



Разработка и практическое применение расчетной модели процесса гранулирования в псевдооживленном слое

О. А. Зырянов¹✉, Г. Э. Бркич¹, Н. В. Пятигорская¹, Б. Б. Сысуев²,
М. И. Лавров³, Д. А. Мигалев¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик» (АНО «ЕАНП»). 119049, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный Округ Якиманка, пр-кт Ленинский, д. 9

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (МГУ имени М. В. Ломоносова). 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

✉ Контактное лицо: Зырянов Олег Анатольевич. E-mail: zurianov2009@gmail.com

ORCID: О. А. Зырянов – <https://orcid.org/0000-0001-9038-8720>;

Г. Э. Бркич – <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>;

Н. В. Пятигорская – <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>;

Б. Б. Сысуев – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>;

М. И. Лавров – <https://orcid.org/0000-0002-9005-3223>;

Д. А. Мигалев – <https://orcid.org/0009-0004-0938-9195>.

Статья поступила: 12.02.2025

Статья принята в печать: 16.02.2026

Статья опубликована: 20.02.2026

Резюме

Введение. Контроль генерации распределения свойств гранул продукта, в частности распределения размеров, плотности и морфологии частиц, в технологии влажного гранулирования является сложным процессом, в котором одновременно происходит ряд явлений, которые в совокупности контролируют указанные фармацевтико-технологические свойства смесей. Разработанная расчетная модель процесса гранулирования позволит создавать и проектировать процессы с уменьшенным уровнем затрат, без трудоемкой экспериментальной проверки в различных масштабах работы. Понимание того, как равномерно распределить связующее вещество с помощью расчетной модели, не только поможет контролировать распределение зародышей гранул, но и приведет к более управляемому технологическому процессу. Одним из критериев устойчивой расчетной модели процесса гранулирования является уменьшение неликвидных партий продуктов, не соответствующих спецификациям.

Цель. Применение разработанной расчетной модели для оптимизации процесса гранулирования твердых лекарственных форм.

Материалы и методы. Для разработки расчетной модели процесса гранулирования были использованы и объединены формулы определения насыпной плотности до и после уплотнения, краевого угла смачивания, насыпной плотности, эффективной пористости, уравнения гидродинамики Козени – Кармана, модифицированное дифференциальное уравнение Лукаса – Уошберна, уравнения скорости распыления и движения частиц в зоне распыления, времени проникновения капли в порошок слой и безразмерного потока распыления. Объектом исследования экспериментального подтверждения разработанной расчетной модели процесса гранулирования являлся порошок лекарственного средства, содержащий активную фармацевтическую субстанцию на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана – ТСТ-9 и подлежащий дальнейшему таблетированию. В качестве увлажнителей в экспериментальных исследованиях рассматривали использование следующих жидкостей: воды очищенной и раствора гипромеллозы. Вязкость образцов измерялась с помощью вибровискозиметра SV-10 (A&D, Япония). Экспериментальное гранулирование проводилось в установке с псевдооживленным слоем. Для определения показателей качества смеси и гранул использовались тестер сыпучести ручной с цифровым измерителем высоты EFT-01 (Electrolab, Индия) и тестер насыпной плотности ETD-1020 (Electrolab, Индия). Поверхностное натяжение гранулирующих жидкостей измерялось на тензиометре К6 по методу отрыва кольца (метод дю Нуи) (KRÜSS GmbH, Германия).

© Зырянов О. А., Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В., Сысуев Б. Б., Лавров М. И., Мигалев Д. А., 2026

© Zyryanov O. A., Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Sysuev B. B., Lavrov M. I., Migalev D. A., 2026

Результаты и обсуждение. Впервые представлен алгоритм вычисления параметров расчетной модели процесса гранулирования, времени проникновения капли, которое контролируется фармацевтико-технологическими характеристиками состава лекарственной формы, и безразмерного потока распыления, который регулируется параметрами процесса. Их установленные значения позволили осуществить прогноз поведения гранул и выход продукта.

Заключение. В данной работе продемонстрировано применение расчетной модели для прогнозируемого получения гранул на примере разработки технологии получения лекарственного средства на основе активной фармацевтической субстанции, являющейся производным 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана – ТСТ-9. В результате проектируемые значения расчетной модели имели подтверждение в экспериментальных исследованиях гранулирования в установке с псевдооживленным слоем с применением различных увлажняющих жидкостей.

Ключевые слова: процесс гранулирования, нуклеация гранул, влажное гранулирование, псевдооживленный слой

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. О. А. Зырянов – сбор, анализ и обобщение данных, вклад в концепцию, редактирование текста рукописи. Г. Э. Бркич – разработка концепции, написание и редактирование текста рукописи. Н. В. Пятигорская – утверждение окончательного варианта статьи для публикации. Б. Б. Сысуйев – критический пересмотр текста. М. И. Лавров – подготовка и редактирование текста рукописи. Д. А. Мигалев – проведение экспериментальных исследований. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Зырянов О. А., Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В., Сысуйев Б. Б., Лавров М. И., Мигалев Д. А. Разработка и практическое применение расчетной модели процесса гранулирования в псевдооживленном слое. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2026;15(1):96–105. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2034>

Development and practical application of a computational model of the pelletizing process in a fluidized bed

Oleg A. Zyryanov¹✉, Galina E. Brkich¹, Natalia V. Pyatigorskaya¹, Boris B. Sysuev², Mstislav I. Lavrov³, Daniil A. Migalev¹

¹ I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Autonomous non-profit organization "Eurasian Academy of Good Practices". 9, Leninsky ave., Moscow, vet. g. Yakimanka Municipal District, 119049, Russia

³ Lomonosov Moscow State University. 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

✉ **Corresponding author:** Oleg A. Zyryanov. **E-mail:** zurianov2009@gmail.com

ORCID: Oleg A. Zyryanov – <https://orcid.org/0000-0001-9038-8720>;
Galina E. Brkich – <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>;
Natalia V. Pyatigorskaya – <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>;
Boris B. Sysuev – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>;
Mstislav I. Lavrov – <https://orcid.org/0000-0002-9005-3223>;
Daniil A. Migalev – <https://orcid.org/0009-0004-0938-9195>.

Received: 12.02.2025

Accepted: 16.02.2026

Published: 20.02.2026

Abstract

Introduction. Controlling the generation of the distribution of the properties of product granules, in particular the size distribution, density and morphology of particles in wet granulation technology is a complex process in which a number of phenomena occur simultaneously, which collectively control the specified pharmaceutical and technological properties of mixtures. The developed computational model of the granulation process will allow you to create and design processes with a reduced cost level of expensive, time-consuming experimental verification at various scales of work. Understanding how to evenly distribute the binder using a computational model will not only help control the distribution of granule nuclei, but will also lead to a more manageable technological process. One of the criteria for a stable calculation model of the granulation process is the reduction of illiquid batches of products that do not meet specifications.

Aim. Application of the developed computational model to optimize the granulation process of solid dosage forms.

Materials and methods. To develop a computational model of the granulation process, formulas for determining the bulk density before and after compaction, the wetting edge angle, bulk density, effective porosity, the Kozeny – Karman hydrodynamics equations, the modified Lucas – Washburn differential equation, the equations of spray velocity and particle motion in the spray zone, the time of penetration of a drop into a powder layer and the dimensionless spray flow. The object of the experimental confirmation of the developed computational model of the granulation process was the powder of a medicinal product containing an active pharmaceutical substance based on a derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan – TST-9 and subject to further tableting. The following liquids were considered as humidifiers in experimental studies: purified water and hypromellose solution. The viscosity of the samples was measured using a vibration viscometer SV-10 (A&D, Japan). Experimental granulation was carried out in an installation with a fluidized bed. To determine the quality indicators

of the mixture and granules, a manual flowability tester with a digital height meter EFT-01 (Electrolab, India) and a bulk density tester were used ETD-1020 (Electrolab, India). The surface tension of granulating liquids was measured on a K6 tensiometer using the ring separation method (the due Nui method) (KRÜSS GmbH, Germany).

Results and discussion. An algorithm is presented for calculating the parameters of the computational model of the granulation process, the time of droplet penetration, which is controlled by the pharmaceutical and technological characteristics of the composition of the dosage form, and the dimensionless spray flow, which is regulated by the process parameters. Their established values made it possible to predict the behavior of granules and product yield.

Conclusion. In this paper, the application of a computational model for the predicted production of granules is demonstrated by the example of the development of a technology for obtaining a drug based on an active pharmaceutical substance that is a derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan – TST-9. As a result, the projected values of the computational model were confirmed in experimental studies of granulation in a fluidized bed installation using various moisturizing liquids.

Keywords: granulation process, nucleation of granules, wet granulation, fluidized bed

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Oleg A. Zyryanov – data collection, analysis and summarization, contribution to the concept, editing of the manuscript. Galina E. Brkich – concept development, writing and editing of the manuscript. Natalia V. Pyatigorskaya – approval of the final version of the article for publication. Boris B. Sysuev – critical revision of the text. Mstislav I. Lavrov – preparation and editing of the manuscript. Daniil A. Migalev – conducting experimental studies. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Zyryanov O. A., Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Sysuev B. B., Lavrov M. I., Migalev D. A. Development and practical application of a computational model of the pelletizing process in a fluidized bed. *Drug development & registration*. 2026;15(1):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2034>

ВВЕДЕНИЕ

Прогнозирование технологических процессов получения лекарственных форм с помощью методологии «качество путем проектирования» (QbD) целесообразно выполнять на основании как стандартных наборов характеристических измерений, так и вычисляемых физических пределов технологических процедур для сокращения объемов проведения экспериментальных исследований.

Контроль генерации распределения свойств гранул продукта, в частности распределения размеров, плотности и морфологии частиц, в технологии влажного гранулирования является сложным процессом, в котором одновременно происходит ряд явлений, которые в совокупности контролируют указанные фармацевтико-технологические характеристики состава смесей [1, 2].

Принято считать, что эти процессы сформированы из следующих уровней:

- нуклеации (первая стадия фазового перехода) и дисперсии связующего, при которых капли жидкости взаимодействуют с порошком в слое, образуя новые гранулы;
- консолидации и роста, при которых гранулы сталкиваются друг с другом. Некоторые из этих столкновений могут привести к коалесценции гранул. Гранулы также могут расти путем наслаивания порошка на существующие гранулы;

- разрыва и истирания, при которых влажные гранулы разбиваются, образуя более мелкие гранулы из-за удара об импеллеры и измельчители.

Процессы нуклеации, происходящие в зоне распыления, чрезвычайно важны для достижения хорошего распределения жидкости, что приводит к гранулированию с относительно узким интервалом распределения размеров гранул. Лучшая нуклеация происходит, когда каждая капля образует одноядерную гранулу (управляемая каплей нуклеация).

Подобное поведение смеси в грануляторе формируется регулируемыми протекающими физическими процессами/критериями:

- быстрым проникновением капли для предотвращения взаимодействия с другими, медленно протекающими каплями на поверхности слоя;
- минимальным значением скорости подачи гранулирующей жидкости на поверхность порошка.

Если управляемые процессы выйдут за пределы устанавливаемых интервалов технологии получения влажного гранулирования, в зоне распыления будут образовываться крупные гранулы или комки, и тогда потребуется механическое воздействие в грануляторе [3].

Авторы работы [4] после обширных экспериментов и наблюдений за процессом роста и деформации гранул предположили, что характер их роста является функцией двух основных параметров: максималь-

ного насыщения пор порошка жидкостью и величины деформации во время удара. В частности, существуют две области роста, где процесс нуклеации может полностью контролировать свойства гранул: режимы «зародышеобразование» и «индукция».

Карта режима роста гранул, представленная авторами в работе [5], визуализирует, когда зародышеобразование доминирует над ростом, однако она не описывает, каким именно образом контролировать их зародышеобразование. Понимание того, как равномерно распределить связующее вещество с помощью карты режима нуклеации, не только поможет контролировать распределение зародышей гранул, но и приведет к более управляемому их росту.

Разработанная расчетная модель процесса гранулирования позволит создавать и проектировать процессы с уменьшением затрат на дорогостоящую и трудоемкую экспериментальную проверку в различных масштабах работы. Оптимизация процесса в интервалах, выстроенных моделью, масштаба производства позволит вносить изменения в технологический процесс с более высокой гибкостью. Одним из критериев устойчивой модели является уменьшение неликвидных партий продуктов гранулирования, не соответствующих спецификациям.

Целью данной статьи является применение разработанной расчетной модели для оптимизации процесса гранулирования твердых лекарственных форм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для экспериментального подтверждения разработанной расчетной модели процесса гранулирования использовался порошок лекарственного средства, содержащий активную фармацевтическую субстанцию на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана – ТСТ-9 [6], обладающую низкими фармацевтико-технологическими характеристиками [7]. Порошковую смесь лекарственного средства ТСТ-9 перед таблетированием необходимо было гранулировать. Состав вспомогательных веществ в лекарственном средстве ТСТ-9 представлен в таблице 1.

В качестве увлажнителей в экспериментальных исследованиях использовали следующие жидкости: воду очищенную (гранулирующая жидкость № 1) и 5%-й водный раствор гипромеллозы (гранулирующая жидкость № 2). Вязкость образцов измерялась с помощью вибровискозиметра SV-10 (A&D, Япония). Контактные углы смачивания на смеси порошка для гранулирования измерялись с помощью метода 1 ОФС.1.1.1.0013. Порошок гипромеллозы был предварительно подвержен просеиванию через сито с диаметром пор 180 мкм. Материал большего размера не использовался для эксперимента. В исследованиях использовалась вода очищенная, соответствующая требованиям ФС.2.2.0020 Государственной фар-

макопей (ГФ) РФ XV издания¹. Поверхностное натяжение гранулирующих жидкостей измерялось на тензиометре К6 по методу отрыва кольца (метод дю Нуи) (KRÜSS GmbH, Германия).

Экспериментальное гранулирование проводилось в установке с псевдооживленным слоем серии FBM 3-15 (QUARCO, Швейцария), оснащенной перистальтическим насосом и внутренним сменным фильтром. В исследованиях использовалась форсунка SCHLICK с регулируемым диаметром отверстия распыления (максимальное значение – 2,2 мм; минимальное – 0,5 мм).

Для определения показателей качества смеси и гранул использовались тестер сыпучести ручной с цифровым измерителем высоты EFT-01 (Electrolab, Индия) и тестер насыпной плотности ETD-1020 (Electrolab, Индия). Для оценки распределения частиц порошка и гранул по размеру использовали набор сит в соответствии с классификацией типовых размеров, представленных в ОФС.1.4.2.0032 ГФ РФ XV [11]. Показатели качества порошка для гранулирования представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ГФ РФ XV впервые введена ОФС.1.1.1.0013 «Смачиваемость пористых твердых веществ» [11]. Область ее применения распространяется на этапы фармацевтической разработки, когда необходимо произвести исследования по оценке взаимодействия между жидкостями и порошками.

С применением метода 1 лежащей (неподвижной) капли, когда капля помещается на гладкую твердую поверхность порошка, формируется три интерфейса взаимодействия (жидкость – твердое тело, жидкость – пар и твердое тело – пар). Каждый из этих интерфейсов имеет поверхностную энергию или натяжение, связанное с ним, выражающееся в показателях: $\gamma^{ж/тв}$, $\gamma^{ж/пар}$ и $\gamma^{тв/пар}$.

Баланс сил определяется значением контактного угла (Θ) (или краевого угла смачивания), образуемого каплей на поверхности, с помощью уравнения Юнга:

$$\gamma^{тв/пар} = \gamma^{ж/тв} + \gamma^{ж/пар} \cdot \cos \Theta,$$

где $\gamma^{тв/пар}$ – поверхностное натяжение твердого вещества на границе с воздухом; $\gamma^{ж/тв}$ – межфазное натяжение (взаимодействие) твердого вещества с жидкостью; $\gamma^{ж/пар}$ – поверхностное натяжение жидкости на границе с воздухом; Θ – угол смачивания, или крайевой угол смачивания.

Низкие значения Θ соответствуют хорошему смачиванию поверхности жидкостью. Когда $\Theta = 0$, жидкость образует пленку на твердой поверхности. Про-

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Доступно по: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> Ссылка активна на 12.02.2025.

Таблица 1. Вспомогательные вещества в составе порошка лекарственного средства ТСТ-9

Table 1. Excipients in the composition of the powder of the medicinal product TST-9

№	Вспомогательное вещество Auxiliary substance	Нормативные документы Regulatory documents	Функция Function
1	Микрокристаллическая целлюлоза 102 Microcrystalline cellulose 102	ЕPh ¹	Наполнитель Filler
2	Гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) Hydroxypropylmethylcellulose (hypromellose)	Фармакопея Евразийского экономического союза ² и сведения справочника вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств ³ Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union ² and information from the directory of excipients used in the manufacture of medicines ³	Наполнитель Filler
3	Поливинилпирролидон К-25 Polyvinylpyrrolidone K-25		Дезинтегрант Disintegrant
4	Стеарилфумарат натрия Sodium Stearyl Fumarate		Скользящее Sliding
5	Ароматизатор лимонный Lemon flavor		Модификатор вкуса Taste Modifier
6	Ароматизатор «мандарин» Tangerine flavor		Модификатор вкуса Taste Modifier
7	Сукралоза Sucralose		Модификатор вкуса Taste Modifier
8	Авицелл PH-101 Avicel PH-101		Наполнитель Filler

Примечание.

¹ Европейская фармакопея: публикуется в соответствии с Конвенцией о разработке Европейской Фармакопеи: (Серия Европейских договоров № 50). 8-е изд. М.: Ремедиум; 2015. С. 2015–2032.

² Решение коллегии Евразийской экономической комиссии от 25 октября 2022 года № 150 «О внесении изменений в Фармакопею Евразийского экономического союза». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/352073417>. Ссылка активна на 12.02.2025.

³ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.06.2019 № 95 «О справочнике вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_326845/92d3e3d03094ed76da5c15fa72b687f1cebd5931/ Ссылка активна на 12.02.2025.

Note.

¹ European Pharmacopoeia: published in accordance with the Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia: (European Treaty Series No. 50). 8th ed. Moscow: Remedium; 2015. P. 2015–2032.

² Resolution of the Board of the Eurasian Economic Commission of October 25, 2022, No. 150 "On Amendments to the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/352073417>. Accessed: 12.02.2025.

³ Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission of June 11, 2019, No. 95 "On the directory of excipients used in the production of medicines". Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_326845/92d3e3d03094ed76da5c15fa72b687f1cebd5931/ Accessed: 12.02.2025.

изведение показателей $\gamma^{ж/пар} \cdot \cos \Theta$ иными словами можно определить как адгезионное натяжение.

Гранулирующая жидкость будет самопроизвольно проникать в слой порошка только при $\Theta < 90^\circ$; то есть при $\cos \Theta > 0$. Если $\cos \Theta < 0$, то есть $\Theta > 90^\circ$, капля будет находиться на поверхности слоя неограниченно долго [8]. Это первый критерий эффективного проникновения капли гранулирующей жидкости.

Рассмотрим зону распыления увлажняющей жидкости и перекрытия частиц порошка каплями некоторого объема V_d в слое порошка, где эффективный размер капилляров равен R_{eff} (радиус пор), эффективная пористость (то есть доля капилляров для проникновения жидкости – открытая пористость) слоя равна E_{eff} , а время полного проникновения кап-

ли в зоне перекрытия частиц порошка увлажняющей жидкостью составляет t_p .

Для вычисления объема капли V_d гранулирующей жидкости была использована формула определения шарового сегмента сферической капли:

$$V_d = (\pi \cdot h^3)/6,$$

где V_d – объем шарового сегмента сферической капли, м³; h – средняя высота капель, мкм.

Для слоя порошка, где пористость неоднородна и состоит из сочетания мелких капилляров и более крупных отверстий, или макропор, жидкость не будет втягиваться в макропоры за счет капиллярного всасывания [9].

Таблица 2. Фармацевтико-технологические характеристики порошка лекарственного средства ТСТ-9

Table 2. Pharmaceuticals-technological characteristics of the powder of the medicinal product TST-9

№	Показатель Indicator	Значение Meaning	Методика Methodology
1	Насыпная плотность до уплотнения, г/мл (ρ_p) Bulk density up to compaction, g/ml (ρ_p)	1,54	ГФ XV, ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения» SP XV GPM.1.4.2.0024 "Bulk density and density after compaction"
2	Насыпная плотность после уплотнения, г/мл (ρ_{tap}) Bulk density after compaction, g/ml (ρ_{tap})	0,93	
3	Общая пористость Total porosity	0,5	ГФ XV, ОФС.1.1.1.0008 «Определение удельной площади поверхности методом воздухопроницаемости» SP XV GPM. 1.1.1.0008 "Determination of the specific surface area by the method of breathability"
4	Удельная площадь поверхности, м ² /г (S) Specific surface area, m ² /g (S)	0,335	
5	Средний диаметр частиц порошка, мкм (d_{med}) The average diameter of the powder particles, μm (d_{med})	17,9	В приближении по величине удельной поверхности всех частиц одинакового размера и шарообразной формы оценивали средний диаметр частиц. Рассчитывали как $d_{med} = 6/S$ In the approximation of the same size and spherical shape of all particles, the average particle diameter was estimated by the magnitude of the specific surface area. We calculated how $d_{med} = 6/S$

Для такого порошкового материала используется общее понятие пористости, которое вычисляется как:

$$E_{tap} = 1 - (\rho_{tap} / \rho_p),$$

где E_{tap} – доля пористости, приходящаяся на макропоры, которые не способствуют всасыванию жидкости; ρ_{tap} – насыпная плотность после уплотнения, г/мл; ρ_p – насыпная плотность до уплотнения, г/мл.

Авторы работы [10] показали, что эффективную пористость, доступную для проникновения капли, можно оценить, учитывая только мелкие капилляры, которые способствуют капиллярному всасыванию.

Эффективную пористость можно выразить следующим образом:

$$E_{eff} = E_{tap} \cdot (1 - E + E_{tap}),$$

где E_{eff} – эффективная пористость, доступная для проникновения капли; E – общая пористость слоя (изначально значение принимается за 0,5); E_{tap} – доля пористости, приходящаяся на макропоры, которые не способствуют всасыванию жидкости.

Значение R_{eff} можно вычислить с использованием уравнения Козени – Кармана (соотношение, используемое в области гидродинамики для расчета падения давления жидкости, протекающей через уплотненный слой твердых тел) [11]:

$$R_{eff} = \frac{d_{med} \cdot E_{eff}}{3 \cdot (1 - E_{eff})},$$

где R_{eff} – эффективный радиус пор, м; d_{med} – средний диаметр по удельной площади поверхности (рассчитывается из удельной поверхности порошка, представляющей собой сумму наружных поверхностей всех частиц, имеющих в единице его объема или массы); E_{eff} – эффективная пористость, которая учитывает реальные условия в пористом материале.

В этом случае капля увлажняющей жидкости покрывает количество капилляров в слое порошка пропорционально ее проецируемой площади. Таким образом, значение времени проникновения капли увлажняющей жидкости t_p можно выразить следующим образом:

$$t_p = 1,35 \cdot \frac{V_d^{2/3} \cdot \eta}{R_{eff} \cdot E_{eff}^2 \cdot \gamma^{ж/нап} \cdot \cos \Theta},$$

где η – вязкость жидкости, Па·с; $\gamma^{ж/нап}$ – поверхностное натяжение жидкости на границе жидкость/пар, мН/м; Θ – краевой угол смачивания (или контактный угол) жидкости, градусы.

Важно отметить, что авторами исследования [12] была впервые выведена формула определения t_p , учитывающая основные характеристики состава лекарственного средства, которые влияют на проникновение капли (распределение размеров порошка, вязкость жидкости и адгезионное натяжение), но не позволяющая оценить вклад технологических параметров оборудования и в достаточной степени достоверно определить перспективы выхода продукта. Так как перекрытие капель в зоне распыления контролируется параметрами оборудования.

Таблица 3. Параметры расчетной модели процесса гранулирования

Table 3. Parameters of the calculation model of the granulation process

№	Параметр расчетной модели процесса Parameter of the calculation model of the process	Обозначение Designation	СИ SI	Формула Formula	Интерпретация Interpretation
1	Объем шарового сегмента сферической капли The volume of the spherical segment of a spherical drop	V_d	м^3 m^3	$V_d = (\pi \cdot h^3) / 6$	Капля увлажняющей жидкости покрывает количество капилляров в слое порошка, пропорциональное объему ее шарового сегмента A drop of moisturizing liquid will cover the number of capillaries in the powder layer, in proportion to the volume of its spherical segment
2	Пористость Porosity	$E_{\text{тап}}$	*	$E_{\text{тап}} = 1 - (\rho_{\text{тап}} / \rho_p)$	Характеристическое значение для порошка, где пористость неоднородна The characteristic value for a powder where the porosity is heterogeneous
3	Эффективная пористость Effective porosity	E_{eff}	*	$E_{\text{eff}} = E_{\text{тап}} \cdot (1 - E + E_{\text{тап}})$	Отражает пористость, доступную для проникновения капли Reflects the porosity available for droplet penetration
4	Эффективный размер капилляров (радиус пор) Effective capillary size (pore radius)	R_{eff}	м m	$R_{\text{eff}} = \frac{d_{\text{мед}} \cdot E_{\text{eff}}}{3 \cdot (1 - E_{\text{eff}})}$	Уравнение Козени – Кармана – соотношение, используемое в области гидродинамики для расчета падения давления жидкости, протекающей через уплотненный слой твердых тел The Kozeny – Karman equation is a ratio used in the field of hydrodynamics to calculate the pressure drop of a liquid flowing through a compacted layer of solids
5	Время проникновения гранулирующей жидкости в смесь порошка The penetration time of the granulating liquid into the powder mixture	t_p	с s	$t_p = 1,35 \cdot \frac{V_d^{2/3} \cdot \eta}{R_{\text{eff}} \cdot E_{\text{eff}}^2 \cdot \gamma^{\text{ж/нап}} \cdot \cos \Theta}$	Геометрические соображения относительно поведения капли гранулирующей жидкости с учетом уравнения Лукаса – Уошберна Geometric considerations of the behavior of a droplet of a granulating liquid taking into account the Lucas – Washburn equation
6	Безразмерная величина потока распыления Dimensionless amount of spray flow	ψ	*	$\psi = \frac{3 \cdot Q_{\text{сп}}}{2 \cdot W_{\text{сп}} \cdot d_{\text{мед}}}$	Произведение двух потоков – скорости формирования проекционной площади капель из сопла и скорости, с которой площадь поверхности порошка проходит через зону распыления The product of two flows – the rate of formation of the projected area of droplets from the nozzle and the rate at which the surface area of the powder passes through the spray zone

Примечание. * Параметр расчетной модели не имеет размерности величины измерения.

Note. * The calculation model parameter does not have the dimension of the measurement value.

Рассмотрим детально зону распыления, где скорость формирования проекционной площади каплей гранулирующей жидкости из сопла составляет:

$$A_d = \frac{3 \cdot Q_{sp}}{2 \cdot d_{med}}$$

где A_d – скорость формирования проекционной площади каплей гранулирующей жидкости; Q_{sp} – скорость распыления, иными словами, значение подачи объема жидкости в единицу времени (параметр, задаваемый перистальтическим насосом); d_{med} – средний диаметр капли, выходящей из сопла форсунки, соответствующий удельной поверхности.

Скорость, с которой площадь поверхности порошка проходит через зону распыления, составляет:

$$A_p = V_{sp} \cdot W_{sp}$$

где A_p – скорость, с которой площадь поверхности порошка проходит через зону распыления; V_{sp} – скорость движения порошка в зоне распыления (значение скорости заданного потока воздуха в камере с псевдооживлением); W_{sp} – ширина зоны распыления, перпендикулярная направлению потока порошка (обычно вычисляется умножением первого числа на маркировку форсунки $\times 5$).

Произведение двух потоков V_{sp} и W_{sp} формирует безразмерный поток распыления (ψ), который выражается в виде:

$$\psi = \frac{3 \cdot Q_{sp}}{2 \cdot W_{sp} \cdot d_{med}}$$

Таким образом, некоторая безразмерная величина (ψ) составляет основу модели влажного гранулирования и объясняет с физической точки зрения поведение порошка непосредственно в зоне распыления.

Уравнение показывает, что, когда поток распыления низкий, через зону распыления проходит большое количество порошка по сравнению с количеством генерируемых капель и каждая капля, вероятно, попадет на свободную площадь порошка. Если поток распыления высокий, капли, скорее всего, будут перекрываться с образованием слипающихся агломератов.

Параметры разработанной расчетной модели процесса гранулирования представлены в таблице 3.

Показатели расчетной модели, приведенные в таблице 3, учитывают фармацевтико-технологические характеристики состава лекарственного средства, которые влияют на проникновение капли (распределение размеров порошка, вязкость жидкости и адгезионное натяжение). Таким образом, время проникновения капли в значительной степени контролируется ее технологическими характеристиками.

Для экспериментального подтверждения разработанной расчетной модели процесса гранулирования были установлены фармацевтико-технологические характеристики состава гранулирующих жидкостей и параметры зоны распыления в установке с псевдооживленным слоем, которые используются в вычислениях (таблицы 4 и 5).

Таблица 4. Технологические показатели гранулирующих жидкостей

Table 4. Technological parameters of granulating liquids

№	Показатель Indicator	Гранулирующая жидкость № 1 Granulating liquid No. 1	Гранулирующая жидкость № 2 Granulating liquid No. 2
1	Вязкость, Па · с Viscosity, Pa · s	10 ⁻³	10 ⁻¹
2	Поверхностное натяжение, мН/м Surface tension, mN/m	70	43
3	Средняя высота сферической капли, мкм* The average height of a spherical drop, μm*	100	250
4	Величина контактного угла (Θ), градусы** The value of the contact angle (Θ), degrees**	50	30
5	Объем, мл Volume, ml	600	600**

Примечание. * На основании данных компании Spraying Systems Co.

** Величина контактного угла была установлена по отношению к смеси для гранулирования, состоящей из микрокристаллической целлюлозы и гипромеллозы в пропорции 1:1.

*** По завершении этапа распыления для промывки шлангов и форсунки использовалось 50 мл воды очищенной.

Note. * Based on data from Spraying Systems Co.

** The contact angle value was determined using a granulation mixture consisting of microcrystalline cellulose and hypromellose in a 1:1 ratio.

*** After the spraying stage, 50 ml of purified water was used to flush the hoses and nozzle.

Установленные значения были использованы для вычисления параметров расчетной модели гранулирования. Результаты представлены в таблице 6.

На основании расчетных показателей модели нуклеации и результатов гранулирования замена воды очищенной на более вязкий раствор гипромеллозы имела следующие последствия.

- ✓ Увеличение времени проникновения: более высокая вязкость суспензии гипромеллозы увеличила время проникновения. Это означает, что жидкость впитывалась в слой порошка медленнее, а задерживалась на поверхности дольше, что подтверждается высоким значением показателя влажности гранул на выходе.
- ✓ При использовании раствора гипромеллозы время проникновения каплей значительно увеличивается, а поток распыления снижается по сравнению с теми же параметрами при применении воды очищенной. В результате это привело к тому, что система гранулирования вышла из режима, контролируемого потоком увлажняющей жидкости, что повлекло за собой ухудшение равномерности гранулирования.

Таблица 5. Технологические параметры зоны распыления и сушки гранул

Table 5. Technological parameters of the pellet spraying and drying zone

№	Параметр процесса Process Parameter	Единицы измерения Units of measurement	Значение Meaning
1	Скорость движения порошка в зоне распыления The speed of movement of the powder in the spray area	м/с m/s	0,82
2	Ширина зоны распыления Width of the spray area	м m	0,076
3	Скорость распыления Spray rate	мл/мин ml/min	45
		м ³ /с m ³ /s	7,5 · 10 ⁻⁷
4	Температура в камере на этапе распыления The temperature in the chamber at the spraying stage	°С	30–35
5	Температура в камере на этапе сушки гранул Temperature in the chamber at the granule drying stage	°С	40
6	Атомизация форсунки The temperature in the chamber at the stage of drying granules	Бар Bar	2,0–2,2
7	Режим распыления Spray mode	–	Верхний Upper

Таблица 6. Результаты процесса гранулирования

Table 6. Results of the granulation process

№	Параметр расчетной модели процесса Parameter of the calculation model of the process	Единицы измерения Units of measurement	Результаты вычисления Calculation results
1	Объем шарового сегмента сферической капли The volume of the spherical segment of a spherical drop	м ³ m ³	5,2 · 10 ⁻¹³
2	Пористость Porosity	*	0,4
3	Эффективная пористость Effective porosity	*	0,36
4	Эффективный размер капилляров (радиус пор) Effective capillary size (pore radius)	м m	3,36 · 10 ⁻⁶
5	Время проникновения гранулирующей жидкости № 1 в смесь порошка The penetration time of the granulating liquid No. 1 in the powder mixture	с s	4,46 · 10 ⁻⁷
	Время проникновения гранулирующей жидкости № 2 в смесь порошка The penetration time of granulating liquid No. 2 into the powder mixture		0,55
6	Безразмерная величина потока распыления для гранулирующей жидкости № 1 Dimensionless amount of spray flow for granulating liquid No. 1	*	0,18
	Безразмерная величина потока распыления для гранулирующей жидкости № 2 Dimensionless size of the spray flow of granulating liquid No. 2		0,07

Примечание. * Параметр расчетной модели процесса не имеет размерности величины измерения.

Note. * The parameter of the process calculation model does not have the dimension of the measurement value.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе были впервые продемонстрированы результаты разработки и применения расчетной модели для оптимизации процесса гранулирования твердых лекарственных форм на примере системы влажного гранулирования в псевдооживленном слое порошка лекарственного средства ТСТ-9, содержащего активную фармацевтическую субстанцию на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.

Впервые представлен алгоритм вычисления параметров расчетной модели – пористости, эффективной пористости, эффективного размера капилляров (радиуса пор) порошка, времени проникновения капли, которое контролируется фармацевтико-технологическими характеристиками состава лекарственного средства, и безразмерного потока распыления, который регулируется технологическими параметрами процесса.

Установленные значения позволили осуществить прогноз поведения гранул. Полученные проектируемые значения расчетной модели имели подтверждение в экспериментальных исследованиях гранулирования в установке с псевдоожиженным слоем с применением различных увлажняющих жидкостей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Iveson S. M., Litster J. D. Growth regime map for liquid-bound granules. *AIChE Journal*. 1998;44(7):1510–1518.
- Iveson S. M., Litster J. D., Ennis B. J. Fundamental studies of granule consolidation Part 1: Effects of binder content and binder viscosity. *Powder Technology*. 1996;88(1):15–20.
- Becher R. D., Schlünder E. U. Fluidized bed granulation: gas flow, particle motion and moisture distribution. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. 1997;36(4):261–269.
- Hapgood K. P., Litster J. D., Biggs S. R., Howes T. Drop penetration into porous powder beds. *Journal of colloid and interface science*. 2002;253(2):353–366.
- Hapgood K. P., Litster J. D., Smith R. Nucleation regime map for liquid bound granules. *AIChE Journal*. 2003;49(2):350–361.
- Lavrov M. I., Karlov D. S., Palyulin V. A., Grigoriev V. V., Zamoyski V. L., Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Zapolskiy M. E. Novel positive allosteric modulator of AMPA-receptors based on tricyclic scaffold. *Mendelevov Communications*. 2018;28(3):311–313. DOI: 10.1016/j.mencom.2018.05.028.
- Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В., Зырянов О. А., Дёмина Н. Б., Бахрушина Е. О., Краснюк И. И. Технологические аспекты создания лекарственной формы оригинальной субстанции 3,7-дизабцикло[3.3.1]нонана. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):44–52. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-44-52. [Brkich G. E., Pyatigorskaya N. V., Zyryanov O. A., Demina N. B., Bakhrushina E. O., Krasnyuk I. I. Technologic Considerations of Creation Dosage Form of Original Substance 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. *Drug development & registration*. 2020;9(4):44–52. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-44-52.]
- Alghunaim A., Kirdponpattara S., Newby B. Z. Techniques for determining contact angle and wettability of powders. *Powder Technology*. 2016;287:201–215. DOI: 10.1016/j.powtec.2015.10.002.
- Guo W., Hansson J., van der Wijngaart W. Capillary pumping independent of liquid sample viscosity. *Langmuir*. 2016;32(48):12650–12655. DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b03488.
- Litster J. Wet Granulation. Design and Processing of Particulate Products. In: Design and Processing of Particulate Products. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. P. 228–272. DOI: 10.1017/cbo9781139017558.
- Liu M., Wu J., Gan Y., Hanaor D. A. H., Chen C. Q. Evaporation Limited Radial Capillary Penetration in Porous Media. *Langmuir*. 2016;32(38):9899–9904. DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b02404.
- Lucas R. Ueber das Zeitgesetz des kapillaren Aufstiegs von Flüssigkeiten. *Kolloid-Zeitschrift*. 1918;23(1):15–22. DOI: 10.1007/bf01461107.