МЕХАНИКА ЖИДКОСТИ, ГАЗА И ПЛАЗМЫ

Виталий Петрович КОСЯКОВ[1]
Амир Анварович ГУБАЙДУЛЛИН[2]
Дмитрий Юрьевич ЛЕГОСТАЕВ[3]

УДК 622.276:531.71:517.98

МЕТОДИКА МОДЕЛИРОВАНИЯ РАЗРАБОТКИ ГАЗОВОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИЕРАРХИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ*

[1] кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник,
Тюменский филиал Института теоретической и прикладной
механики им. С.А. Христиановича СО РАН
hammer-rav@mail.ru

[2] доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник,
Тюменский филиал Института теоретической и прикладной
механики им. С.А. Христиановича СО РАН
a.a.gubaidullin@yandex.ru

[3] лаборант, Тюменский филиал Института теоретической и прикладной
механики им. С.А. Христиановича СО РАН;
ассистент кафедры прикладной и технической физики,
Тюменский государственный университет
legostaevdy@yandex.ru

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-29-15105.

Цитирование: Косяков В. П. Методика моделирования разработки газового месторождения на основе иерархии математических моделей / В. П. Косяков, А. А. Губайдуллин, Д. Ю. Легостаев // Вестник Тюменского государственного университета. Физико-математическое моделирование. Нефть, газ, энергетика. 2019. Том 5. № 3. С. 69-82.
DOI: 10.21684/2411-7978-2019-5-3-69-82

© ФГАОУ ВО Тюменский государственный университет

Аннотация

В данной статье представлен подход, направленный на применение ряда математических моделей различной степени сложности для задач моделирования разработки газового месторождения. Предложенная методика позволяет использовать простые модели в качестве регуляризаторов для более сложных. Основной целью применяемых математических моделей является описание энергетического состояния залежи — пластового давления. Предложен алгоритм адаптации модели, в результате которой становится возможным построение карт пластового давления для газового месторождения, а также оценка динамики пластового давления с возможным выходом на определение положения уровня газоводяного контакта.

Ключевые слова

Пластовое давление, гидропроводность, обратная задача, адаптация, газовое месторождение, материальный баланс, дренируемый объем.

DOI: 10.21684/2411-7978-2019-5-3-69-82

Введение

В современной практике разработка нефтяных и газовых месторождений должна сопровождаться постоянным контролем технологических параметров и актуализацией рабочей гидродинамической модели. Непосредственное использование сложных детализированных гидродинамических моделей (ГДМ) накладывает жесткие требования к качеству и количеству исходной технологической информации. Подобные требования, как правило, не могут быть полностью удовлетворены по ряду объективных причин (отсутствие полностью охватывающей сети сбора информации с датчиков, отсутствие/неисправность датчиков, зашумленность и т. д.). Кроме того, при появлении новых данных, отличающихся от прогнозных, необходимо выполнить процедуру повторной адаптации ГДМ, что в большинстве случаев требует значительных временных ресурсов. В связи с этим принятие оперативных решений на основе ГДМ зачастую становится невозможным.

В настоящей работе демонстрируется подход, основанный на иерархии математических моделей — последовательном применении математических моделей с постепенно увеличивающейся степенью детализации. Используемые модели должны не только решать поставленную задачу, но и эффективно использовать входную информацию. Другими словами, сложность применяемой модели должна быть согласована с качеством и количеством исходной информации. При недостатке/зашумленности первичных данных предлагается по возможности использовать более простые модели в качестве регуляризаторов.

Далее на примере газового месторождения представлена методика последовательного применения двух моделей: модели материального баланса [5] и

модели однофазной фильтрации для восстановления поля пластового давления [2, 3]. Пример для газового месторождения был выбран исходя из физических особенностей природного газа — низкой вязкости и большой сжимаемости по сравнению с нефтью. Для газовых месторождений процесс добычи в меньшей степени определяется геологической обстановкой и регулируется в основном поверхностным оборудованием, соответственно, он более требователен к качеству технологических замеров. С учетом высокой сжимаемости природного газа определяющим фактором при описании разработки газового месторождения является пластовое давление, которым по сути определяются все основные характеристики — динамика добычи, запасы.

Модель материального баланса

На первом шаге применяется 0-мерная модель — модель материального баланса, позволяющая описывать динамику давления для системы «вода — газ». При этом все неизвестные рассматриваются как функции времени. В качестве входной информации для модели используются: начальное пластовое давление (до начала разработки), суммарные расходы газа и жидкости по всем скважинам, осредненные по времени значения пластового давления по всем замерам на скважинах за выбранный временной интервал. Использование средних и суммарных значений в совокупности с использованием экспертных фильтров позволяет минимизировать влияние на результат погрешностей и/или отсутствия некоторых замеров. В результате применения математической модели можно определить параметры водоносного горизонта (аквифера), динамику изменения газонасыщенного и водонасыщенного объемов пласта. Математическая модель включает в себя законы сохранения массы газа и воды, уравнения состояния порового объема и уравнение состояния газа:

$$\begin{cases} V\dfrac{\partial \rho_g \varphi S_g}{\partial t} = -Q_g \rho_g^{am}, \\ V\dfrac{\partial \rho_w \varphi S_w}{\partial t} = Q_a \rho_w - Q_w \rho_w^{am}, \end{cases}$$

$$S_w + S_g = 1,$$

$$\varphi = \varphi_0 (1 + c_r (P - P_0)),$$

$$\rho = \rho(P),$$

где V — объем пласта; ρ_l — плотность l-й фазы (w — вода, g — газ, верхний индекс am — значение при давлении в 1 атм); φ — пористость; φ_0 — пористость при на-

чальном пластовом давлении P_0; S_l — насыщенность; Q_l — объемный расход в поверхностных условиях; Q_a — объемный приток воды из аквифера; t — время; c_r — коэффициент сжимаемости породы.

Уравнения для расчета давления и насыщенности запишем в разностном виде:

$$P^{n+1} = P^n - \frac{\dfrac{Q_g^n}{b_g} + \dfrac{Q_w^n}{b_w} - Q_a^n}{V\varphi_0\left[\dfrac{\varphi}{\varphi_0}\left(\dfrac{b_g'}{b_g}S_g^n + \dfrac{b_w'}{b_w}S_w^n\right) + c_r\right]}\Delta t^n ,$$

$$S_w^{n+1} = S_w^n\left[1 - \left(\frac{b_w'}{b_w} + \frac{\varphi_0}{\varphi}c_r\right)\left(P^{n+1} - P^n\right)\right] - \frac{Q_a^n - Q_w^n b_w}{V\varphi_0 b_w}\Delta t^n ,$$

где $b_l = \dfrac{\rho_l}{\rho_l^{am}}$ — обратный объемный коэффициент; b_l' — производная обратного объемного коэффициента по давлению; P — среднее пластовое давление; n — номер временного шага.

При адаптации модели выполняется сопоставление расчетных значений пластового давления с осредненными замеренными значениями, при этом целевой функционал задается следующим образом:

$$J_1 = \frac{\sum_{n=1}^{N} a_n\left(P_f^n - P_c^n\right)^2}{\sum_{n=1}^{N} a_n\left(P_f^n\right)^2} ,$$

где P_f^n — осредненное замеренное пластовое давление; P_c^n — рассчитанное пластовое давление; N — количество временных интервалов замеров; a_n — весовой коэффициент, характеризующий качество замеров. В процессе адаптации модели настраиваются параметры водоносного горизонта для выбранной модели и дренируемый объем газа.

Реализованная на компьютере математическая модель может описывать режим работы как полностью замкнутого пласта, так и пласта с активным водоносным горизонтом. Для описания режима работы водоносного горизонта реализованы две модели аквифера — модели Фетковича и Картера — Трейси [4, 6]. Приток воды в модели Фетковича описывается формулой:

$$Q_a = \left[\left(1 - \frac{\overline{P}}{P_a}\right)W_{a0} - W_a(t)\right]\left(1 - e^{\frac{-G_a P_{a0}}{W_{a0}}\Delta t}\right),$$

$$P_a = P_{a0}\left(1 - \frac{W_a(t)}{W_{a0}}\right),$$

$$\overline{P} = \frac{P^n + P^{n+1}}{2},$$

где G_a — продуктивность водоносного горизонта; W_a — накопленный приток воды; P — среднее давление в пласте; P_a — давление в аквифере; индекс 0 относится к начальным значениям.

Аналитическая модель аквифера Картера — Трейси описывает приток жидкости из радиального водоносного горизонта, который может быть найден с помощью формулы:

$$Q_a = \frac{B\left[P_0 - P(t^{n+1})\right] - W_a(t^n)P_d'(t_d^{n+1})}{P_d(t_d^{n+1}) - t_d^n P_d'(t_d^{n+1})}\Delta t_d,$$

$$t_d = \frac{kt}{\varphi \mu_w c_t r^2},$$

$$B = r^2 h \varphi c_t \theta,$$

$$\Delta t_d = \Delta t_d^{n+1} - \Delta t_d^n,$$

где P_d, P_d' — табулированная функция безразмерного давления и ее производная по времени; t_d — безразмерное время; B — параметр, описывающий объем водоносной зоны (константа притока водоносного пласта, имеющая размерность полного притока на единицу падения давления); h — толщина аквифера; c_t — коэффициент эффективной сжимаемости аквифера; θ — угол влияния аквифера; r — внутренний радиус аквифера. Расчет значений безразмерного давления с помощью полиномиальной функции предложен в [4].

При тестировании расчетного алгоритма в качестве замеров использовались значения, рассчитанные при помощи гидродинамического симулятора. Расположение скважин и темп их ввода были взяты с одного из месторождений. На рис. 1 представлен объект разработки, использованный для тестирования. Положение скважин изображено черными точками, в качестве подложки изображена карта пористости.

Рис. 1. Расположение скважин тестового объекта разработки

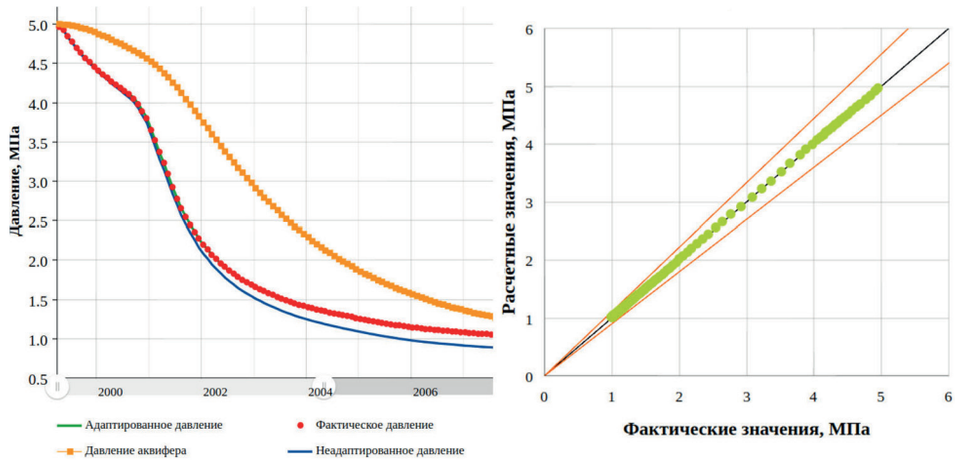
Fig. 1. Location of wells of the test development facility

На рис. 2а представлены расчетные значения среднего пластового давления до и после настройки параметров водоносного горизонта на историю разработки и фактические значения. На рис. 2б изображен график (кроссплот) для фактических и расчетных значений давлений в пласте.

Из рис. 2 видно, что настройка водоносного горизонта позволила достаточно точно описать динамику падения среднего пластового давления (красные точки и зеленая линия визуально сливаются). В качестве модели аквифера была выбрана модель Фетковича. Рассчитанный приток воды из аквифера позволяет оценить динамику изменения газонасыщенного и водонасыщенного объемов. Наличие структурных карт геологических поверхностей кровли и подошвы объекта разработки позволяет определить высоту поднятия газоводяного контакта (ГВК). Следовательно, зная положение интервалов перфорации, можно предсказать/диагностировать появление воды в добывающих скважинах.

Динамика газо- и водонасыщенности исследуемой области представлена на рис. 3, из которого видно, что с течением времени водонасыщенность объекта разработки растет, свидетельствуя о поступлении воды из водоносного горизонта в продуктивный пласт.

Полученные на первом этапе данные (динамика среднего пластового давления, дренируемый объем, модель и параметры аквифера) используются далее для решения задачи восстановления поля давления для газового месторождения.



а) б)

Рис. 2. Динамика среднего пластового давления: а) красные точки — фактические замеры, зеленая линия — адаптированное давление, синяя линия — неадаптированное давление, оранжевые квадраты — давление в аквифере; б) кроссплот среднего пластового давления после этапа адаптации

Fig. 2. Moderate reservoir pressure dynamics: a) red dots — actual measurements, green line — adapted pressure, blue line — unadapted pressure, orange squares — aquifer pressure; б) medium reservoir pressure crosssplot after the adaptation stage

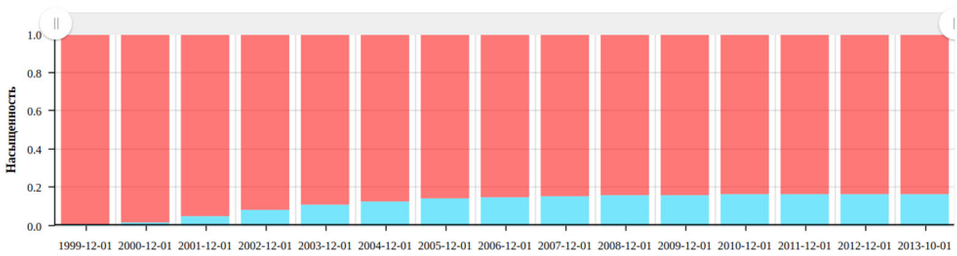


Рис. 3. Изменение во времени газонасыщенности (красный) и водонасыщенности (синий)

Fig. 3. Changes in gas saturation (red) and water saturation (blue) with time

Модель однофазной фильтрации

На втором шаге строятся карты пластового давления, что требует использования более детализированной модели. С увеличением детализации модели растут требования к качеству исходной информации, кроме того, как правило, увеличивается степень неопределенности некоторых необходимых параметров. В качестве одного из вариантов компенсации неопределенности модели вводят

регуляризирующие функции, которые позволяют «доопределить» модель либо формализовать экспертную информацию в виде уравнений.

В нашем случае использование результатов расчета первого шага позволяет решить некоторые проблемы, связанные с неполнотой исходной информации. Так, расчетная динамика среднего пластового давления будет выступать в качестве дополнительного регуляризатора при построении карт пластового давления. Значения пластового давления, полученные для карт, будут сравниваться с адаптированным средним значением, полученным в результате расчета материальных балансов. Кроме того, средние значения пластового давления способны компенсировать отсутствие замеров для некоторых временных периодов. Настроенные параметры водоносного горизонта позволяют решить проблему неопределенности давления в аквифере, а также интенсивности притока воды из аквифера.

Для построения карт пластового давления для газовых месторождений были модернизированы алгоритмы, описанные в [2, 3]. Для использования расчетной схемы [2] была введена функция псевдодавления — функция Лейбензона [1], которая позволила без существенного изменения применять указанные алгоритмы. Для расчета пластового давления численно находится решение задачи однофазной фильтрации газа:

$$\frac{\partial \varphi \rho}{\partial t} - \frac{k}{\mu} \Delta \widetilde{P} = 0,$$

$$\widetilde{P} = \int \rho(P) dP,$$

$$\rho = \rho(P),$$

$$P\big|_{t=0} = P_0,$$

$$P\big|_{\Gamma 1} = P_a(t),$$

$$P\big|_{\Gamma 2} = pw(t),$$

где $\widetilde{P}$ — функция Лейбензона; pw — забойное давление на скважинах; k — проницаемость.

Учет сжимаемости газа для газовых месторождений привел к необходимости последовательного нахождения решения для всех временных шагов, что, в свою очередь, привело к невозможности параллельного вычисления для временных шагов. В связи с этим алгоритм восстановления гидропроводности был разделен на два этапа. На первом этапе расчет для n-го временного интервала считается независимым от (n-1)-го, а значение пластового давления на (n-1)-м, необходимое

для каждого шага, принимается равным среднему пластовому, полученному из решения уравнения материального баланса. На этом этапе происходит предварительная корректировка восстанавливаемой гидропроводности, а также, в случае необходимости, и забойного давления. После этого для значений восстановленной гидропроводности проводится процедура сглаживания, которая позволяет минимизировать появление резких, необоснованных изменений гидропроводности, возникающих из-за попадания алгоритма оптимизации в локальный минимум.

Далее эти значения в качестве начального приближения используются на втором этапе, где временные шаги зависят друг от друга. Подобное разбиение на два этапа позволяет сократить количество необходимых итераций, а также сгладить выбросы расчетных значений, возникающих из-за сильной зависимости решения от начального приближения.

Для возможности учета нескольких критериев при настройке модели целевой функционал был преобразован к следующему виду:

$$J_2 = d_1 \sum_{i=1}^{m} \left(q_{i\ \ fact} - q_{i\ \ calc} \right)^2 + d_2 \sum_{i=1}^{m} \left(pw_{i\ \ fact} - pw_{i\ \ calc} \right)^2 +$$

$$+ d_3 \sum_{i=1}^{m} \left(\sigma_i - \sigma_{i0} \right)^2 + d_4 \sum_{i=1}^{l} \left(pz_{i\ \ fact} - pz_{i\ \ calc} \right)^2 ,$$

где d_1-d_4 — весовые коэффициенты; q_i — дебит/приемистость i-й скважины; pz — показания пьезометров; σ_0 — начальное значение гидропроводности; m — количество работающих скважин и l — количество пьезометрических скважин. Подобное преобразование позволяет учитывать при настройке модели не только дебиты и забойные давления, но и замеры пластовых давлений в пьезометрических скважинах, а также косвенно контролировать «гладкость» восстановленной гидропроводности.

Алгоритм построения полей давления можно представить следующим образом:

1) решение уравнений материального баланса, нахождение параметров аквифера и динамики дренируемого объема;
2) пересчет давлений (забойных, пластовых, контурных) в функцию Лейбензона при заданной зависимости плотности от давления;
3) вычисление/задание начального приближения для гидропроводности пласта в окрестности каждой работающей скважины с использованием метода потенциалов. Решение методом ММА [7] задачи минимизации целевой функции, результатом которого являются значения гидропроводности в окрестностях скважин;
4) решение задачи минимизации функционала J_2 при численном решении задачи однофазной фильтрации:
   a) поиск решения при допущении независимости временных слоев, в качестве начального приближения для давления использование пластового давления, рассчитанного из материального баланса;

б) уточнение значений гидропроводности в окрестностях скважин при последовательном решении для всех временных слоев и использовании в качестве начального приближения значений гидропроводности и корректированных значений забойного давления, полученных в п. 4а;

5) расчет пластового давления по функции Лейбензона, построение карт пластового давления.

В качестве тестирования предлагаемого алгоритма был произведен расчет, результаты которого представлены на рис. 4. В качестве фактических данных (фиолетовые точки) использовались значения, полученные при помощи гидродинамического симулятора. В качестве фактической исходной информации для построения карт пластового давления были взяты забойные давления и дебиты, а также координаты скважин. На рис. 4, помимо значения среднего пластового давления, изображена динамика падения давления в аквифере (контур питания), которая была получена при помощи уравнения материального баланса. В качестве исходной информации были взяты давление в аквифере и продуктивность водоносного горизонта.

На рис. 4 видно, что для представленного расчета значения среднего пластового давления (однофазная фильтрация) достаточно хорошо совпадают с фактическими значениями. Количество итераций, необходимых алгоритму для расчета давления, в среднем сократилось в 4 раза. Этот эффект был достигнут в результате корректного задания граничного условия — переменного давления на контуре питания. Другими словами, алгоритму не пришлось компенсировать падение притока снижением средней гидропроводности объекта.

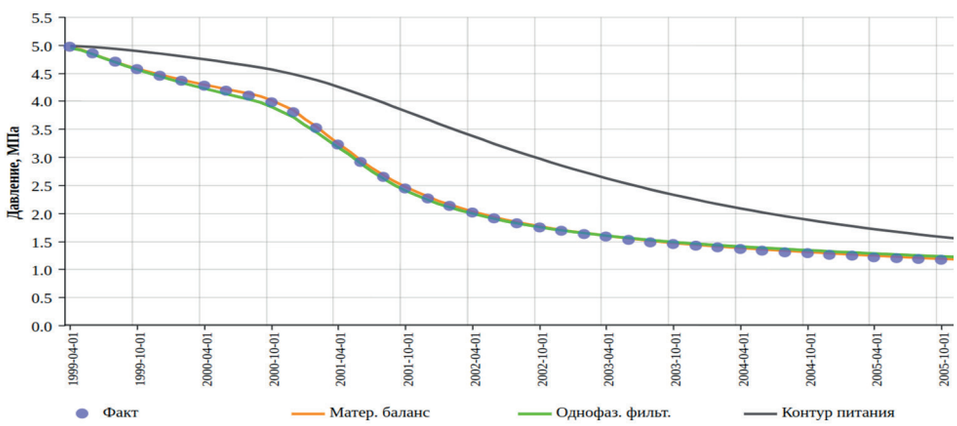


Рис. 4. Динамика среднего пластового давления, рассчитанная различными способами, и динамика давления в аквифере

Fig. 4. Moderate reservoir pressure dynamics, calculated in different ways, and aqua pressure dynamics

Восстановленная по промысловым данным карта пластового давления для последнего года разработки приведена на рис. 5, на котором можно выделить зоны повышенного и пониженного давления. Полученная картина определяется темпами отбора, временами ввода скважин в эксплуатацию и в некоторых случаях — геологическим строением. Используя построенную карту, можно локализовать зоны пониженного пластового давления, тем самым предсказать появление конусов поднятия воды, а также осуществить выбор скважин для планового ремонта/профилактики или отключения с целью минимизации потерь. В зоны повышенного давления, с учетом наличия в них запасов, можно рекомендовать размещение фонда новых скважин.

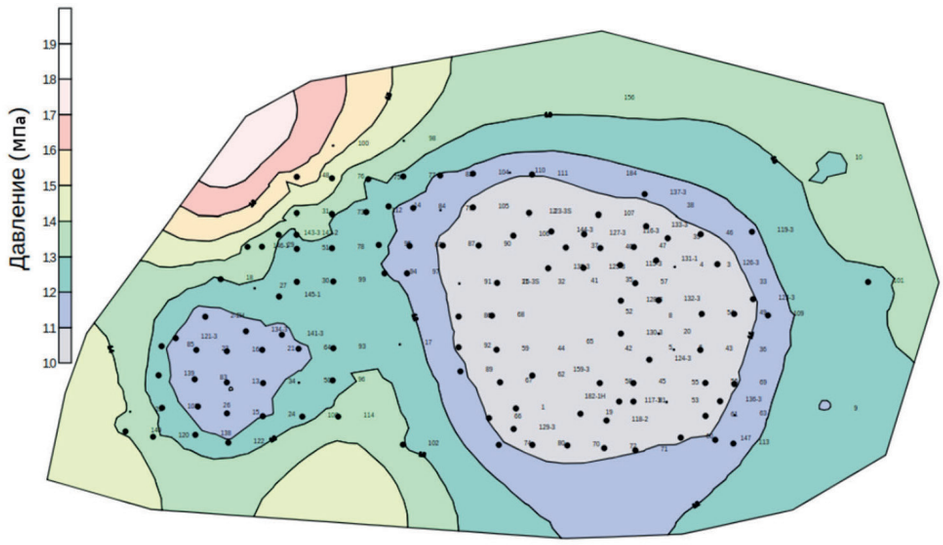


Рис. 5. Карта поля давления, восстановленного по промысловым данным

Fig. 5. Pressure field map based on field data

Результаты и выводы

В настоящей работе предложено обобщение и развитие алгоритмов и подходов, представленных ранее в [2, 3, 5], применительно к задачам моделирования разработки газовых месторождений. На примере синтетического газового месторождения продемонстрирована работа алгоритма последовательного применения математических моделей с постепенным увеличением их сложности. Особенностью подхода является использование результатов работы одной модели в качестве входных параметров и ограничений для другой, более сложной модели. Предлагаемый подход позволяет снизить влияние неопределенности исходных данных на конечный результат. Кроме того, введение физически со-

держательных регуляризирующих функционалов для задач адаптации позволяет снизить количество итераций и повысить качество настройки модели. Таким образом, для решения сложных, многовариантных задач рекомендуется последовательное применение моделей с возрастающей сложностью от нульмерных до трехмерных и от однофазных до многофазных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Басниев К. С. Подземная гидромеханика / К. С. Басниев, Н. М. Дмитриев, Р. Д. Каневская, В. М. Максимов. М.; Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2006. 488 с.
2. Губайдуллин А. А. Алгоритм решения задачи восстановления гидропроводности нефтяного месторождения в условиях неполноты промысловых данных / А. А. Губайдуллин, В. П. Косяков // Вестник кибернетики. 2017. № 1 (25). С. 67-73.
3. Губайдуллин А. А. Численно-аналитический алгоритм решения обратной задачи восстановления гидропроводности нефтяного месторождения при использовании промысловых данных / А. А. Губайдуллин, В. П. Косяков // Вестник кибернетики. 2016. № 3 (23). С. 26-34.
4. Дейк Л. П. Практический инжиниринг резервуаров / Л. П. Дейк. М.; Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2008. 688 с.
5. Косяков В. П. Вычислительная технология расчета материального баланса на нефтяном месторождении / В. П. Косяков, Э. Н. Мусакаев, Я. В. Ширшов // Нефтепромысловое дело. 2015. № 11. С. 30-34.
6. Dake L. P. Fundamentals of Reservoir Engineering / L. P. Dake. Elsevier, 1998. 498 p.
7. Svanberg K. The method of moving asymptotes — a new method for structural optimization / K. Svanberg // International Journal for Numerical Methods in Engineering. 1987. Vol. 24. № 2. Pp. 359-373. DOI: 10.1002/nme.1620240207

Vitaly P. KOSYAKOV[1]
Amir A. GUBAIDULLIN[2]
Dmitry Yu. LEGOSTAEV[3]

UDC 622.276:531.71:517.98

THE METHOD FOR MODELING THE DEVELOPMENT OF A GAS FIELD ON THE BASIS OF A HIERARCHY OF MATHEMATICAL MODELS*

[1] Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher,
Tyumen branch of the Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
hammer-rav@mail.ru

[2] Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Chief Researcher,
Tyumen Branch of the Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
a.a.gubaidullin@yandex.ru

[3] Laboratory Assistant, Tyumen Branch of the Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;
Assistant, Department of Applied and Technical Physics, University of Tyumen
legostaevdy@yandex.ru

Abstract

This article presents an approach aimed at the sequential application of mathematical models of different complexity (simple to complex) for modeling the development of a gas field. The proposed methodology allows the use of simple models as regularizers for the more

* The research was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant No 16-29-15105).

Citation: Kosyakov V. P., Gubaidullin A. A., Legostaev D. Yu. 2019. "The method for modeling the development of a gas field on the basis of a hierarchy of mathematical models". Tyumen State University Herald. Physical and Mathematical Modeling. Oil, Gas, Energy, vol. 5, no 3, pp. 69-82.
DOI: 10.21684/2411-7978-2019-5-3-69-82

© University of Tyumen

complex ones. The main purpose of the applied mathematical models is to describe the energy state of the reservoir — reservoir pressure. In this paper, we propose an algorithm for adapting the model, which allows constructing reservoir pressure maps for the gas field, as well as estimating the dynamics of reservoir pressure with a possible output for determining the position of the gas-water contact level.

Keywords

Reservoir pressure, hydraulic conductivity, inverse problem, adaptation, gas field, material balance, drained volume.

DOI: 10.21684/2411-7978-2019-5-3-69-82

REFERENCES

1. Basniyev K. S., Dmitriyev N. M., Kanevskaya R. D., Maksimov V. M. 2006. Underground Hydromechanics. Moscow-Izhevsk: Institut kompyuternykh issledovaniy. [In Russian]
2. Gubaydullin A. A., Kosyakov V. P. 2017. "Algorithm of solving the problem of oil field hydroconductivity restoration under the conditions of field data incompleteness". Proceedings in Cybernetics, no 1 (25), pp. 67-73. [In Russian]
3. Gubaydullin A. A., Kosyakov V. P. 2016. "Numerical-analytical algorithm for solving the inverse problem of oil field hydroconductivity restoration using field data". Proceedings in Cybernetics, no 3 (23), pp. 26-34. [In Russian]
4. Dake L. P. 2008. The Practice of Reservoir Engineering. Moskva-Izhevsk: Institut kompyuternykh issledovaniy. [In Russian]
5. Kosyakov V. P., Musakayev E. N., Shirshov Ya. V. 2015. "Calculation technology for calculating the material balance at an oil field". Neftepromyslovoye delo, no 11, pp. 30-34. [In Russian]
6. Dake L. P. 1998. Fundamentals of Reservoir Engineering. Elsevier.
7. Svanberg K. 1987. "The method of moving asymptotes — a new method for structural optimization". International Journal for Numerical Methods in Engineering, vol. 24, no 2, pp. 359-373. DOI: 10.1002/nme.1620240207