

Računalniška dinamika tekočin v farmacevtski industriji

Computational fluid dynamics in pharmaceutical industry

Rok Šibanc, Rok Dreu

Povzetek: Računalniška dinamika tekočin (RDT) je numerično simulacijsko orodje, s katerim proučujemo različne probleme, ki obsegajo tok tekočin, prenos toplote in mase ter kemijske reakcije. Z modeliranjem z RDT lahko optimiramo različne procesne spremenljivke, izboljšamo naše razumevanje procesa in dobimo informacije o sistemu, ki ga ne moremo oziroma ga zelo težko izmerimo.

Ključne besede: Računalniška dinamika tekočin, RDT

Abstract: Computational fluid dynamics (CFD) uses numerical methods and physical models to solve and analyze different problems that involve fluid flow, heat transfer, mass transfer and chemical reaction. CFD modeling is used to optimize different process parameters, increase understanding of the process and get information about different process values that otherwise could not be measured or are hard to measure.

Keywords: Computational fluid dynamics, CFD

1 Uvod

Z naraščanjem računske moči so vedno bolj natančne in uporabne računalniške simulacije, ki jih izvajamo v najrazličnejših panogah, med drugim tudi v farmaciji. Rast računske moči lepo opisuje *Moorov zakon*, ki pravi, da se računska moč oziroma število tranzistorjev na čipu podvoji vsakih osemnajst mesecev. To potrjuje tudi statistika superračunalnikov na svetu, ki jo vodi organizacija top500 (1, 2).

Med pogostimi računalniškimi simulacijami se pojavlja računalniška dinamika tekočin (RDT), s katero v večini primerov proučujemo tok tekočin. Uporablja se za analizo in reševanje različnih problemov v zvezi s tokom tekočine na področjih aerodinamike, hidrodinamike, elektronike, kemijskih procesov, okoljevarstva, prehranske industrije, farmacije ter mnogih drugih (3). Mnogo objavljenih raziskav z RDT je narejenih na področju prehranske industrije, ki velikokrat uporabljaja enake procese in opremo, kot se uporablja v farmacevtski industriji. Zaradi tega je mnogo zakonitosti in modelov, ki veljajo za RDT simulacije prehranskih procesov, možno uporabiti tudi v simulacijah v farmaciji (4). RDT orodja uporabljajo tudi že raziskovalci, zaposleni v največjih farmacevtskih podjetjih (5). V zadnjih letih postaja uporaba RDT simulacij na področju farmacije vedno bolj pogosta, vendar je do sedaj mogoče zaslediti le en pregledni članek, ki obravnava med drugimi simulacijami tudi RDT v farmaciji (6).

2 Računalniška dinamika tekočin

2.1 Zgodovina

Že v davni zgodovini so se ljudje zanimali za tok različnih tekočin: spremljali so tok vode v rekah, opazovali vetrove in vreme v atmosferi ter

se ukvarjali s tokom krvi v našem telesu. V antičnem času so se stari Grki sprva ukvarjali s tekočinami bolj iz filozofskega vidika, katerega rezultat je znan kot *Heraklitov izrek* »Vse teče«. Približno 200 let kasneje, so stari Grki začeli tekočine in njihove lastnosti proučevati na bolj znanstven način. Arhimed je med drugim zaslužen za začetek statične mehanike in hidrostatike ter za določevanje gostote oziroma volumna s pomočjo tekočin. Stari Rimljani so to znanost razvijali naprej in ustvarili akvedukte, kanale, pristanišča in kopaljšča. Šele v srednjem veku je z razvojem mehanike tekočin nadaljeval Leonardo da Vinci, ki je natančno opisal pojave, kot so vodne površine, gibanje vode, vodni valovi, vrtinci, interferenco valov ter mnoge druge. Da Vinciju je sledil Newton, ki je želel na kvantitativen način opisati tok tekočin z osnovnimi fizikalnimi enačbami. Opisal ga je s t.i. drugim *Newtonovim zakonom*. Koncept *Newtonske viskoznosti* ter princip recipročnosti pravi, da je sila tekočine, ki deluje na mirujoč objekt enaka spremembi gibalne količine te tekočine. V osemnajstem in devetnajstem stoletju sta k razumevanju dinamike tekočin pomembno prispevala Daniel Bernoulli in Leonhard Euler. Euler je predlagal več enačb, ki opisujejo ohranitev gibalne količine za nevskozno tekočino ter enačbo, ki opisuje ohranitev mase. Velik doprinos k znanosti tekočin sta imela tudi Claude Louis Marie Henry Navier in George Gabriel Stokes, ki sta v Eulerjeve enačbe dodala še vpliv viskoznega transporta, in s tem, pred približno 200 leti, razvila *Navier-Stokesovo enačbo*. Ta enačba je osnova vsej računalniški dinamiki tekočin. Za opis realnih sistemov so enačbe težko rešljive in so zaradi tega postale uporabne šele s prihodom modernih računalnikov v letih med 1960 in 1970 (7).

Prvi poskus numeričnega reševanja *Navier-Stokesove enačbe* je povezan z Luis Fry Richardsonom, okoli leta 1910. Richardson je svojimi

izračuni želel napovedati obnašanje vremena, vendar pa se le-ti zaradi nenatačnosti niso izkazali kot uporabni. Poleg tega pa so izračuni trajali zelo dolgo, saj so bili narejeni brez pomoči računalnikov. Prve uspešne izračune počasnega toka okoli cilindra je objavil A. Thom, leta 1933. Zanimiv je tudi podatek, da je japonski znanstvenik Kawaguti za podoben izračun, leta 1953, potreboval 18 mesecev, pri čemer je s pomočjo mehanskega kalkulatorja računal 20 ur na teden. Velik napredek pri razvoju sodobne RDT je po letu 1960 naredil teoretičen oddelek NASE, v Los Alamosu (na primer s pogosto uporabljenim k-epsilon modelom za turbulenco). Nadaljnji razvoj RDT- kod je intenzivno potekal na Imperial Collegu v Londonu, kjer so razvili algoritem SIMPLE, ki se uporablja v sodobnih RDT-kodah. Pomemben mejnik v RDT, pa je objava knjige Suhas V. Patankar »Numerical Heat Transfer and Fluid Flow«, leta 1980. V zgodnjih osemdesetih prejšnjega stoletja, so prišle na trg različne komercialne RDT-kode, njen prvi uporabnik je postala letalska industrija, kasneje pa še avtomobilska industrija in druge (7).

2.2 Kaj je računalniška dinamika tekočin

Za vsako gibanje tekočin veljajo trije osnovni fizikalni zakoni: zakon o ohranitvi mase, drugi *Newtonov zakon* ter prvi zakon termodinamike (zakon o ohranitvi energije). Vse omenjene zakone lahko zapišemo v obliki matematičnih enačb. Pogosto le-te, v primeru tokov tekočin, zapišemo v obliki diferencialnih enačb. Računalniška dinamika tekočin je numerično reševanje teh diferencialnih enačb, pri čemer dobimo, kot rezultat, numerično opis toka tekočine po izbranem prostoru in času. Obstajajo tudi drugačni pristopi RDT, vendar je ta najbolj pogost, vsem pa je skupno, da številčno rešujemo in vrednotimo tok tekočine. Zaradi obsežnosti računov v RDT, je metoda postala uporabna šele z modernimi digitalnimi računalniki. RDT navadno obsega tisoče oziroma milijone izračunov, ki bi brez računalniške pomoči bili praktično nemogoči. Natančnost in napredek RDT je tako tesno pogojen z razvojem nove računalniške opreme, predvsem hrambo podatkov, velikostjo delovnega spomina in računsko močjo procesorjev. Zaradi tega se mnogo RDT študij izvaja na superračunalnikih (8). V Sloveniji je primer takšnega superračunalnika s 1024 procesorji HPCC – LSC Adria, v lasti Turboinštituta (hidro inštitut) (9).

Tri osnovne diferencialne enačbe v računalniški dinamiki tekočin so naslednje:

1. kontinuitetna enačba

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0$$

kjer je ρ gostota tekočine in \vec{v} hitrost tekočine.

Enačba izhaja iz zakona o ohranitvi mase in pravi, da je sprememba mase v določenem volumnu na časovno enoto enaka masnemu toku skozi površino tega volumna (8, 10).

2. enačba o ohranitvi gibalne količine (*Navier-Stokesova enačba*)

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho \vec{v}) + \nabla \cdot (\rho \vec{v} \vec{v}) = -\nabla p + \nabla \cdot (\bar{\bar{\tau}}) + \rho \vec{g} + \vec{F}$$

kjer je p statični tlak, \vec{g} gravitacijska sila in \vec{F} ostale sile, kot so na primer sile v poroznih območjih. Napetostni tenzor $\bar{\bar{\tau}}$ je definiran kot:

$$\bar{\bar{\tau}} = \mu[(\nabla \vec{v} + \nabla \vec{v}^T) - \frac{2}{3}(\nabla \cdot \vec{v})\vec{I}]$$

kjer je μ viskoznost tekočine in \vec{I} identični tenzor.

Enačba izhaja iz drugega *Newtonovega zakona* ($\vec{F} = m\vec{a}$). Opisuje, da so sile, ki delujejo na volumen tekočine, dveh tipov: takšne, ki delujejo na daljavo, kot je na primer gravitacijska sila ter sile, ki delujejo direktno na površino volumna. Te sile nastopajo zaradi tlačnih razlik v okoliški tekočini in zaradi strižnih, ki predstavljajo sile zaradi viskoznosti tekočine (8, 10).

3. energijska enačba

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho E) + \nabla \cdot (\vec{v}(\rho E + p)) = \nabla \cdot (k_{eff} \nabla T - \sum_j h_j \vec{J}_j + (\bar{\bar{\tau}}_{eff} \cdot \vec{v})) + S_h$$

kjer je k_{eff} efektivna toplotna prevodnost, \vec{J} difuzijski tok komponente j . Prvi trije členi na desni strani enačbe tako opisujejo prenos energije zaradi kondukcije, difuzije in zmanjšanje energije zaradi viskoznosti. S_h predstavlja toploto, ki nastaja oziroma se porablja v kemičnih reakcijah.

Enačba izhaja iz prvega zakona termodinamike in opisuje spremembo energije v volumnu tekočine zaradi toplotnega toka in dela, ki ga opravljajo sile na volumen (8, 10).

Ker analitičnih rešitev za zgornje enačbe v splošnem ne poznamo, uporabljamo za reševanje teh enačb numerične metode. Glavni dve metodi, ki se uporabljata pri reševanju teh enačb, sta metoda končnih razlik ter metoda končnih volumnov (angl. Finite volume method), pri čemer se v večini uporablja slednja. Osnova obeh metod je, da odvode v diferencialnih enačbah nedomestimo z razlikami. Z metodo končnih volumnov preiskovano domeno razdelimo na računske celice z nekim volumnom in za njih zapišemo sistem enačb, ki ga rešujemo iterativno (8, 10).

Z RDT simulacijami lahko proučujemo tako enofazne tokove, kot tudi različne vrste dvofaznih tokov, ki so pogosti v velikem številu farmacevtskih procesov. Dvofazni tokovi za popis stanja uporabljajo večje število modelov in še skoraj enkrat toliko enačb (volume of fluid - VOF, mixture, Euler-Euler model, model diskretnih delcev), kar pomeni poleg manjše numerične stabilnosti, večjo računsko zahtevnost ter s tem počasnejši izračun (10).

Na tržišču je na voljo več komercialnih RDT paketov, med katerimi so nekateri bolj ozko usmerjeni (na primer za področje avtomobilske industrije), medtem ko so drugi namenjeni splošni uporabi. Mnogo RDT paketov je tudi odprtodnih, vendar so ti praviloma težavnejši za uporabo.

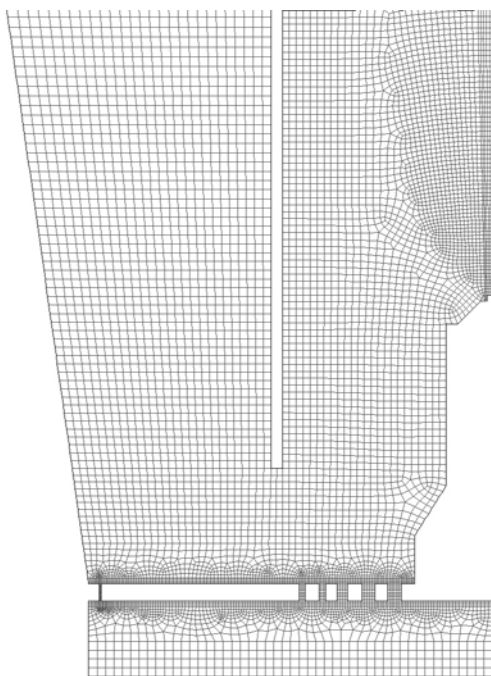
2.3 Postopek uporabe RDT paketa

Pred reševanjem nekega problema z RDT paketom se moramo najprej opredeliti o tem, katere rezultate iščemo, in katere fizikalne modele lahko uporabimo v analizi našega problema. Odločimo se, kateri del sistema bomo simulirali in preverimo katere robne pogoje poznamo na tem delu sistema. Nadalje lahko uporabo RDT paketa razdelimo na tri glavne korake: izdelava modela in računske mreže, izbira računskih modelov in izračun ter obdelava izračuna (10).

2.3.1 Izdelava modela in računske mreže

Pri izdelavi modela, ki opisuje geometrijo našega sistema moramo premisliti o možnih poenostavitvah sistema, saj lahko s tem bistveno skrajšamo čas, ki je potreben za izračun. Na izdelanem modelu moramo ustvariti računsko mrežo (Slika 1), ki bo predstavljala osnovo za numerično reševanje transportnih enačb. Pri izdelavi mreže moramo

upoštevati kompleksnost geometrije in toka ter število računskih celic v mreži. Večje število računskih celic se odraža v natančnejši rešitvi, po drugi strani pa za takšno mrežo potrebujemo večjo količino delovnega pomnilnika ter več računske moči oz. časa za izračun (10).



Slika 1: Primer dvodimenzionalne računske mreže Wursterjeve komore, ki prikazuje velikost računskih celic v okolici distribucijske plošče ter šobe za razprševanje

Figure 1: Example of two dimensional computational mesh of Wurster chamber, showing the size of computational cells in the vicinity of distribution plate and spraying nozzle

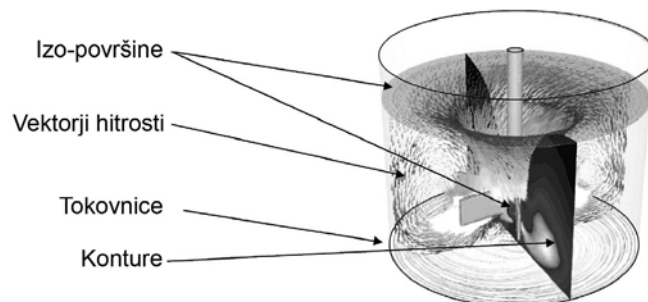
2.3.2 Izbira računskih modelov in izračun

Pri izbiri fizikalnih modelov smo na eni strani omejeni s kompleksnostjo in posledično hitrostjo reševanja enačb, po drugi strani pa s primernostjo oziroma natančnostjo modela. Na primer za simulacijo laminarnega toka tekočine ne potrebujemo turbulentnih modelov, ki bi upočasnili izračun, vendar z njimi ne bi pridobili ničesar. Nastaviti moramo tudi lastnosti simulirane snovi, kot na primer temperatura in viskoznost zraka, robne in začetne pogoje ter ostale parametre sistema. Sledi izračun vseh enačb, ki lahko trajajo od nekaj minut za enostavne geometrije z enostavnimi modeli, do več mesecev za bolj zahtevne sisteme (10).

2.3.3 Obdelava podatkov

Numerične rezultate simulacije predstavimo v numerični ali grafični obliki. Grafična oblika (Slika 2) lahko predstavlja vektorsko polje določene spremenljivke, npr. hitrost tekočine na izbrani ravnini, barvno definirane konture tlaka in druge (11). Prav tako lahko vrednosti posameznih spremenljivk podamo vzdolž določene linije, v obliki klasičnega dvodimenzionalnega grafa. Lahko podamo povprečno, minimalno ali maksimalno vrednost neke spremenljivke v določenem predelu oziroma na določeni površini. Podamo lahko tudi masni ali volumski tok tekočine

skozi različne površine. Tok tekočine skozi preiskovani sistem lahko analiziramo tudi s tokovnicami. Sledi potrditev rešitve simulacije in preverjanje ustreznosti izbranih modelov. V primeru, da želimo natančneje simulirati naš sistem ali želimo preizkusiti še druge parametre sistema, se na podlagi dobljenih rezultatov vrnemo na začetek in popravimo naš model, mrežo in nastavitve ter znova opravimo izračune (10).

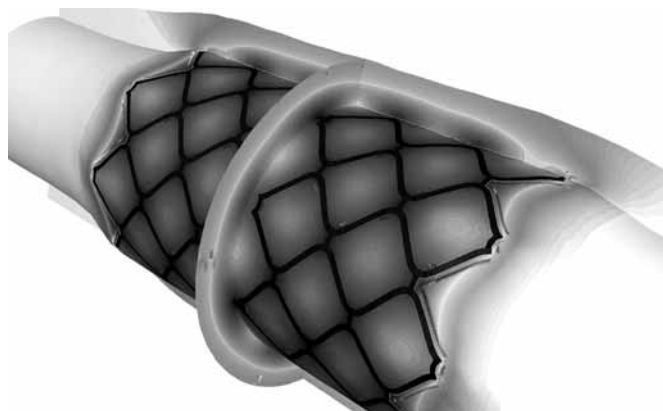


Slika 2: Načini predstavitev rezultatov simulacije (11)

Figure 2: Examples of presentation of simulation results (11)

3 Primeri uporabe RDT v farmaciji

Lastnik in razvijalec dveh največjih komercialnih RDT paketov, navaja za njihove RDT pakete široko uporabnost v farmacevtski industriji oziroma zdravstvu. V svojih reklamnih materialih omenjajo področje izdelave zdravilnih učinkovin (kristalizacija, fermentacija), farmacevtsko tehnoloških procesov, dostavnih sistemov in aplikatorjev ter pakiranja in transporta. Poudarjajo tudi dejstvo, da se uporaba RDT sklada z vizijo FDAjevih PAT in QbD smernic, ki govorijo o boljšem razumevanju proizvodnih procesov.



Slika 3: Sproščanje učinkovine iz koronarnega stenta. Temna barva predstavlja najvišjo koncentracijo zdravilne učinkovine, svetla pa najnižjo. (15)

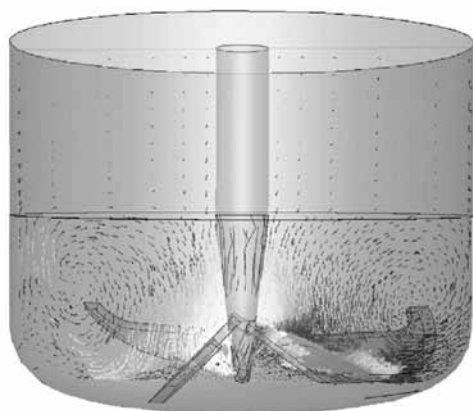
Figure 3: Drug release from a coronary stent. Dark color represents the highest concentration of active pharmaceutical ingredient and bright color the lowest one. (15)

Različni raziskovalci so z uporabo RDT proučevali kemijske reakcije v reaktorjih, kristalizacijo, razprševanje tekočine s šobami, gibanje delcev v *Wursterjevi komori*, mešanje in segregacijo med granulacijo in segregacijo delcev v mešalnikih. Na področju dostavnih sistemov so proučevali sproščanje zdravilne učinkovine iz koronarnih stentov (Slika 3), sproščanje v različnih delih očesa in gibanje delcev po inhalaciji s pomočjo inhalatorja. Takšne simulacije nam pomagajo pri načrtovanju dostavnih sistemov, saj lahko z njimi napovemo, v katere predele in kako hitro se bo sproščala zdravilna učinkovina. Zanimive pa so tudi RDT raziskave patoloških pojavov dihalnih poti in srčno-žilnega sistema pri ljudeh ter načrtovanje različnih medicinskih pripomočkov, kot so injekcije brez igel (12–14).

3.1 Mešalniki

V študiji mešanja in mletja prahov so raziskovalci s pomočjo RDT razvijali nov tip opreme za prahove. Posebnost te naprave je bila uporaba nadzorovanega pretoka zraka, s katerim pospešujemo delce, kar ima za posledico mletje zaradi trkov med delci (princip mletja na zračni curek). Raziskovalci so s simulacijo iskali morebitne mrtve predele v komori in dobljene rezultate tudi eksperimentalno potrdili (16).

V drugi študiji pa so raziskovalci s pomočjo RDT simulacije proučevali gibanje delcev v hitrovrtčnem mešalniku. S pomočjo takšnih simulacij naj bi bilo boljše razumevanje procesa granulacije in razvoj procesnih modelov. Simulacijo so raziskovalci želeli potrditi s pomočjo primerjave hitrostnih profilov na strani naprave, ki so jih pridobili s hitro kamero, vendar pa se eksperimentalni podatki niso popolnoma ujemali s simulacijo. Avtorji zaključujejo, da je potreben nadaljnji razvoj dvofaznih modelov, ki opisujejo gibanje trdnih delcev (17).



Slika 4: Hitrosti delcev znotraj hitrovrtčnega mešalnika, ki nam prikazuje območja s hitrejšim mešanjem (svetla) in počasnejšim mešanjem (temna) (17)

Figure 4: Particle velocity in high shear mixer showing areas with faster mixing (bright) and slower mixing (dark) (17)

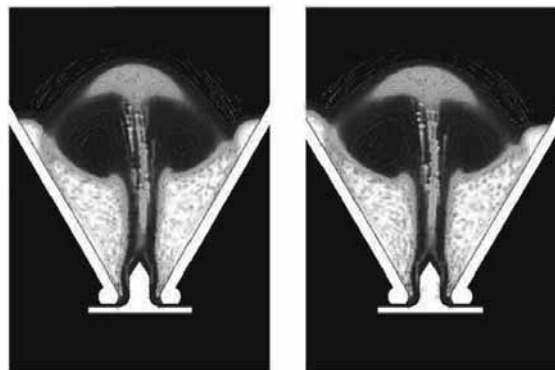
3.2 Vrtinčno slojne naprave

Z RDT simulacijo pa se da popisati tudi dogajanje v vrtinčno slojnih napravah. V študiji, v katero je bil vključen populacijski model, so raziskovalci preiskovali rast granul med postopkom granuliranja v *Wursterjevi komori*. V ločenem eksperimentu so ugotovili, da na rast

granul vpliva predvsem hrapavost površine vhodnih pomožnih snovi, kar so posredno vključili v uporabljen populacijski model (18).

Nadaljnje raziskave so proučevale kako se razporeja zrak za potekočinjenje snovi v *Wursterjevi komori*. Raziskovalci so najprej eksperimentalno določili permeabilnost distribucijske plošče in ta podatek uporabili za poenostavitev geometrije v simulaciji, v kateri so preiskovali homogenost toka zraka skozi procesno komoro. Rezultate simulacije so potrdili z meritvami temperatur stene komore. Avtorji ocenjujejo, da je mogoče s takšnimi simulacijami preizkusiti različne konstrukcijske rešitve, s katerimi bi izboljšali delovanje komore (19).

RDT simulacije postajajo vedno bolj pomembne, saj se jih zmeraj pogosteje uporablja pri razvoju nove opreme. Tako je bila RDT simulacija uporabljena pri razvoju opreme, ki je namenjena granulaciji in oblaganju. V RDT študiji je bil za proučevanje gibanja delcev v komori uporabljen dvofazni *Eulerjev pristop*, kjer je eno fazo predstavljal zrak, drugo pa trdni delci. Simulirano gibanje delcev je bilo potrjeno z meritvami padca tlaka in vizualno analizo na modelni napravi. S pomočjo simulacij so opredelili območje delovanja komore (Slika 5) (20).



Slika 5: Rezultat RDT simulacije nove vrtinčno slojne naprave v dveh različnih časovnih točkah. Vektorji prikazujejo hitrost pelet v komori, svetle konture visok volumni delež pelet ter temne konture območja brez pelet (20)

Figure 5: Result of a CFD simulation of novel fluid-bed device at two time points. Vectors showing velocity of the pellets in the chamber, bright contours high volume fraction of the pellets and dark contours areas without pellets (20)

3.3 Sušenje z razprševanjem

Sušenje z razprševanjem se pogosto uporablja v farmacevtski, še bolj pa v prehranski industriji, kar dokazuje veliko število raziskovalnih člankov s tega področja. Ne glede na namen uporabe te metode, so zakonitosti pri uporabi naprav praktično enake na obeh področjih (12).

Z RDT je možno proučevati različne zasnove naprav, na primer primerjati delovanje široke in delovanje podolgovate komore. Prav tako je mogoče optimizirati pogoje delovanja naprav v smislu izgub, kot posledica nalaganja materiala na stene. S simulacijami so ugotovili tudi, da je pri sušenju z razprševanjem pomembna velikost kapljic, ki jih sušimo. Kapljice oziroma delci, ki so manjši od 5 μm popolnoma posnemajo gibanje zraka, kapljice velike od 5 do 30 μm se tekom sušenja zmanjšajo in nato sledijo toku zraka, kapljice večje od 30 μm pa imajo zaradi geometrije proučevane komore, tendenco, da trčijo ob steno naprave in

tam ostanejo in tako znižajo izkoristek procesa. Tako lahko s pomočjo simulacije predvidimo tudi, kje bo največje območje nalaganja materiala, ki ga želimo sušiti, kar je možno izkoristiti za validacijo simulacij. Raziskovalci so rezultate simulacije sušilnika potrdili s pomočjo sušenja vodne raztopine NaCl, kjer so spremljali hitrost nalaganja materiala na stene posode. S potrjeno simulacijo so nato proučevali vpliv kota, pod katerim prihaja v komoro zrak za sušenje in ugotovili, da se pri določenem kotu bistveno spremeni tok zraka v komori in s tem tudi sušenje. Poleg tega so avtorji ugotovili, da na gibanje zraka v komori bistveno vpliva tudi sama šoba za razprševanje (21).

Nadalje avtorji ugotavljajo, da je za modeliranje sušenja z razprševanjem smiselno uporabiti 3D časovno odvisno simulacijo, saj le-ta lahko predvidi nastanek nestabilnih tokov, ki prispevajo k nalaganju materiala na stene opreme. Avtorji navajajo, da je potrebno pri simulacijah sušilnikov z razprševanjem uporabljati bolj kompleksne modele za turbulenco, kot sta Reynolds Averaged Navier Stokes (RANS) ali Large Eddy Simulation (LES), oziroma moramo v primeru uporabe modela k-epsilon pri tem uporabiti bolj gosto mrežo in krajše časovne korake (22).

V preglednem članku avtorji opisujejo različne nivoje modeliranja sušilnikov z razprševanjem. Najbolj grob pristop opisuje le enostavne masne in energijske bilance, najbolj natančno delovanje sušilnika pa opisuje ravno uporaba RDT. Tako lahko z RDT preučujemo nalaganje materiala na stene sušilnika in nove konstrukcijske rešitve sušilnikov (23).

3.4 Liofilizacija

RDT pa je mogoče uporabiti tudi kot orodje za izboljšanje zasnove in uporabe laboratorijskih in industrijskih liofilizatorjev. Na dvodimenzionalnem modelu laboratorijskega sušilnika, so bili raziskani pogoji sušenja in zasnova opreme. Potrditev simulacij je bila opravljena na tridimenzionalnem modelu industrijskega sušilnika, kjer so raziskovalci primerjali pretok par z absorpcijsko spektroskopijo in gravimetrijo. Ugotovitve te raziskave so pokazale, da je RDT primerno orodje za raziskovanje pojavov znotraj naprave v primeru, ko so meritve določenih parametrov zelo težke oziroma nemogoče. Tako je, na primer, problematična eksperimentalna vizualizacija tokov v liofilizatorju zaradi zelo nizkih tlakov. S simulacijami laboratorijskega sušilnika so raziskovalci proučevali tudi vpliv posameznih tlakov v dveh delih naprave. Avtorji študije trdijo, da je lahko RTD uporaben pripomoček pri zasnovi izboljšane hladilnega dela naprave.

Ugotovili so, da sistem za čiščenje CIP (clean in place) na industrijski napravi bistveno spremeni tok plina oziroma parne faze skozi napravo. Sistem CIP v napravi predstavlja cev, ki je nameščena v povezavi med vakuumskim in ohlajevalnim (kondenzatorskim) delom komore. Čeprav površina CIP predstavlja le 3 % površine povezovalnega dela, se maksimalna hitrost zraka, zaradi prisotnosti sistema CIP, zmanjša iz 34 m/s na 30 m/s in maksimalni pretok pare za 20%. Eksperimentalni podatek o zmanjšanju pretoka zaradi CIP sistema znaša 22%, kar je dobro ujemanje s simulacijo (24).

3.5 Reaktorji

Reaktorji so pogosto uporabljeni v začetnih fazah izdelave zdravila, to je v izdelavi zdravilnih učinkovin. Uporabljajo se pri kemijskih reakcijah, kristalizacijah ter pri izdelavi bioloških učinkovin. Reaktorjem podobni so mešalniki, ki se uporabljajo pri pripravi raztopin, emulzij ali suspenzij, ki

lahko predstavljajo končno farmacevtsko obliko oziroma se uporabijo pri izdelavi le-te (12, 13).

Kristalizacija zdravilnih učinkovin je pomembna, saj ima lahko oblika in velikost kristalov pomemben vpliv na različne procese v izdelavi farmacevtskih oblik. V študiji, ki je proučevala kristalizacijo delcev različnih velikosti, so bili delci razdeljeni v šest velikostnih razredov med 50 in 900 μm . Raziskovalci pa so tudi predpostavili, da so vse velikostne frakcije po napravi razporejene homogeno. Ugotovili so, da hitrost mešala in velikost delcev bistveno vplivata na položaj delcev v napravi. Z nadaljnimi simulacijami so proučevali vpliv različnih elementov v napravi za kristalizacijo in z njo izboljšali problem posedanja velikih delcev (25). Pri študijah kristalizacije so možne tudi študije strižnih obremenitev, ki lahko igrajo pomembno vlogo pri rasti oziroma pri poškodbah kristalov. Z dodatnimi modeli lahko proučujemo tudi rast kristalov in ocenimo njihovo končno velikost (12).



Slika 6: Tokovnice tekočine v mešalniku prikazujejo območja in hitrost mešanja (13)

Figure 6: Pathlines of liquid in a mixer displaying mixing areas and mixing velocity (13)

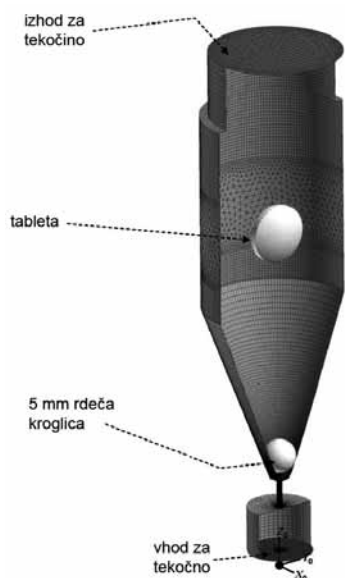
Tudi pri bioteholoških procesih si lahko pomagamo z RDT. V raztopinah je možno predvideti razporejanje zračnih mehurčkov in raztopljenih plinov ter hranilnih snovi. S takšnimi simulacijami je mogoče optimizirati pogoje delovanja reaktorja, oziroma lažje preiti na večjo ali manjšo skalo proizvodnje (12, 26).

3.6 Naprave za raztapljanje

Naslednji nivo uporabe RDT simulacij sega na področje naprav za proučevanje raztapljanja farmacevtskih oblik. S simulacijo naprave za raztapljanje I (naprava s košarico), so avtorji želeli proučiti hitrostno polje ob raztapljaljoči površini tablete. Z eksperimentom so želeli poiskati korelacijo med simuliranim hitrostnim poljem in hitrostjo raztapljanja. Ugotovili so, da obstaja linearna korelacija med hitrostjo raztapljanja tablete in maksimalno hitrostjo tekočine ob površini tablete. Ko so rezultate simulacij naprave I primerjali s simulacijami naprave II, so ugotovili, da so hitrosti tekočine v napravi I podobnega reda, a malo nižje. Avtorji zaključujejo z razmislekom, da je potrebno biti pozoren pri primerjavi profilov iz različnih naprav, z različnimi nastavitvami (27).

RDT simulacija študije hidrodinamskih razmer v napravi za raztapljanje II pri normalnih pogojih, je bila uspešno eksperimentalno potrjena. Iz eksperimentalno potrjenih simulacij, so raziskovalci študije razbrali razporeditev strižnih sil ob steni posode, ki jih je sicer zelo težko izmeriti. Ugotovili so, da je razpored strižnih sil tako pri 50 rpm, kot tudi pri 100 rpm zelo neenakomeren in da je en izmed vzrokov za variabilnost rezultatov testiranja s to napravo, tudi omenjena neenakomerna razporeditev strižnih sil. Avtorji zaključujejo, da je lahko ta faktor tudi vzrok neuspehim testom v nekaterih primerih in da je potrebno pri načrtovanju novih testov raztapljanja upoštevati tudi hidrodinamske razmere v napravi za raztapljanje II (28).

V drugi študiji naprave za raztapljanje II, so raziskovalci za potrditev simulacije primerjali hitrostno polje medija, ki so ga pridobili z metodo PIV (Particle image velocimetry). V simulaciji so se zopet osredotočili na razporeditev strižnih sil v napravi. Test raztapljanja so izvedli na dveh skupinah tablet, ki sta imeli različni položaj v napravi. Položaja so izbrali na podlagi simulacije, ki je pokazala bistveno različne strižne obremenitve. Položaj prve skupine tablet je bil v središču posode, položaj druge skupine pa je bil 21 mm stran od prve skupine. Položaja predstavljata točko z najnižjo in najvišjo strižno obremenitvijo v posodi. Hitrost raztapljanja se je zaradi položaja tablete v napravi razlikovala za faktor več kot dva, na drugi strani pa je faktor podobnosti med obema profiloma znašal le 31,5 (29).



Slika 7: Računska mreža območja simulacije naprave za raztapljanje IV ter njeni glavni elementi (30)

Figure 7: Computational mesh of domain of dissolution apparatus IV and its main components (30)

Obsežna RDT študija je potekala tudi na napravi za raztapljanje IV (pretočna celica - flow through cell). V raziskavi so proučevali tri načine uporabe pretočne celice: brez kroglic, s 5 mm rdečo kroglico ter s 5 mm rdečo kroglico in 1 mm steklenimi kroglicami. Pretočno celico brez kroglic se uporablja za proučevanje dostavnih sistemov, kjer potrebujemo visoko mehansko obremenitev. S simulacijo so ugotovili, da v takšni konfiguraciji pretok skozi celico povzroča visoke strižne sile, ki so tri velikostne

razrede večje, kot v primeru drugih dveh konfiguracij. Simulacija druge konfiguracije, kjer je pristona 5 mm rdeča kroglica, je bila težavnejša, saj so raziskovalci morali upoštevati tudi premikanje te kroglice, zaradi curka tekočine, ki prihaja skozi ozko odprtino. Ugotovili so, da je tok v okolici kroglice kompleksen in da ima bistven vpliv na vhodni curek tekočine. S simulacijami različnih pretokov skozi celico na tej konfiguraciji so ugotovili, da so sile na tableto v linearnem razmerju s povprečnim pretokom. V simulaciji tretje konfiguracije so raziskovalci nasutje 5200 steklenih kroglic predpisali kot porozno območje, s katerim so upoštevali vpliv kroglic na tok tekočine v spodnjem delu pretočne celice. Ugotovili so, da je profil hitrosti tekočine na višini tablete zelo podoben kot v primeru, ko je v sistemu samo rdeča kroglica (30).

3.7 Farmaceutske oblike za inhaliranje

Največ RDT simulacij na področju dostavnih sistemov je bilo narejenih na farmacevtskih oblikah za inhaliranje, ki omogočajo dostavo zdravilne učinkovine neposredno v pljuča, kar dokazuje veliko število publikacij s tega področja. Razlog je verjetno v tem, da je relativno enostavno mogoče izvesti preproste RDT študije, s katerimi si lahko olajšamo razvoj inhalacijskega dostavnega sistema in aplikatorja. Podobno kot za druge namene uporabe RDT simulacij, tudi v proučevanju inhalacijskih dostavnih sistemov velja, da nam kompleksnejši modeli dajejo podrobnejši vpogled v sistem, vendar so zaradi tega tudi računsko zahtevnejše.

Proučevanje inhalacijskih dostavnih sistemov lahko razdelimo na dva dela: proučevanje dostavnega sistema oz. aplikatorja in proučevanje človeškega dihalnega sistema. Pri načrtovanju inhalatorja si lahko z RDT pomagamo pri zasnovi vhodov za zrak, ustnikov, prisotnosti mrežic in tlačne kapsule. Proučujemo lahko, kako velikost delcev in njihova distribucija vpliva na njihovo gibanje. Proučujemo lahko vpliv vlažnosti zraka in različnih vdihov pacienta. Z RDT simulacijami lahko vizualiziramo tok zraka v dihalnem sistemu, proučujemo gibanje delcev po njem, raziskujemo razlike med posamezniki in proučujemo vpliv bolezenskih stanj na dostavo učinkovine (31).

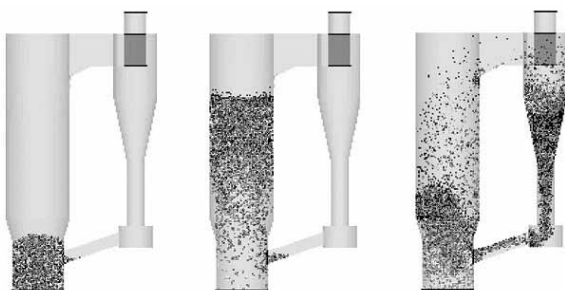
V raziskavi so z RDT preiskovali kako in koliko določeni deli inhalatorja vplivajo na njegovo delovanje. V simulacijah so uporabili model inhalatorja z različnimi dolžinami ustnika in različnimi gostotami mrežic. Simulacije so potrdili z merjenjem hitrostnega polja, z lasersko doplersko anemometrijo. V eksperimentu so ugotovili, da redkejša mrežica povzroči večje zadrževanje praška v ustniku. S simulacijo so prišli do razlage, da gosta mrežica preprečuje vrtnčenje zraka v ustniku, ki negativno vpliva na pretok praška. S krajšanjem dolžine ustnika so ugotovili, da le-to nima bistvenega vpliva na hitrostni profil zraka (32).

4 Zaključek

V članku je navedenih le nekaj primerov uporabe RDT v farmaciji. Med druga področja uporabe, ki so bolj ali manj povezana s farmacevtsko industrijo lahko štejemo tudi ogrevanje, prezračevanje in klimatizacijo, pri načrtovanju čistih prostorov (33), za proučevanje varnosti, kot na primer prašne eksplozije (34), v okoljevarstvu in nadzoru kakovosti vod. RDT simulacije so nam lahko v pomoč pri razumevanju fiziologije (prebavni trakt, srce in žile), na podlagi katerih načrtujemo nova zdravila in medicinske pripomočke (12). Tudi na področju dostavnih sistemov se mnogo pogosteje uporabljajo RDT simulacije, kot na primer pri proučevanju sproščanja učinkovine iz mikrosfer (35). Simulirajo se tudi in

in vivo pogoji, na podlagi katerih se lažje odločamo za *in vitro* teste in napovedujemo *in vitro in vivo* korelacijo (36).

Same RDT simulacije imajo omejeno zmogljivost modeliranja realnih sistemov, zato se uporabljajo sklopitve z drugimi modeli, kot sta na primer diskretni DEM model ali model končnih elementov FEM. Takšne sklopitve postajajo uporabne predvsem v zadnjih nekaj letih, saj so le-te še mnogo bolj računsko zahtevne, kot same RDT simulacije. S pomočjo kombinacije RDT-DEM lahko proučujemo interakcije med posameznimi delci, vpliv toka tekočine na delce in obratno. Primer takšnih simulacij so pnevmatski transporti snovi in vrtnično slojni sistemi (Slika 8) (37) ali vpliv zraka na polnenje matrične vdolbine tabletirke (38). Z nadaljnim razvojem računalniške opreme in simulacijskih modelov bomo lahko simulirali bolj obsežne in kompleksne sisteme, ki jih trenutno še ne moremo. Tako tretnuno še ni mogoče narediti popolne simulacije aplikacije farmacevtske oblike in spremljati sproščanja ter absorpcijo zdravilne učinkovine (39) ali simulirati industrijsko napravo, v kateri je več milijonov delcev suspendiranih v toku zraka (40).



Slika 8: RDT-DEM simulacija vrtnično slojne naprave s tremi različnimi velikostmi delcev (odtenki sivine) prikazuje segregacijo zaradi velikosti (37)

Figure 8: CFD-DEM simulation of a fluid bed device of three particle sizes (shades of gray) showing segregation due to size (37)

Pomembno se je zavedati, da pri razvoju oziroma analizi nekega sistema ne smemo uporabljati zgolj simulacij, ampak morajo biti simulacije podprte tako z eksperimenti, kot tudi z razvojem teorije oziroma modelov. Z vsemi tremi aspekti proučevanja lahko pridemo do boljšega razumevanja procesov in boljšega končnega izdelka. Boljše poznavanje procesov in njihov nadzor je hkrati tudi filozofija FDA v obliki PAT in QbD smernic (41).

5 Literatura

- Intel. Moore's Law and Intel Innovation. <http://www.intel.com/about/companyinfo/museum/exhibits/moore.htm>. Dostop: 15-11-2011.
- Performance Development | TOP500 Supercomputing Sites. http://www.top500.org/lists/2009/11/performance_development. Dostop: 17-2-2010.
- Versteeg HK, Malalasekera W. An introduction to computational fluid dynamics. Pearson Education, 2007.
- Norton T, Sun D-W. Computational fluid dynamics (CFD) - an effective and efficient design and analysis tool for the food industry: A review. *Trends Food Sci Technol* 2006; 17 (11): 600–620.
- Darelius A, Rempelgas J, Rasmuson A, et al. Fluid dynamics simulation of the high shear mixing process. *Chem Eng Sci* 2010; 164 (2-3): 418–424.
- Kremer DM, Hancock BC. Process simulation in the pharmaceutical industry: A review of some basic physical models. *J Pharm Sci* 2006; 95 (3): 517–529.
- A Brief History of Computational Fluid Dynamics (CFD) from Fluent. <http://www.fluent.com/about/cfdhistory.htm>. Dostop: 17-2-2010.
- Wendt JF. *Computational Fluid Dynamics*. Springer, 2009.
- Turboinstitut. Computerized Fluid Dynamic (CFD). http://www.turboinstitut.si/index.php?option=com_content&task=view&id=43&Itemid=94. Dostop: 17-2-2010.
- Ansys. Dokumentacija programskega paketa Fluent 6.3.26. Ansys, 2006.
- Kinnear D, Atherton M, Collins M, et al. Colour in visualisation for computational fluid dynamics. *Opt Laser Technol* 2006; 38 (4-6): 286–291.
- Ansys Webinar: Pharmaceutical Process Development Using ANSYS CFD Simulation Technologies.
- Flow Modeling Solutions for the Biomedical, Healthcare & Pharmaceutical Industries from Fluent. <http://www.fluent.com/solutions/biomedical/index.htm>. Dostop: 4-3-2010.
- Fluent News, Spring 2004. <http://www.fluent.com/about/news/newsletters/04v13i1/04v13i1>. Dostop: 1-3-2010.
- ANSYS Advantage - Volume II, Issue 2, 2008. <http://www.ansys.com/magazine/issue-6-12-2008-ansys-advantage.asp>. Dostop: 15-6-2010.
- Kay GR, Staniforth JN, Tobyn MJ, et al. Design of a fluid energy single vessel powder processor for pharmaceutical use. *Int J Pharm* 1999; 181 (2): 243–254.
- Darelius A, Rasmuson A, van Wachem B, et al. CFD simulation of the high shear mixing process using kinetic theory of granular flow and frictional stress models. *Chem Eng Sci* 2008; 63 (8): 2188–2197.
- Rajniak P, Stepanek F, Dhanasekharan K, et al. A combined experimental and computational study of wet granulation in a Wurster fluid bed granulator. *Powder Technology* 2009; 189 (2): 190–201.
- Depypere F, Pieters JG, Dewettinck K. CFD analysis of air distribution in fluidised bed equipment. *Powder Technol* 2004; 145 (3): 176–189.
- Jacob M. ProCell technology: Modelling and application. *Powder Technol* 2009; 189 (2): 332–342.
- Langrish TAG, Fletcher DF. Spray drying of food ingredients and applications of CFD in spray drying. *Chem Eng Process* 2001; 40 (4): 345–354.
- Fletcher DF, Guo B, Harvie DJE, et al. What is important in the simulation of spray dryer performance and how do current CFD models perform? *Appl Math Model* 2006; 30 (11): 1281–1292.
- Langrish TAG. Multi-scale mathematical modelling of spray dryers. *J Food Eng* 2009; 93 (2): 218–228.
- Alexeenko AA, Ganguly A, Nail SL. Computational analysis of fluid dynamics in pharmaceutical freeze-drying. *J Pharm Sci* 2009; 98 (9): 3483–3494.
- Sha Z, Oinas P, Louhi-Kultanen M, et al. Application of CFD simulation to suspension crystallization—factors affecting size-dependent classification. *Powder Technol* 2001; 121 (1): 20–25.
- Gad SC. *Handbook of pharmaceutical biotechnology*. John Wiley and Sons, 2007.
- D'Arcy DM, Corrigan OI, Healy AM. Evaluation of hydrodynamics in the basket dissolution apparatus using computational fluid dynamics—Dissolution rate implications. *Eur J Pharm Sci* 2006; 27 (2-3): 259–267.
- Kukura J, Baxter JL, Muzzio FJ. Shear distribution and variability in the USP Apparatus 2 under turbulent conditions. *Int J Pharm* 2004; 279 (1-2): 9–17.
- Baxter JL, Kukura J, Muzzio FJ. Hydrodynamics-induced variability in the USP apparatus II dissolution test. *Int J Pharm* 2005; 292 (1-2): 17–28.
- Kakhi M. Mathematical modeling of the fluid dynamics in the flow-through cell. *Int J Pharm* 2009; 376 (1-2): 22–40.
- Dufour F, Nichols S, Downie S, et al. A Review of CFD Applications to Pulmonary Drug Delivery: Pros, Cons and Gaps.
- Coates MS, Fletcher DF, Chan H-K, et al. Effect of design on the performance of a dry powder inhaler using computational fluid dynamics. Part 1: Grid structure and mouthpiece length. *J Pharm Sci* 2004; 93 (11): 2863–2876.
- Rouaud O, Havet M. Computation of the airflow in a pilot scale clean room using K-epsilon turbulence models. *Int J Pharm* 2002; 25 (3): 351–361.
- Kosinski P, Hoffmann AC. Dust explosions in connected vessels: Mathematical modelling. *Powder Technol* 2005; 155 (2): 108–116.

35. Arifin DY, Lee LY, Wang C-H. Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. *Adv Drug Deliver Rev* 2006; 58 (12-13): 1274–1325.
36. D'Arcy DM, Healy AM, Corrigan OI. Towards determining appropriate hydrodynamic conditions for in vitro in vivo correlations using computational fluid dynamics. *Eur J Pharm Sci* 2009; 37 (3-4): 291–299.
37. Chu KW, Yu AB. Numerical simulation of complex particle-fluid flows. *Powder Technol* 2008; 179 (3): 104–114.
38. Guo Y, Kafui KD, Wu C-Y, et al. A coupled DEM/CFD analysis of the effect of air on powder flow during die filling. *AIChE J* 2009; 55 (1): 49–62.
39. Sugano K. Theoretical comparison of hydrodynamic diffusion layer models used for dissolution simulation in drug discovery and development. *Int J Pharm* 2008; 363 (1-2): 73–77.
40. Turton R. Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms. *Powder Technol* 2008; 181 (2): 186–194.
41. Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration. Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf>. Dostop: 10-3-2010.