

УДК 615.45

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.67.66.012>

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА СМЕШИВАНИЯ ПОРОШКОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ДИСКРЕТНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

В.Б. Маркеев, младший научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2930-9397>, eLIBRARY Author ID: 1123769

markeev_vb@academpharm.ru

Е.В. Блынская, доктор фарм. наук, зав. лабораторией технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», доцент Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>, eLIBRARY Author ID: 668905

blynskaya_ev@academpharm.ru

В.П. Виноградов, младший научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», аспирант кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-6407>, eLIBRARY Author ID: 1127705

vinogradov_vp@academpharm.ru

С.В. Тишков, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>, eLIBRARY Author ID: 899148

tishkov_sv@academpharm.ru

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3506-9051>, eLIBRARY Author ID: 625715

alekseev_kv@academpharm.ru

В.Л. Дорофеев, доктор фарм. наук, профессор, исполняющий обязанности генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>, eLIBRARY Author ID: 529740

dorofeev_vl@academpharm.ru

В современных исследованиях процесса смешивания используются математические модели на основе метода дискретных элементов. Решение задачи взаимодействия лопасти или барабана для эффективного при контакте частиц друг с другом и рабочи-

ми частями барабана аналитически описано в середине XX века. Основываясь на теории Герца для отношения нормального контактного усилия и смещения, Миндлином и Дересевичем разработано уравнение, математически моделирующее процесс смешивания. Вычислительные возможности современных процессоров позволили численно решать задачу смешивания частиц и прогнозировать их расслоение в зависимости от размера и плотности. В статье представлен анализ современных исследований по применимости уравнения Герца – Миндлина – Дересевича в качестве прогностической модели смешивания при производстве таблеток.

Ключевые слова: модель Герца – Миндлина – Дересевича, смешивание, таблетка, математическое моделирование, расслоение

Неэффективность смешивания фармацевтических порошков является одной из проблем при производстве лекарственных препаратов. Она влечет за собой неоднородность дозирования активных фармацевтических субстанций (АФС) и несоответствие таблеток технологическим характеристикам, заявленным в нормативных документах. Процесс смешивания относится к одному из начальных этапов в технологической цепочке. По этой причине любые проблемы, возникающие при смешивании, увеличивают экономические издержки при производстве. К источникам проблем во время данного технологического процесса относят аэрацию компонентов, налипание на поверхности оборудования, колебания влажности, истирание оборудования, перегрев материала. Сложность масштабирования при проведении технологического трансфера и последующие энергозатраты во время подбора оптимальных параметров для смешивания сделали перспективными исследования по разработке и внедрению математических моделей, способных оптимизировать этот процесс.

РАССЛОЕНИЕ В ПРОЦЕССЕ СМЕШИВАНИЯ

Порошковая смесь в процессе смешивания может вести себя как твердое тело, течь, как жидкость, или находиться во взвешенном состоянии (во время сушки и смешивания в псевдооживленном слое) [1]. Как правило, помимо АФС и наполнителя, таблеточная масса содержит антифрикционные вещества и дезинтегранты, которые, в свою очередь, подвержены явлению расслоения по размеру частиц и плотности (иногда используются термины «разделение частиц» и «сегрегация»). Это происходит из-за различий гранулометрического состава и насыпной плотности ингредиентов.

Основная причина расслоения – различие в размере смешиваемых компонентов, однако в случае псевдооживления или присутствия жидкости в порах частиц и гранул разница в плотности может быть доминирующим фактором [2]. С технической точки зрения определяющее влияние на поведение порошка и весь процесс смешивания оказывают конструкция и рабочие параметры смесителя.

В целом порошковые смесители подразделяются на два класса: с вращающимся корпусом (барабанные) и тип со стационарным положением корпуса. В первом случае вещество смешивается за счет вращения корпуса, который может принимать различные формы, такие как цилиндрический барабан, барабан наклонный (типа «пьяная бочка»), двухконусный и V-образный смеситель [3]. Смешивание происходит преимущественно за счет механизмов диффузии и сдвига. Во втором классе смесителей корпус остается неподвижным, в то время как материал перемещается с помощью движущихся лопастей, например, в коническом шнековом смесителе, горизонтальном смесителе с механическим псевдооживлением и вибрационном смесителе [4]. Здесь преобладают конвекция и сдвиг, вызванные действием лопастей.

Таким образом, разнообразие происходящих во время процесса смешивания физиче-

ских процессов, а также зависимость от конструкции и принципа действия порошкового смесителя делает проблематичным использование математических моделей, описывающих процесс с помощью уравнений первого порядка. В связи с этим в настоящее время разработаны модели, использующие дифференциальные уравнения второго порядка, которые могут быть решены методом конечных элементов.

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТОДОМ ДИСКРЕТНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ (DEM)

Первые математические модели, описывающие процесс смешивания гранул, относятся к 50–70-м годам прошлого столетия [5–7]. В начале 2000-х наиболее передовыми являлись модели описания континуума, модели, основанные на кинетической теории, модели Монте-Карло и клеточных автоматов [8–11]. Однако с увеличением вычислительных возможностей и появлением нового программного обеспечения стало возможным применение сложных механистических моделей, описывающих движение каждой отдельно взятой частицы [12]. Один из вариантов метода конечных элементов, получивший название дискретный, в настоящее время применяется в достаточно большом количестве программ, которые позволяют вычислять траекторию движения каждой отдельно взятой частицы.

Метод дискретных элементов (DEM) – это численный метод, используемый для моделирования движения частиц, взаимодействующих друг с другом посредством столкновения [13]. Первоначально DEM использован Кандэллом и Стрэком для исследования двумерных задач при смешивании гранул [14]. Позже он применен к имитационным моделям смешивания гранул [15–17], работы шаровой мельницы [18] и заполнения бункера [19]. Фактически DEM моделирует динамику каждой

частицы индивидуально и численно интегрирует их ускорения, которые зависят от суммы всех сил, включая силы контакта и силы тяжести [20,21]. Положение частиц отслеживается и их взаимодействие оценивается на каждом временном шаге. Затем вычисляются все силы, действующие на каждую частицу, и для определения ускорений применяется второй закон Ньютона. После этого ускорения интегрируются по времени, чтобы найти скорость и положение каждой частицы в новом состоянии. Этот процесс повторяется до конца моделирования [14]. Силы, действующие на частицу, складываются из контактной силы f_c и гравитационной F_G . Контактную силу, в свою очередь, можно разделить на нормальную (\vec{F}^n) и касательную (\vec{F}^t) составляющую:

$$\vec{f}_c = \vec{F}^n + \vec{F}^t \quad (1)$$

Для моделирования этих двух сил Герц разработал несколько нелинейных моделей упругого контакта, например Герца – Миндлина – Дересевича. Все эти модели расширили оригинальный подход Герца, ограничив упругие контакты между частицами [22].

МОДЕЛЬ ГЕРЦА – МИНДЛИНА – ДЕРЕСЕВИЧА

В основе модели Герца – Миндлина – Дересевича лежит динамический контакт двух сферических частиц (i и j) с радиусами R_i и R_j из разных материалов. С целью учета упругой деформации введены теория Герца для описания нормального контакта и модель Миндлина – Дересевича для тангенциального контакта между частицами [22]. Кроме того, в качестве диссипативных механизмов введены вязкая амортизация по нормали (демпфирование) и трение в тангенциальном направлении (по касательной). Реологическая схема этой модели показана на рис. 1.

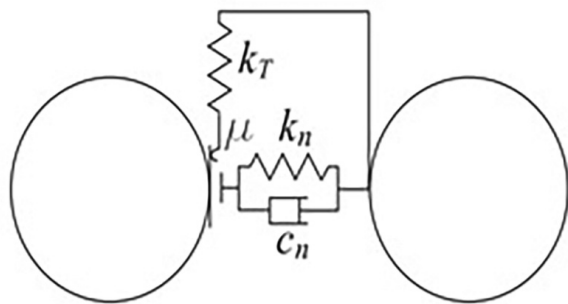


РИС. 1. Реологическая схема контактной модели [22]: μ – коэффициент трения, k_T – касательная составляющая жесткости пружины, k_n – нормальная составляющая жесткости пружины, c_n – нормальная составляющая гашения за счет вязкого трения, осуществляемая с помощью демпфера

Нормальная составляющая контактного усилия F^n – это сумма упругой силы в пружине F_e^n и компонент F_d^n , характеризующий затухание при столкновении (т. е. F_d^n – это амортизационная сила).

$$F^n = F_e^n + F_d^n \quad (2)$$

Упругая часть нормальной контактной силы F_e^n оценивается в соответствии с нелинейным уравнением Герца.

$$F_e^n = -\frac{4}{3} E^* \sqrt{R^*} |h|^{\frac{3}{2}} \quad (3)$$

$$\frac{1}{E^*} = \frac{1-v_i^2}{E_i} + \frac{1-v_j^2}{E_j} \quad (4)$$

$$\frac{1}{R^*} = \frac{1}{R_i} + \frac{1}{R_j} \quad (5)$$

$$h = d_{ij} - R_i - R_j \quad (6)$$

где E^* – эффективный модуль упругости, определяемый через модули Юнга (E_i и E_j), ν_i и ν_j – коэффициенты Пуассона контактирующих частиц i и j , R^* – эффективный радиус, определяемый через радиус R_i и R_j , h – показатель наложения частиц, d_{ij} – расстояние между центрами частиц.

Поскольку сцепления с точки зрения физики недопустимы, значение h должно быть меньше или равно 0, в противном случае:

$$F_e^n = F^n = 0 \quad (7)$$

Предполагается, что амортизационная сила F_d^n является линейной функцией нормальной относительной скорости частиц v_m :

$$F_d^n = -c_n v_m \quad (8)$$

где c_n – нормальное гашение за счет вязкого трения, выраженное в виде коэффициента амортизации. Значение c_n может быть принято как доля ξ критического коэффициента затухания C_{cr} для системы из двух твердых тел с массами m_i и m_j , соединенных пружиной жесткостью k_n :

$$c_n = \xi C_{cr} \quad (9)$$

Коэффициент критического затухания может быть рассчитан как:

$$C_{cr} = 2 \sqrt{\frac{m_i m_j k_n}{m_i + m_j}} \quad (10)$$

Далее представлен результат одного из вариантов приближенного решения для нормальной составляющей коэффициента жесткости частиц вспомогательных веществ, АФС и гранул, полученных в псевдооживленном слое:

$$k_n = \sqrt[3]{6R^*(E^*)^2 |F_e^n|} \quad (11)$$

Уравнение (11) можно выразить через модуль жесткости с помощью подстановки контактной силы F_e^n из уравнения (3):

$$k_n = 8G^* \sqrt{R^* |h|} \quad (12)$$

где G^* – модуль жесткости.

Уравнение (12) вместе с приближенным решением для нормальной и тангенциальной составляющих амортизирующей силы (F_d^n и F_d^t), нормальной и тангенциальной составляющих контактной силы (F^n и F^t) определяются как [23]:

$$\bar{F}^n = \frac{4}{3} \left(\frac{2G_i G_j}{G_2(1-\nu_i) + G_1(1-\nu_j)} \right) \sqrt{\frac{R_i + R_j}{R_i R_j}} (\xi \sqrt{\xi}) \quad (13)$$

$$\bar{F}_d^t = -\frac{\sqrt{\frac{10}{3}} \bar{v}_m \ln e}{\sqrt{\ln^2 e + \pi^2}} \sqrt{\frac{k_T(m_i + m_j)}{m_i m_j}} \quad (14)$$

$$\bar{F}_d^n = -\frac{\sqrt{\frac{10}{3}} \bar{v}_m \ln e}{\sqrt{\ln^2 e + \pi^2}} \sqrt{\frac{k_n(m_i + m_j)}{m_i m_j}} \quad (15)$$

$$\bar{F}^t = -k_T \bar{\delta}_t \quad (16)$$

где e – коэффициент восстановления, $\bar{\delta}_t$ – тангенциальное смещение.

Используя уравнение Герца – Миндлина – Дересевича, стало возможным моделировать с помощью метода дискретных элементов процесс смешивания вспомогательных веществ и АФС в смесителях разного типа. Однако в последнее время выросло количество моделей, учитывающих сопротивление качению (μ_c) и скручиванию (μ_{tw}) во время контакта между частицами, что позволило оценить влияние формы частиц АФС, гранул и ВВ, которые, как правило, сильно отличаются от идеальной геометрической.

МОДЕЛИ, УЧИТЫВАЮЩИЕ СОПРОТИВЛЕНИЯ КАЧЕНИЮ И СКРУЧИВАНИЮ

Трением качения называют локальное сопротивление, возникающее при качении одного тела по отношению к другому, которое обусловлено деформациями этих тел в зоне их контакта (рис. 2). Кручение – это вид

деформации, при котором в поперечном сечении возникает крутящий момент.

Свободное качение определяется как движение в отсутствие результирующей тангенциальной силы. Сопротивление качению проявляется в виде момента M_r , возникающего из-за асимметрии распределения контактного давления (рис. 2).

Появляющееся по этой причине трение качения имеет особое значение при моделировании DEM, когда используются сферические частицы правильной формы.

При смешивании на сопротивление качению также могут оказывать влияние другие факторы, включающие:

а) Микропроскальзывание и трение

Микропроскальзывание и трение на контактной поверхности возникают на границе раздела, когда тела качения имеют разные упругие константы и коэффициенты трения скольжения μ_s [25].

б) Пластическая деформация

Этот фактор является основным источником рассеивания энергии во время контакта частиц при качении. Здесь энергия обычно рассеивается не на границе раздела, а внутри твердого тела – в месте максимального напряжения сдвига, вызванного контактом.

в) Поверхностная адгезия

Когда присутствует сцепление между частицами в межфазном контакте, энергия рассеивается при разрыве адгезионной связи в точке разделения во время движения качения. Этот механизм наиболее важен при контактах

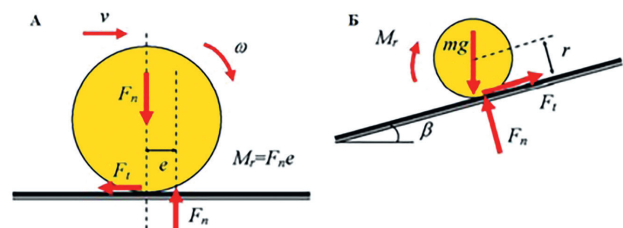


РИС. 2. Сопротивление качению и угол сопротивления качению: А) механизм сопротивления качению; Б) угол сопротивления качению [24]

между (суб) микронными частицами, так как для них характерно образование адгезивных агрегатов [26].

г) Эффект формы

Сопротивление качению может также возникать из-за влияния несферичности частиц. Это имеет особое значение при моделировании DEM, так как при вычислениях предполагается, что частицы АФС и ВВ имеют правильную сферическую форму. Помимо влияния на сопротивление качению, данный фактор оказывает сильное влияние на площадь контакта частиц.

Существуют модели, учитывающие это обстоятельство путем ввода в локальную систему координат углов Эйлера и суперквадратического уравнения [25].

Так как моделирование идет только в точках контакта или вокруг них, вклад сопротивления воздуха в сопротивление качению не учитывается.

По причине достаточно большого количества факторов, влияющих на сопротивление качению и скручиванию, математические модели изначально разделены на 4 категории:

- а) модели с постоянным крутящим моментом;
- б) вязкие модели;
- в) модели с упругой пластичной пружиной;
- г) модели, не зависящие от контакта.

На данный момент модели категории А и В являются наиболее применимыми для моделирования DEM процесса смешивания фармацевтических порошков, как достоверно оценивающие поведение вспомогательных веществ, АФС и гранул.

В моделях категории А к частице прикладывают постоянный крутящий момент для определения величины трения качения. Направление крутящего момента в данном случае всегда направлено против относительного вращения между двумя контактными элементами. При двумерном рассмотрении крутящий момент между двумя контактирующими частицами i и j может быть выражен как:

$$M_r = \frac{\omega_{rel}}{|\omega_{rel}|} \mu_r R_r F^n \quad (17)$$

$$\omega_{rel} = \omega_i - \omega_j \quad (18)$$

где ω_i и ω_j – угловые скорости частиц i и j соответственно, ω_{rel} – относительная угловая скорость между ними, $|\omega_{rel}|$ – абсолютное значение ω_{rel} , μ_r – коэффициент сопротивления качению, согласно рис. 2. определяемый как:

$$\mu_r = \tan(\beta) \quad (19)$$

Для моделей типа В сопротивление качению определяется поэтапно следующим образом.

Суммарный момент сопротивления качению M_r состоит из момента пружины M_r^k и момента вязкого гашения M_r^d :

$$M_r = M_r^k + M_r^d \quad (20)$$

Крутящий момент пружины в момент времени $t+\Delta t$ определяется как:

$$M_{r,t+\Delta t}^k = \begin{cases} M_{r,t}^k - k_r \omega_{rel} \Delta t, & \text{если } |M_{r,t}^k - k_r \omega_{rel} \Delta t| < \mu_r R_r |F^n| \\ \mu_r R_r |F^n| \frac{M_{r,t}^k - k_r \omega_{rel} \Delta t}{|M_{r,t}^k - k_r \omega_{rel} \Delta t|} & \\ \text{при иных условиях} & \end{cases} \quad (21)$$

где k_r – параметр, известный как жесткость при качении, характеризующий податливость.

Момент вязкого гашения, применяемый A_i J. с соавторами [24], имеет вид:

$$M_{r,t+\Delta t}^d = \begin{cases} -C_r \omega_{rel}, & \text{при условии} \\ \text{что } M_{r,t+\Delta t}^d < \mu_r R_r |F^n| & \\ 0 & \text{при иных условиях} \end{cases} \quad (22)$$

где скорость демпфирования C_r определяется как доля критического демпфирования; R_r – эквивалент момента инерции.

Конечное сопротивление качению модели В определяется суммой этих двух составляющих. В динамической ситуации модели А (без гашения) и В должны сходиться к одному и тому же поведению. В статической ситуации A_i J. с соавторами показали, что модель В лучше описывает смешивание [24]. На рис. 3 представлена зависимость момента сопротивления качению для моделей типов А и В (только упругий компонент) от крутящего момента (θ_r) при ситуации, когда одиночная частица АФС, ВВ или гранула катится по плоской поверхности. Частица прокатывается на фиксированное угловое расстояние, прежде чем остановиться и начать двигаться в противоположном направлении.

Цзян и др. представили новую модель контакта DEM, включающую моменты качения и скручивания [26]. Она включает в себя два дополнительных параметра по сравнению с обычными моделями линейных пружинно-вязких затухающих контактов. В уравнение введен параметр формы (γ), который позволяет учесть зависимость между площадью контакта и размером частиц и, таким образом, численно объясняет неправильную

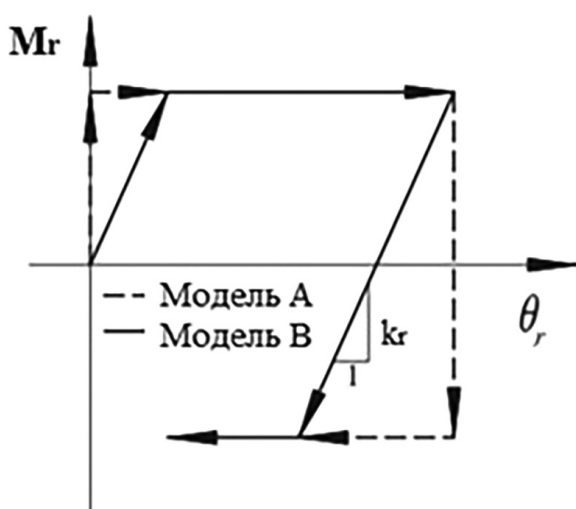


РИС. 3. Моменты сопротивления качению для моделей типов А и В (только упругий компонент) при прокатке частицы АФС, ВВ или гранулы по поверхности [27]

форму частиц. Параметр дробления (ξ_c) дает локальное контактное сопротивление дроблению.

Коэффициенты сопротивления качению и скручиванию в модели не выводились в аналитическом виде, вместо этого использовались числовые константы. На рис. 4 представлены передаваемые силы и крутящий момент при контакте в локальной декартовой системе координат, где ось Oz является нормальным направлением контакта, а плоскость $x-y$ прикреплена к тангенциальной плоскости. Обозначим через F_n , F_{sx} (F_{sy}), M_{rx} (M_{ry}) и M_t нормальную силу, обусловленную сжатием, тангенциальную силу, вызванную относительным смещением в тангенциальной плоскости, момент, возникающий при сопротивлении качению, и крутящий момент, имеющий место по причине сопротивления скручиванию, соответственно.

Результирующая сила F_{sx} и F_{sy} обозначается F_s , а результирующий момент M_{rx} и M_{ry} обозначается M_r .

На рис. 5 (А) представлена физическая модель в нормальном направлении, которая включает в себя линейную пружину, демпфер и сепаратор.

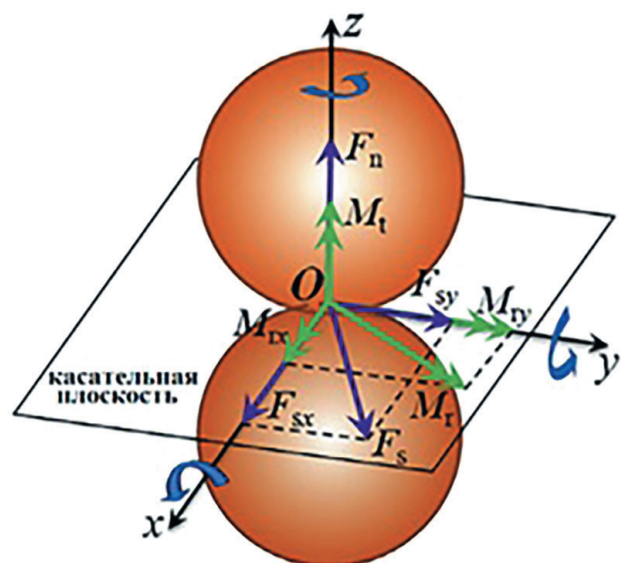


РИС. 4. Силы и крутящие моменты при взаимодействии частиц ВВ и АФС в декартовой системе координат [26]

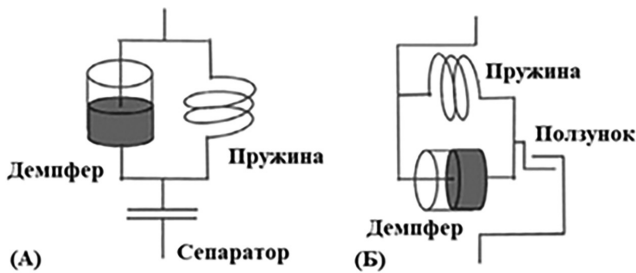


РИС. 5. Физические модели взаимодействия двух частиц в нормальном (А) и тангенциальном (Б) направлениях [26]

По причине ввода функции времени $F=F(t)$ для моделей, учитывающих сопротивление качению и скручиванию, индексы составляющих силы для удобства были переобозначены, а именно: $F^n \rightarrow F_n, F^t \rightarrow F_s$.

Нормальная составляющая силы контакта F_n и силы демпфирования F_n^v рассчитываются как:

$$F_n = k_n u_n \quad (23)$$

$$F_n^v = -c_n \dot{u}_n \quad (24)$$

где k_n – нормальная жесткость пружины, c_n – коэффициент нормального вязкого демпфирования, а u_n – относительная скорость сближения.

На рис. 5 (Б) представлена физическая модель в тангенциальном направлении, которая включает в себя линейную пружину, вязкий демпфер и ползунок. Обменная касательная контактная сила F_s и сила демпфирования F_s^v рассчитываются как:

$$F_s \leftarrow F_s + K_s \Delta u_s \quad (25)$$

$$F_s^v = -c_s \dot{u}_s \quad (26)$$

Нормальная и угловая составляющая силы в итоге выражаются как:

$$F_n = k_n u_n n - c_n v_n \quad (27)$$

$$F_s^t = F_s^{t-\Delta t} + k_n v_s \Delta t - c_s v_s \quad (28)$$

Гашение (демпфирование) качения и скручивания:

$$k_r = 0,25 k_n \left[\gamma \frac{2R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right]^2 \quad (29)$$

$$k_{tw} = 0,5 k_s \left[\gamma \frac{2R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right]^2 \quad (30)$$

Крутящие моменты при прокатке и скручивании:

$$M_r^t = M_r |_{t-\Delta t} + k_r v_r \Delta t - c_r \omega_r \quad (31)$$

$$M_{tw}^t = M_{tw} |_{t-\Delta t} + k_{tw} v_{tw} \Delta t - c_{tw} \omega_{tw} \quad (32)$$

Донг и др. провели моделирование с использованием модели линейного пружинного контакта, в ходе которого они применяли крутящий момент сопротивления качению с чисто пружинным компонентом, но не применяли крутящий момент сопротивления скручиванию [27]. Вязкое гашение не использовалось ни на уровне контактного момента, ни на уровне момента сопротивления.

Нормальные и касательные силы в модели Донга и др. представлены как:

$$F_n = k_n u_n \quad (33)$$

$$F_{s|t-\Delta t} + k_s \Delta u_s \quad (34)$$

Жесткость пружин качения и скручивания:

$$k_r = k_s \left[\frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right]^2 \quad (35)$$

Крутящие моменты при прокатке и скручивании:

$$\Delta M_r = k_r \Delta \theta_{rel} \quad (36)$$

МОДЕЛЬ ЛИНЕЙНОГО ВЯЗКОУПРУГОГО КОНТАКТА

В модели линейного вязкоупругого контакта (ЛВК) применялась нормальная и тангенциальная результирующая коэффициента вязкого гашения ($c_n; c_s$), значения которых учитывались коэффициентами пропорциональности ($\beta_{ni}; \beta_{ti}$ где $i = 1;2$) [28].

В расчетах использовались критические значения вязкого гашения ($c_{n,crit}; c_{s,crit}$), массы соударяющихся частиц ($m_1; m_2$), а также нормальная и тангенциальная жесткости пружины (k_n, k_t), возникающие в точке контакта [29]:

$$c_n = c_{n,crit} \frac{\beta_{n1} + \beta_{n2}}{2} = 2 \sqrt{k_n \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \frac{\beta_{n1} + \beta_{n2}}{2}} \quad (37)$$

$$c_s = c_{s,crit} \frac{\beta_{s1} + \beta_{s2}}{2} = 2 \sqrt{k_t \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \frac{\beta_{s1} + \beta_{s2}}{2}} \quad (38)$$

В разработанной модели контакта ЛВК учитывается вязкое гашение между стенкой и частицами (рис. 6) [30].

Когда частица сталкивается с элементом конструктивной стенки, из-за разницы в плотности и массе на барабан со стороны частицы оказывается пренебрежимо малое воздействие, в результате чего массой стенки в уравнениях (37, 38) можно пренебречь ($m_2 = 0$ кг). В итоге вместо уравнений (37) и (38) используются следующие уравнения:

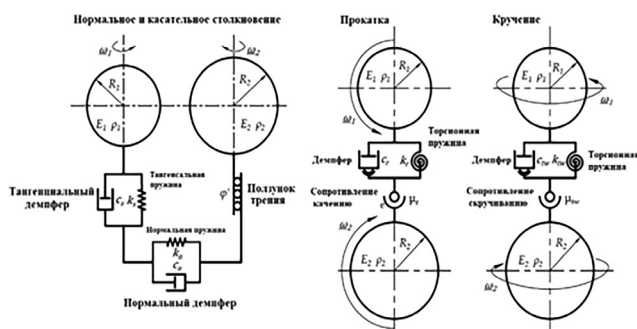


РИС. 6. Схема контактной модели ЛВК [30]

$$c_n = 2 \sqrt{k_n m_1} \frac{\beta_{n1} + \beta_{n2}}{2} \quad (39)$$

$$c_s = 2 \sqrt{k_t m_1} \frac{\beta_{s1} + \beta_{s2}}{2} \quad (40)$$

Суммарный вектор силы во время столкновения:

$$\vec{F} = F_n + F_s^{elas} + F_s^{visc} \quad (41)$$

где F_n – нормальная составляющая силы, F_s^{elas} – касательная составляющая упругой силы, F_s^{visc} – касательная составляющая силы гашения (демпфирования).

Крутящие моменты прокатки и скручивания, которые могут численно учитывать форму частиц, также состоят из упругих и вязких компонентов:

$$M_r^{elas} = M_r|_{t-\Delta t} - k_r \omega_r \Delta t \quad (42)$$

$$M_{tw}^{elas} = M_{tw}|_{t-\Delta t} - k_{tw} \omega_{tw} \Delta t \quad (43)$$

$$M_s^{visc} = -c_s \omega_r \quad (44)$$

$$M_{tw}^{visc} = -c_{tw} \omega_{tw} \quad (45)$$

Модель подходит для дискретного элементного моделирования процесса смешивания фармацевтических порошков, гранул и таблеток, а также других сыпучих материалов, в которых необходимо учитывать влияние формы и деформации [30].

Для численной оценки эффективности смешивания фармацевтических порошков используются индексы смешивания. В большинстве современных работ применяется индекс Лейси, однако общее количество индексов смешивания достаточно велико. Для оценки эффективности смешивания для данной математической модели используют индекс Лейси (LI) [15]:

$$LI = \frac{VAR_0 - VAR}{VAR_0 - VAR_R} \quad (46)$$

где VAR – степень дисперсии смеси, VAR_0 – отклонение в полностью изолированной системе, VAR_R – отклонение в идеально смешанной системе.

$$VAR = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \left(\frac{n_i}{N_i} - P \right)^2 \quad (47)$$

$$VAR_0 = P(1 - P) \quad (48)$$

$$VAR_r = P(1 - P)/N \quad (49)$$

где P – общая доля частиц одного типа в системе, k – общее количество ячеек, n_i – количество частиц одного типа в ячейке i , N_i – общее количество частиц в i -й ячейке, N – средний размер выборки, а именно среднее количество частиц в ячейках.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА СМЕШИВАНИЯ С УЧЕТОМ ФОРМЫ ЧАСТИЦ

При рассмотрении посредством микроскопии, как правило, форма частиц АФС и ВВ оказывается неидеально круглой, поэтому математические модели не всегда адекватно описывают их поведение при столкновении. Новые разрабатываемые АФС, параметры частиц которых могут сильно варьироваться, также подвержены влиянию формы на эффективность смешивания. Рассмотренные выше модели не в полной мере учитывают это обстоятельство, так как частицы, имеющие одинаковый объем, в случае несферичности обладают разной площадью контакта, что можно принять во внимание с помощью изменения системы координат.

Таким образом, в дополнение к описанным выше моделям следует рассмотреть методы, направленные на анализ поведения частиц разной формы при смешивании. Учет геометрии АФС и ВВ дает возможность точнее

оценивать эффективность смешивания, упрощая задачу масштабирования технологического процесса смешивания из лаборатории на опытно-промышленную площадку.

К настоящему времени разработаны различные методы, с помощью которых можно описать форму частиц, а именно:

- **комплексный** (на основе сферических элементов),
- **эллипсоидный** (на основе квадратичной функции),
- **расширенного многогранного элемента** (на основе концепции суммы Минковского),
- **суперквадрический** (на основе углов Эйлера),
- **произвольных несферических элементов** (на основе коэффициента перекрытия),
- **случайных звездообразных частиц** (на основе ортогональных решений уравнения Лапласа).

Далее рассматривается один из подходов к моделированию этого процесса для частиц ВВ и АФС – использование углов Эйлера и кватернионов для описания несферичности посредством суперквадрического уравнения.

Суперквадрическое уравнение – это общий метод математического описания несферических частиц, его можно использовать для представления форм частиц с различной блочностью поверхности и соотношением сторон.

Суперквадрическое уравнение выглядит следующим образом [32]:

$$\left(\left| \frac{x}{a} \right|^{n_2} + \left| \frac{y}{b} \right|^{n_2} \right)^{n_1/n_2} + \left| \frac{z}{c} \right|^{n_1} - 1 = 0 \quad (50)$$

где x, y, z – координатные оси, a, b, c – длины полуосей суперквадрических элементов, а n_1 и n_2 определяют форму частиц и блочность поверхности.

Суперквадрическое уравнение обычно используется для представления дискретных элементов с различными соотношениями

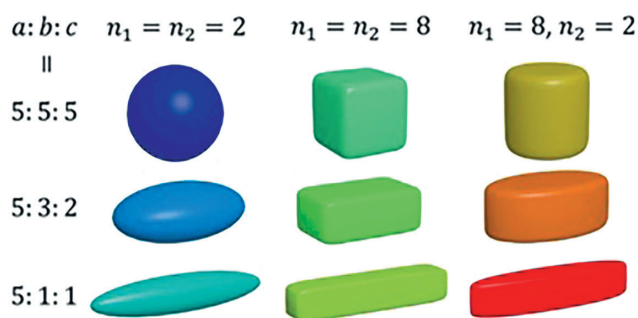


РИС. 7. Модели частиц различной формы, полученные с помощью суперквадрических уравнений [31]

ми сторон и шероховатостью поверхности. Оно использовано для построения около 80% форм частиц, более сложные могут быть получены с помощью гиперквадрики [31]. На рис. 7 показано построение частиц различной формы путем изменения параметров в уравнении (51).

Модель сферы или эллипсоида получается, если $n_1 = n_2 = 2$, цилиндроподобная частица получается, если $n_1 > n_2$ и $n_2 = 2$. Кубическая частица получается, если $n_1 = n_2 > 2$.

В несферической системе DEM локальные координаты могут быть использованы для описания ориентации частиц. В общем, кватернионы (система гиперкомплексных чисел, образующая векторное пространство размерностью четыре над полем вещественных чисел) и углы Эйлера – это два основных алгоритма, которые определяют взаимосвязь между локальной системой координат тела и глобальной пространственной системой координат.

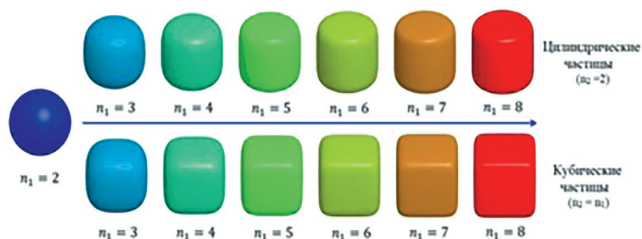


РИС. 8. Влияние параметров блокности на форму частиц [31]

Ортогональная матрица (матрица вращения R), соответствующая вращению по часовой стрелке/влево (если смотреть вдоль положительной оси к началу координат) на единичный кватернион $q = q_0 + iq_1 + jq_2 + kq_3$, задается однородным выражением:

$$R = \begin{bmatrix} q_0^2 + q_1^2 - q_2^2 - q_3^2 & 2(q_1q_2 + q_0q_3) & 2(q_1q_3 - q_0q_2) \\ 2(q_1q_2 - q_0q_3) & q_0^2 + q_1^2 + q_2^2 - q_3^2 & 2(q_2q_3 + q_0q_1) \\ 2(q_1q_3 + q_0q_2) & 2(q_2q_3 + q_0q_1) & q_0^2 - q_1^2 - q_2^2 + q_3^2 \end{bmatrix} \quad (51)$$

Следовательно, взаимосвязь между системой координат тела e^b и глобальной фиксированной системой e^s может быть описана как $e^b = Re^s$ или $e^s = R^Te^b$. Более того, матрица вращения удовлетворяет условию $R^T = R^{-1}$.

В работе Цзы, Ван и Джоу диаметр эквивалентной по объему сферы составлял 2,9 мм, а соотношение сторон получается как $\alpha = c/a(=b)$. Кубические ($n_2 = n_1$) и цилиндрические ($n_2 = 2$) частицы с разной блокностью (параметром n_1 из уравнения 50) получают изменением параметра n_1 , как показано на рис. 8.

Соотношения сторон цилиндров и кубов варьируются от 0,25 до 3,0, как показано на рис. 9.

Основные параметры моделируемых частиц перечислены в табл. 1. Значение модуля Юнга в 1 ГПа задано с целью сокращения времени работы и повышения эффективности вычислений при моделировании матрицы

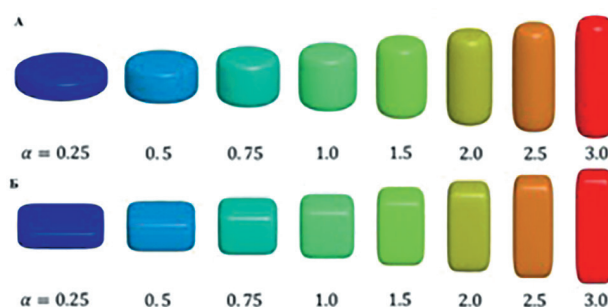


РИС. 9. Примеры суперквадрических частиц с различными соотношениями сторон: (А) – частицы цилиндрической формы, (Б) – частицы кубической формы [31]

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ СУПЕРКВАДРИЧЕСКИХ ЧАСТИЦ [31]

Параметры	Размерность	Значения
Модуль Юнга	ГПа	1,0
Коэффициент Пуассона	–	0,2
Плотность	кг/м ³	2500
Коэффициент трения между частицами	–	0,45
Нормальная составляющая коэффициента затухания	–	0,1
Тангенсальная составляющая коэффициента затухания	–	0,1
Коэффициент трения между частицами и барабаном	–	0,85
Временной шаг	с	1×10 ⁻⁶

высот. Сообщалось, что модуль Юнга мало влияет на результаты смешивания гранулированных материалов [32]. При моделировании для ограничения влияния на результаты деформации и проскальзывания частиц относительно друг друга в качестве материала было выбрано стекло.

Для анализа степени смешивания выбрана адаптированная модель, учитывающая контакты между частицами несферической формы. Нормальная составляющая силы упругости (F_n^e) и сила вязкого гашения (F_n^d) тогда равны:

$$F_n^e = \frac{4}{3} E^* \sqrt{R^* \delta_n} \delta_n^{3/2} \quad (52)$$

$$F_n^d = C_n (8m \cdot E \sqrt{R^* \delta_n})^{1/2} v_{n,ij} \quad (53)$$

$$R^* = \frac{R_i R_j}{R_i + R_j} \quad (54)$$

$$E^* = \frac{E}{2(1-\nu^2)} \quad (55)$$

$$m^* = \frac{m_i m_j}{m_i + m_j} \quad (56)$$

где E – модуль Юнга, ν – коэффициент Пуассона, C_n – нормальный коэффициент

демпфирования. Для сфер R_i и R_j – радиусы частиц i и j . Но для суперквадрических элементов R_i и R_j связаны с эквивалентным радиусом кривизны [32]. Здесь $R=1/K_{cp}$, где K_{cp} – локальная средняя кривизна, определяемая как [33]:

$$K_{cp} = \left[\nabla F^T \cdot \nabla^2 F \cdot \nabla F - |\nabla F|^2 \left(\frac{\partial^2 F}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial z^2} \right) \right] / (2 \cdot |\nabla F|^3) \quad (57)$$

$$F_t^d = C_t \left(6\mu_s m^* |F_n^e| \left(1 - \frac{\min(\delta_t, \delta_{t,max})}{\delta_{t,max}} \right)^{1/2} / \delta_{t,max} \right)^{1/2} \cdot v_{t,ij} \quad (58)$$

Касательная контактная сила F_s включает в себя силу упругости F_t^e и демпфирования F_t^d :

$$F_t^e = \mu_s |F_n^e| \left(1 - (1 - \min(\delta_t, \delta_{t,max}) / \delta_{t,max})^{3/2} \right) \cdot \bar{t} \quad (59)$$

$$F_t^d = C_t \left(6\mu_s m^* |F_n^e| \left(1 - \frac{\min(\delta_t, \delta_{t,max})}{\delta_{t,max}} \right)^{1/2} / \delta_{t,max} \right)^{1/2} \cdot v_{t,ij} \quad (60)$$

где μ_s и \bar{t} – коэффициент трения скольжения и тангенциальный единичный вектор соответственно, δ_t – тангенциальное относительное смещение, полученное как $\delta_t = \delta_t + v_{t,ij} dt$, $\delta_{t,max}$ – максимальное тангенциальное смещение, выраженное как:

$$\delta_{t,max} = \mu_s(2 - \nu)/2(1 - \nu)\delta_n \quad (61)$$

Момент трения качения M_r используется для предотвращения относительного вращения между элементами, который задается:

$$M_r = \mu_r R_i |F_n| \hat{\omega}_{ij}^n \quad (62)$$

где μ_r – коэффициент трения качения, $\hat{\omega}_{ij}^n$ – относительная скорость вращения, полученная по формуле:

$$\hat{\omega}_{ij}^n = \hat{\omega}_{ij}^n / |\hat{\omega}_{ij}^n| \quad (63)$$

На рис. 10 показаны результаты моделирования смешивания в разные моменты времени для сферических, цилиндрических и кубических частиц.

Очевидно, что поток частиц достиг каскадного режима и наблюдалась S-образная поверхность разделения между частицами-индикаторами. Частицы при вращении барабана непрерывно поднимаются, затем попадают в лавины и стекают вниз по свободным поверхностям. Поскольку за время моделирования было сделано 4 полных оборота, область разделения между частицами разного цвета приобретает спиралевидную форму, и постепенно

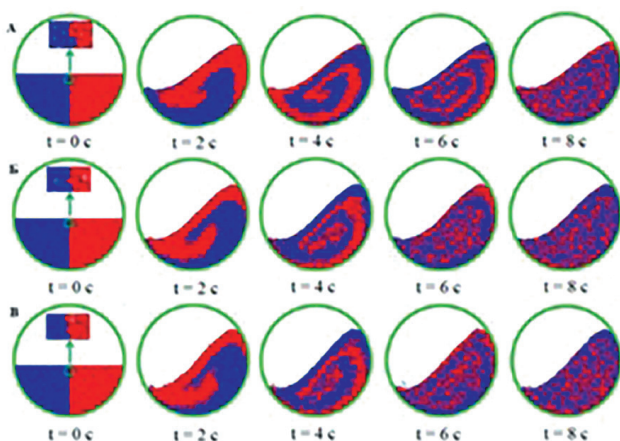


РИС. 10. Графическое изображение, полученное в результате моделирования процесса смешивания частиц различной формы при 30 об/мин: (А) – сферы, (Б) – цилиндры, (В) – кубы [31]

появляется сложный узор. Когда время вращения превышает 6 с, структурированность рисунка исчезает и частицы равномерно распределяются в барабане.

На рис. 11 показано распределение скорости потока частиц в сечении барабана при 10, 20, 40, 60, 80 об/мин для частиц различной формы. Поле течения можно четко разделить на три части: слой у стенки барабана, статичная область в середине и лавинообразная свободная поверхность с большой общей площадью раздела сред в верхней части смесителя. Между тем ламинарный характер потока частиц становится более выраженным по мере увеличения скорости вращения барабана и шероховатости частиц.

Как правило, несферические частицы, расположенные непосредственно на поверхности рабочей части смесителя, поднимаются легче, что приводит к большей скорости частиц.

Следовательно, скорость смешивания на поверхности потока для несферических частиц сравнительно выше. По мере увеличения скорости вращения площадь контакта частиц со средой увеличивается, а количество частиц, находящихся в статичном состоянии (в системе координат, связанной с барабаном смесителя), уменьшается.

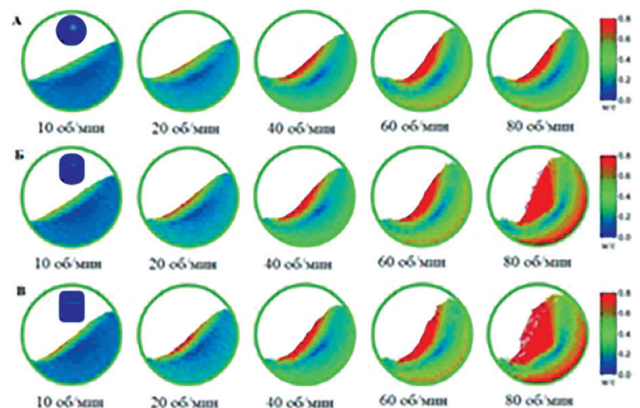


РИС. 11. Профили скорости в сечении барабана при 10, 20, 40, 60, 80 об/мин для частиц различной формы: (А) – сфера, (Б) – цилиндр, (В) – куб [31]

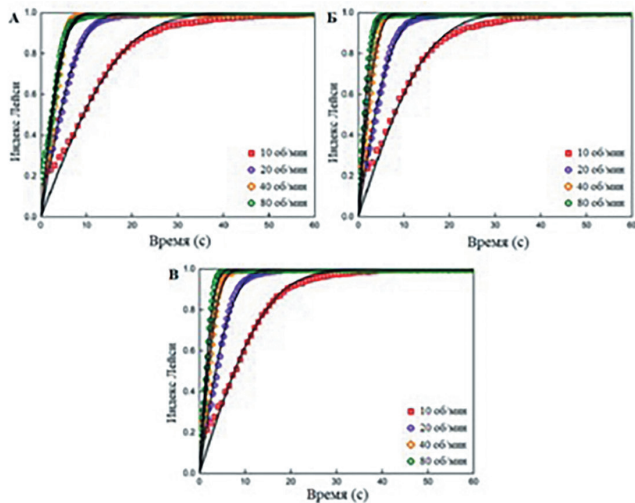


РИС. 12. Индекс смешивания Лейси как функция времени для частиц различной формы: (А) – сфера, (Б) – цилиндр, (В) – куб. Сплошные кривые являются результатами подгонки с помощью уравнения Лейси для различных форм частиц [31]

В результате средняя скорость частиц в этой системе координат значительно возрастает. Когда скорость вращения составляет 80 об/мин, несферические частицы поднимаются и ускоряются, т. е. перестают находиться в тесном контакте друг с другом (псевдооживленный слой), в результате чего происходит их активное смешивание, оцененное с помощью индекса Лейси (рис. 12).

Для частиц разной формы значение индекса смешивания с течением времени замедляет рост и приближался к единице. Следовательно, скорость смешивания частиц при разных скоростях можно оценить относительно скорости вращения барабана, как показано на рис. 13.

Стоит отметить, что несферические частицы смешиваются быстрее, чем сферы при той же скорости вращения, т. е. скорость цилиндрических и кубических частиц более чувствительна к изменению скорости вращения. Незначительная разница в эффективности смешивания для данных несферических частиц связана с близкими по значению показателями блочности поверхности.

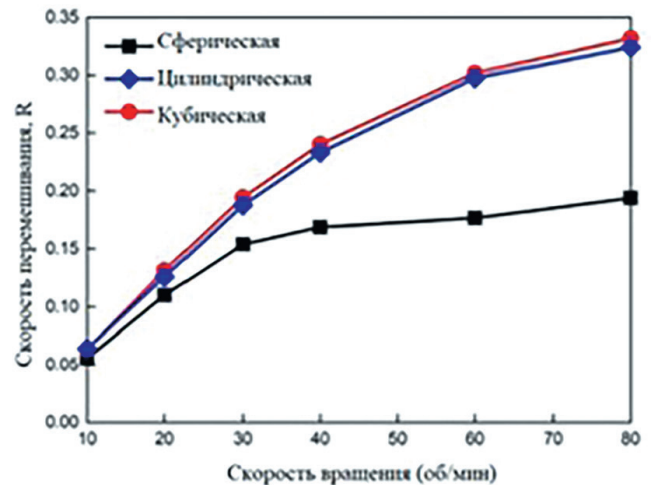


РИС. 13. Влияние скорости вращения на скорость смешивания для различных форм частиц [31]

ВЫВОДЫ

Подбор оптимальных параметров, обеспечивающих эффективное смешивание фармацевтических порошков, остается сложной и дорогостоящей в выполнении эмпирической задачей. Современные математические пакеты позволяют использовать метод дискретных элементов в качестве инструмента решения, не проводя ресурсозатратные эксперименты. Анализ представленных современных исследований позволил сделать вывод о том, что данный подход применим при исследовании смешивания гранул, а также различных ВВ, используемых в технологии прямого прессования таблеток, что делает исследования в данном направлении достаточно перспективными.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kamesh R., Vaddaganja S., Sumana C. et al. Six-directional sampling method and mean mixing indices for solids blending performance analysis of DEM simulations // Powder Technology. 2022. V. 398, 117051.

2. Fan L., Chen Y., Lai F. Recent Developments in Solids Mixing // *Powder Technology*. 1990. V. 61, P. 255–287.
3. Bridgwater J. Mixing of powders and granular materials by mechanical means – A perspective // *Particuology*. 2012. V. 10. P. 397–427.
4. Qi F., Heindel T., Wright M. Numerical study of particle mixing in a lab-scale screw mixer using the discrete element method // *Powder Technology*. 2017. V. 308. P. 334–345.
5. Cooke M., Bridgwater J. Interparticle percolation – statistical mechanical interpretation // *Industrial Engineering and Chemistry Fundamentals*. 1979. V. 18, №1. P. 25–27.
6. Cooke M., Stephens D., Bridgwater J. Powder mixing – A literature survey // *Powder Technology*. 1976. V. 15. P. 1–20.
7. Li S., Kajiwara S., Sakai M. Numerical investigation on the mixing mechanism in a cross-torus paddle mixer using the DEM-CFD method // *Powder Technology*. 2021. V. 377, P. 89–102.
8. Horváth D., Tamás K., Poós T. Viscoelastic contact model development for the discrete element simulations of mixing process in agitated drum // *Powder Technology*. 2022. V. 397. 117038.
9. Ji S., Wang S., Zhou Z. Influence of particle shape on mixing rate in rotating drums based on superquadric DEM simulations // *Advanced Powder Technology*. 2020. V. 31, №8. P. 3540–3550.
10. Palmer J., Reynolds G., Tahir F. et al. Mapping key process parameters to the performance of a continuous dry powder blender in a continuous direct compression system // *Powder Technology*. 2020. V. 362. P. 659–670.
11. Siiriä S., Yliruusi J. Determining a value for mixing: Mixing degree // *Powder Technology*. 2009. V. 196, №3, P. 309–317.
12. Bertrand F., Leclaire A.-L., Levecque G. DEM-based models for the mixing of granular materials // *Chemical Engineering Science*. 2005. V. 60, №8–9, P. 2517–2531.
13. Wang S., Fan Y., Ji S. Interaction between superquadric particles and triangular elements and its application to hopper discharge // *Powder Technology*. 2018. V. 339. P. 534–549.
14. Cundall P., Strack O. A discrete numerical model for granular assemblies // *Geotechnique*. 1979. V. 29, №1. P. 47–65.
15. Asmar B., Langston P., Matchett A. A generalised mixing index in distinct element method simulation of vibrated particulate beds // *Granul. Matter*. 2002. V. 4. P. 129–138.
16. Cleary P. The filling of dragline buckets // *Math. Eng. Ind.* 1998. V. 7. P. 1–24.
17. Rojek J., Nosewicz S., Jurczak K. et al. Discrete element simulation of powder compaction in cold uniaxial pressing with low pressure // *Computational Particle Mechanics*. 2015. V. 3, №4. P. 513–524.
18. Ottino J., Khakhar D. Scaling of granular flow processes: from surface flows to design rules // *AIChE Journal*. 2002. V. 48, №10. P. 2157–2166.
19. Hopkins M., Shen H. A Monte Carlo solution for rapidly shearing granular flows based on the kinetic theory of dense gases // *Journal of Fluid Mechanics*. 1992. V. 244. P. 477–491.
20. Holst J., Rotter J., Ooi J. et al. Numerical modelling of silo filling – Part 1: problem description and finite element analyses // *Journal of Environmental Engineering*. 1999. V. 125. P. 104–110.
21. Labuz J., Zang A. Mohr-coulomb failure criterion // *The ISRM Suggested Methods for Rock Characterization // Testing and Monitoring: 2007–2014*. 2015. P. 227–231.
22. Saeed M., Siraj M. Mixing study of non-spherical particles using DEM // *Powder Technology*. 2019. V. 334. P. 617–627.
23. Alian M., Ein-Mozaffari F., Upreti S. Analysis of the mixing of solid particles in a plowshare mixer via discrete element method (DEM) // *Powder Technology*. 2015. V. 247, P. 77–87.
24. Ai J., Chen J., Rotter M. et al. Assessment of rolling resistance models in discrete element simulations // *Powder Technology*. 2011. V. 206, №3. P. 269–282.
25. Zhang Z., Gui N., Ge L. et al. Numerical study of particle mixing in a tilted three-dimensional

- tumbler and a new particle-size mixing index // *Advanced Powder Technology*. 2019. V. 30, № 10. P. 2338–2351.
26. Alizadeh M., Asachi M., Ghadiri M. et al. A methodology for calibration of DEM input parameters in simulation of segregation of powder mixtures, a special focus on adhesion // *Powder Technology*. 2018. V. 339. P. 789–800.
27. Jin X., Chandratilleke G., Wang S. et al. DEM investigation of mixing indices in a ribbon mixer // *Particuology*. 2022. V. 60. P. 37–47.
28. Dong Y., Fatahi B., Khabbaz H. et al. Influence of particle contact models on soil response of poorly graded sand during cavity expansion in discrete element simulation // *J. Rock Mech. Geotech. Eng.* 2018. V. 10, №6. P. 1154–1170.
29. Tijssens E., Ramon H., Baerdemaeker J. Discrete element modelling for process simulation in agriculture // *J. Sound Vib.* 2003. V. 266. P. 493–514.
30. Lacey P.M. C. Developments in the theory of particulate mixing // *Journal of Applied Chemistry*. 1954, V. 4. P. 257–268.
31. Jaspers M., Kulkarni S., Tegel F. et al. Batch versus continuous blending of binary and ternary pharmaceutical powder mixtures // *International Journal of Pharmaceutics: X*. 2022. V. 4. 100111.
32. Jiang M., Shen Z., Wang J. A novel three-dimensional contact model for granulates incorporating rolling and twisting resistances // *Computers and Geotechnics*. 2015. V. 65. P. 147–163.
33. Poux M., Fayolle P., Bertrand J. et al. Powder mixing – Some practical rules applied to agitated systems // *Powder Technology*. 1991. V. 68. P. 213–234.
34. Wen Y., Liu M., Liu B. et al. Comparative Study on the Characterization Method of Particle Mixing Index Using DEM Method // *Procedia Engineering*. 2015. V. 102. P. 1630–1642.

MATHEMATICAL MODELING OF THE POWDER MIXING PROCESS IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION USING THE DISCRETE ELEMENT METHOD

V.B. Markeev, E.V. Blynskaya, V.P. Vinogradov, S.V. Tishkov, K.V. Alekseev, V.L. Dorofeev

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

In modern studies of the mixing process of pharmaceutical powders, mathematical models based on the discrete element method are used to estimate the time and speed of rotation of the blades or drum for effective mixing. The solution of the problem of interaction when particles come into contact with each other and the working parts of the drum was analytically described in the middle of the 20th century. Based on the Hertz theory for the ratio of normal contact force and displacement, Mindlin and Deresevich developed an equation mathematically modeling the mixing process. The computational capabilities of modern processors have made it possible to numerically solve the problem of mixing particles and predict their stratification depending on size and density. The article presents an analysis of modern research on the applicability of the Hertz-Mindlin-Deresevich equation as a predictive mixing model in the production of tablets.

Keywords: Hertz-Mindlin-Deresevich model, mixing, tablet, mathematical modeling, layering