2012, 27(2): 107-110.
- [12] 侣国宁,陈岚,施昊樞,等. 基于修正Drucker-Prager Cap模型的片剂粉末压缩有限元分析[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(1): 88-94.
SI G N, CHEN L, SHI H Y, et al. Finite element analysis of pharmaceutical powder compaction with modified drucker-pragercap model [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2013, 44 (1): 88-94.
- [13] 周蕊,张连洪,何柏岩,等. 基于修正Drucker-Prager Cap模型的金属粉末压坯残余应力数值分析[J]. 中国有色金属学报(英文版), 2013, 23(8): 172-180.
ZHOU R, ZHANG L H, HE B Y, et al. Numerical simulation of residual stress field in green power metallurgy compacts by modified Drucker-Prager Cap model [J]. Transactions of Nonferrous Metals Society of China (English Edition), 2013, 23(8): 172-180.
- [14] SINHA T, BHARADWA J R, CURTIS J S, et al. Finite element analysis of pharmaceutical tablet compaction using a density dependent material plasticity model [J]. Powder Technol, 2010, 202(1-3): 46-54.
- [15] SINKA I C, CUNNINGHAM J C, ZAVALIANGOS A. Analysis of tablet compaction. II. Finite element analysis of density distributions in convex tablets [J]. J Pharm Sci, 2004, 93(8): 2040-2053.
- [16] WU C Y, RUDDY O M, BENTHAM A C, et al. Modelling the mechanical behaviour of pharmaceutical powders during compaction [J]. Powder Technol, 2005, 152(1-3): 107-117.

(编辑:陈丽霞)