

# Численное моделирование процессов формования таблеток и нанесения покрытия

Sabine Goodwin, Olen Baran, Kristian Debus (компания CD-adapco) ©2014 журнал "Dynamics"

Процессу изготовления твердых дозированных таблеток зачастую недостает надежности и точности, что является следствием производственных ошибок и недостаточного контроля над технологическим процессом. Столкнувшись с беспрецедентным экономическим давлением рынка, сегодня фармацевтические компании вынуждены непрерывно искать способы повысить качество своей продукции и эффективность производственных процессов. Новая технология численного моделирования сложных физических процессов помогает повысить эффективность и качество, а также сократить сроки вывода продукта на рынок за счет создания виртуального прототипа и оптимизации.

## Сложности производства твердых дозированных лекарственных форм

Таблетирование (сжатие порошкообразного материала в твердую дозированную таблетку) и покрытие оболочкой – это два важнейших этапа процесса изготовления таблеток, которые, в конечном счете, определяют вес, толщину, плотность, твердость и оболочку конечной твердой дозированной формы. Изменение любой из этих характеристик не только отрицательно влияет на полученную форму и терапевтическую эффективность лекарственных препаратов, но и изменяет свойства распада и растворения таблеток, что может стать причиной брака и вызвать их разламывание/измельчение во время упаковывания и транспортировки.

В этой связи производителям необходимо использовать новейшие методы и точно определять ключевые факторы и требования для внедрения надежных, повторяемых технологических процессов, в результате которых создаются высококачественные продукты.

## CFD-моделирование

Методы вычислительной гидродинамики (*Computational Fluid Dynamics – CFD*) дают возможность заранее рассчитать поведение потоков жидкости, газа или частиц, включая процессы тепло- и массопереноса.

Существенным преимуществом численного моделирования является то, что оно позволяет



проводить валидацию конструкции или процесса еще до физических испытаний. Например, при разработке новой формы таблетки или материала оболочки требуется провести большое количество дорогостоящих и отнимающих много времени испытаний, чтобы избежать неожиданных результатов и непрогнозируемых изменений параметров процесса, а также решить другие масштабные проблемы. Изучение всех этих факторов с помощью численного моделирования позволяет значительно сократить временные, материальные и другие затраты на разработку. Кроме того, компьютерные инструменты визуализации дают наиболее полную картину происходящего, которая не всегда доступна при физических испытаниях. В результате, не только появляется четкое понимание процессов "изнутри", но и открывается путь для инноваций.



## Система STAR-CCM+ предоставляет решение

Технология автоматизированного построения многогранников сеток и множество различных физических моделей, поддерживаемых системой, делают STAR-CCM+ наиболее удобным инструментом для междисциплинарного инженерного анализа при решении широкого круга задач в фармацевтической промышленности. Одной из наиболее подходящих возможностей STAR-CCM+ для расчета процесса изготовления таблеток является модель дискретных элементов (*Discrete Element Modelling – DEM*), полностью связанная с числовым расчетом потока в одной программной среде.

В процессах таблетирования и покрытия оболочкой задействовано огромное количество дискретных частиц препарата, которые взаимодействуют друг с другом и с окружающей их жидкостной средой. DEM позволяет точно отслеживать такое взаимодействие и моделировать контактные силы и перенос энергии вследствие столкновений частиц и теплообмена между частицами и жидкостной средой. Метод DEM дает возможность рассчитать плотные потоки с более чем 1 млн. частиц за разумный период времени, что делает его практичным способом для анализа реальных процессов изготовления таблеток – например, наполнения, сжатия/прессования и сушки.

На рис. 1 показаны результаты расчета предварительной прессовки в таблеточном прессе, выполненные средствами STAR-CCM+ с целью определить и исключить возможные ошибки – например, отслоение верхнего слоя таблетки из-за попадания воздуха и перемещения мелких частиц во время прессования. Метод DEM позволяет отследить взаимодействие частиц друг с другом и с пресс-формой по мере их переупорядочивания и перемещения в пустое пространство во время предварительной прессовки. Моделирование дает детальную картину того, что касается равномерности распределения гранул, а также помогает определить оптимальную силу предварительного сжатия и время пребывания частиц в прессе, необходимое для фиксации мелких частиц на месте до начала прессования. Это значительно уменьшает риск получения распространенных видов брака при производстве таблеток.

Метод DEM, позволяющий моделировать взаимодействие частиц с жидкостной средой, предоставляет реалистичное решение для оценки равномерности толщины пленочного покрытия – критического параметра для качества таблетки. На рис. 2 представлена

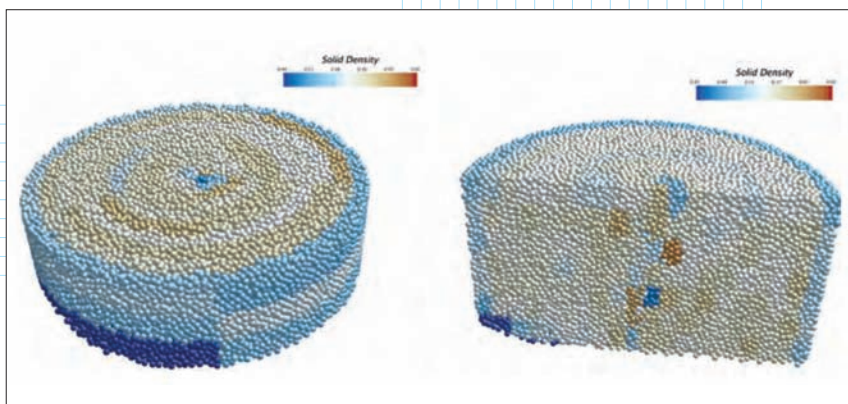


Рис. 1. Расчет в среде STAR-CCM+ с помощью метода DEM. На рисунке показан лекарственный порошок, уложенный и сжатый в таблеточном прессе. Изменение цвета отражает неравномерность распределения гранул

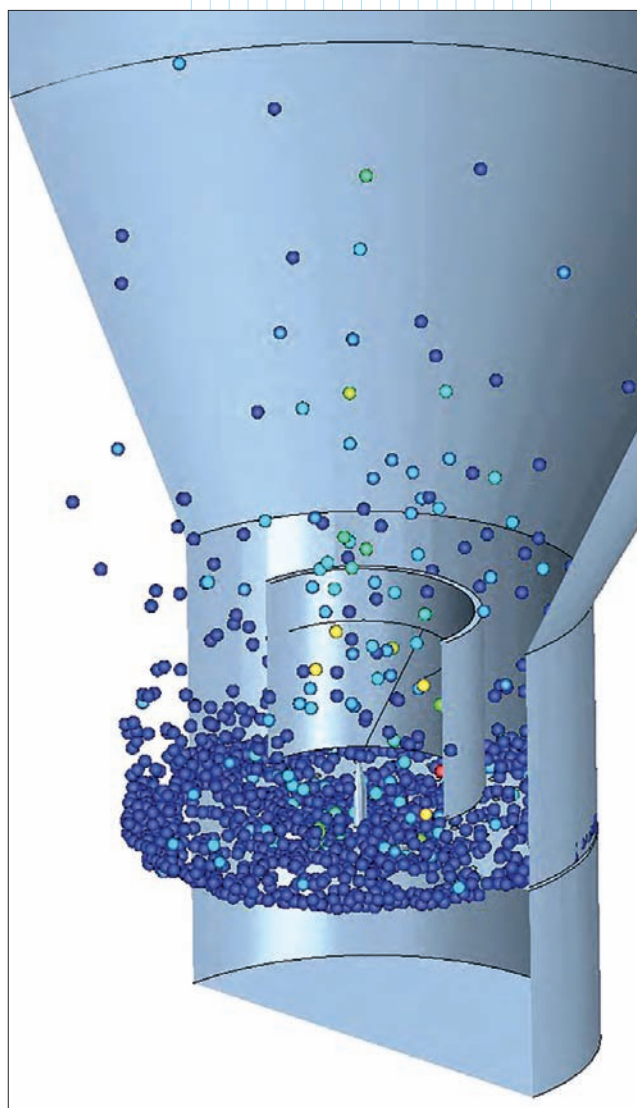


Рис. 2. Моделирование в среде STAR-CCM+ процесса нанесения покрытия в псевдосжиженном слое

визуализация результата расчета в среде STAR-CCM+ процесса нанесения покрытия (формирования оболочки) таблеток в кипящем (псевдосжиженном) слое. Метод DEM используется для анализа хаотичного движения частиц, так как их траектория меняется во время нанесения слоев покрытия.

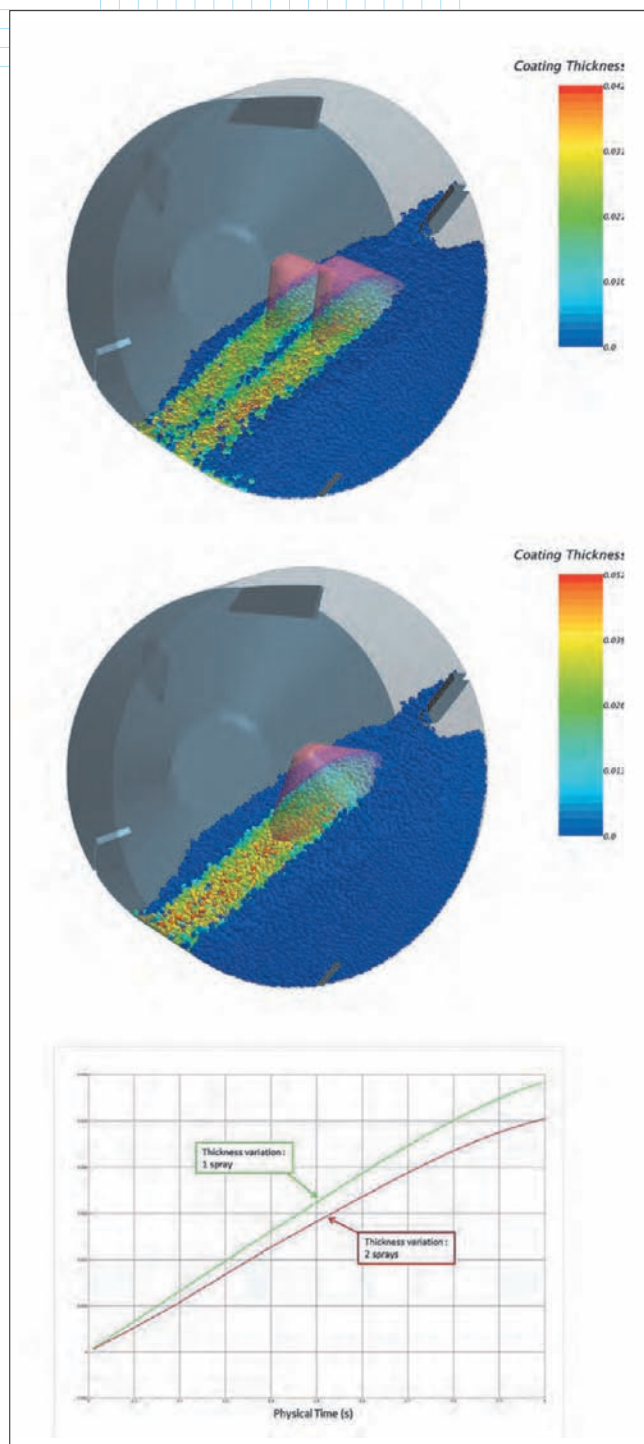


Рис. 3. Расчет в среде STAR-CCM+ позволяет сравнить толщину покрытия при наличии одного и двух распылителей

В процессе моделирования отслеживаются такие параметры, как скорость частиц, время пребывания частиц в зоне и толщина покрытия. Они могут быть заданы в виде целевых функций в *Optimate* – модуле системы STAR-CCM+, позволяющем найти важные соотношения для параметров, определяющих конструкцию (например, расположение сопла), и оптимальные условия эксплуатации оборудования.

Предлагаемая системой STAR-CCM+ новая возможность лагранжевого описания скалярных свойств пассивных частиц (*Lagrangian passive scalar capability*) позволяет контролировать толщину покрытия и другие характеристики таблеток.

На рис. 3 показан расчет для случая, когда в аппарат нанесения покрытия попадает более 70 000 таблеток. Цель исследования: добиться улучшения равномерности распределения материала покрытия между частицами путем определения оптимальных настроек распылительного оборудования. Для этого задаются два пассивных лагранжевых скаляра, представляющих толщину покрытия: один – с исходным объемом при одноконусном распылителе, другой – с конечным объемом при двухконусном распылителе и с эффективной областью распыления, идентичной одной из областей первого пассивного скаляра. Такой подход позволил сравнить равномерность покрытия для двух различных зон распыления. Результат показал, что конфигурация с двумя распылителями обеспечивает более равномерное распределение материала покрытия.

## Заключение

На современном высококонкурентном рынке производство твердых дозированных таблеток должно опираться на качество и эффективность технологических процессов. Многодисциплинарные расчеты с применением методов вычислительной гидромеханики позволяют достичь нужных показателей экономически эффективным способом за счет быстрого создания виртуального прототипа процесса и его оптимизации. Сложные потоки, участвующие в процессах таблетирования и покрытия оболочкой, легко рассчитываются с помощью высококлассных физических моделей, которые поддерживает система STAR-CCM+; особенно следует выделить мощный метод DEM и новые возможности пассивных скаляров.

Таким образом, пользователи STAR-CCM+, работающие в сфере фармацевтики, могут ощутить все преимущества этих современных CAE-технологий, открывающих путь инновационным способам повышения качества, сокращения затрат и сроков выхода продукта на рынок. 🍵