

**УДК 57.084.1: 616-71**

**РАЗРАБОТКА ДАТЧИКА ДЛЯ МОНИТОРИНГА ТЕМПЕРАТУРЫ  
ПРОЦЕССА ЛИОФИЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА**

Лысая Я. П., Национальный технический университет Украины  
«Киевський політехнічний інститут»

Тындык В.С., Государственный научно-контрольный институт  
биотехнологии и штаммов микроорганизмов

**UDC 57.084.1: 616-71**

**ELABORATION OF SENSOR FOR TEMPERATURE MONITORING  
OF BIOLOGICAL MATERIAL FREEZE-DRYING**

Lysa Y.P., National Technical University of Ukraine “Kyiv Polytechnic  
Institute”

Tyndyk V.S., State Scientific Control Institute of Biotechnology and Strains of  
Microorganisms

*Статья сосредоточена на проблеме мониторинга этапа первичной сушки процесса лиофилизации биологического материала в флаконах. Контроль необходим для проверки, что температура продукта не превышает максимальную, чтобы предупредить повреждение, а также определения позиции движущегося фронта сублимации, что дает информацию об окончании этапа первичной сушки. Существует много исследований в области разработки датчиков температуры, но ни один не удовлетворяет полностью требования процесса лиофилизации. Поэтому проводится разработка термодатчика, который будет давать информацию о двух самых важных параметрах этапа первичной сушки.*

*Ключевые слова: лиофилизация, первичная сушка, мониторинг, датчик температуры, моделирование.*

*The article is focused on the problem of monitoring the primary drying phase of freeze-drying of biological material in vials. Control is necessary to check that the product temperature does not exceed the maximum to prevent the destruction, as well as determination the position of a sublimation moving front, which gives information about the end of the primary drying stage. There are a lot of researches for the development of thermo sensors, but none fully meets the needs of the freeze-drying. Scientific research is concentrated on elaboration of thermo sensor, which will give information about the two most important parameters of the primary drying stage.*

*Key words: freeze-drying, primary drying, monitoring, thermo sensor, modeling.*

**Введение.** В процессе лиофилизации вода или другой растворитель удаляется из замороженного раствора с помощью сублимации, создавая пористую структуру, которая легко поддается регидратации. Процесс используется при необходимости длительного хранения и консервирования разных продуктов биологического происхождения. Так лиофилизация используется для получения сухой плазмы донорской крови, сухих сывороток и вакцин, в фармацевтической промышленности. В ряде случаев, таких как: производство сухих легкорастворимых антибиотиков, бактериальных и вирусных препаратов, заквасок и ферментов, БАДов и т.п., лиофильному высушиванию пока нет альтернативы.

Физические основы процесса состоят в существовании равновесия фаз для воды. Обычно лед, вода и водяная пара могут существовать в равновесии одновременно при давлении 0,61 кПа и температуре 0,0075°C. Точка сосуществования трех фаз называется тройной точкой, или точкой равновесия. Если, начиная с этой точки, начать поднимать температуру, удерживая давление на уровне ниже точки равновесия, можно наблюдать процесс сублимации (рис. 1).

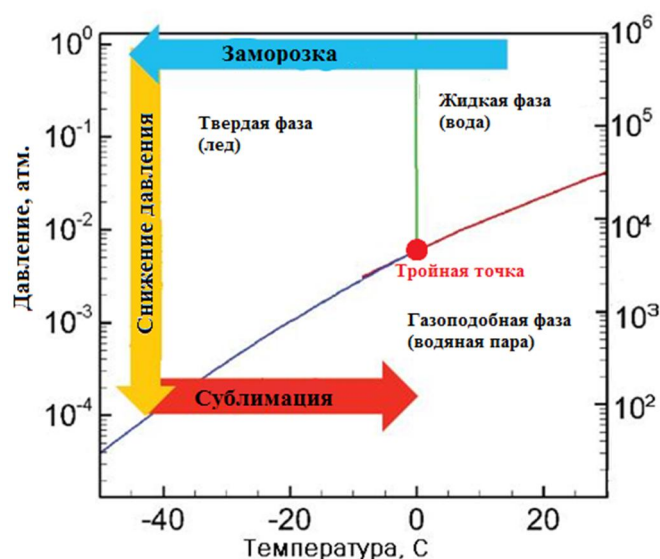


Рисунок 1. Физическая модель процесса лиофилизации

После заморозки большая часть растворителя удаляется с помощью сублимации на этапе первичной сушки при низком парциальном давлении [1]. Поскольку производится повышение температуры, необходимо контролировать температуру продукта, удерживая ее ниже тройной точки, и позицию движущегося фронта сублимации, что уменьшает длительность процесса и предотвращает разрушение. Ограничением данной технологии является невозможность получения прямого измерения температуры, не влияя на динамику процесса или не уменьшая стерильность. Тонкие термопары, которые вводят в флакон, являются широко распространенными, но инвазивными системами, которые используются для наблюдения за процессом [2]. Ввод тонких термопар влияет на передачу тепла к продукту, к тому же введение датчика уменьшает стерильность продукта.

**Цель и задачи исследования.** Система мониторинга температуры должна быть способной определить конечную точку первичной сушки, после которой должна быть запущена вторичная сушка. Потому целью работы есть усовершенствование существующей методики контроля этапа первичной сушки с помощью неинвазивных методов измерения путем разработки датчика температуры, который будет размещен в нижней части флакона и будет рассчитывать температуру в режиме реального времени, что позволит экономить

как энергию, необходимую для лиофилизации, так и следить за качеством за качеством лиофилизированного продукта.

**Материалы и методы исследования.** В условиях лаборатории проведена лиофилизация биологических объектов с помощью прибора LyoQuest-50 (Telstar). На основе сравнительной характеристики основных параметров процесса, которые влияют на качество исходящего образца, осуществлено анализ методов оптимизации. С помощью структурно-функционального моделирования рассмотрено возможность оптимизации процесса с помощью датчика температуры.

**Экспериментальные данные и их обработка.** Биологический материал, который высушивают методом лиофилизации, обычно находится в емкостях (флаконы, ампулы и т.п.), размещенные на полках сушильной камеры [3]. Флакон с материалом и водяной парой представим в виде вертикального разреза, повернутого на  $90^0$  по часовой стрелке (рис. 2).

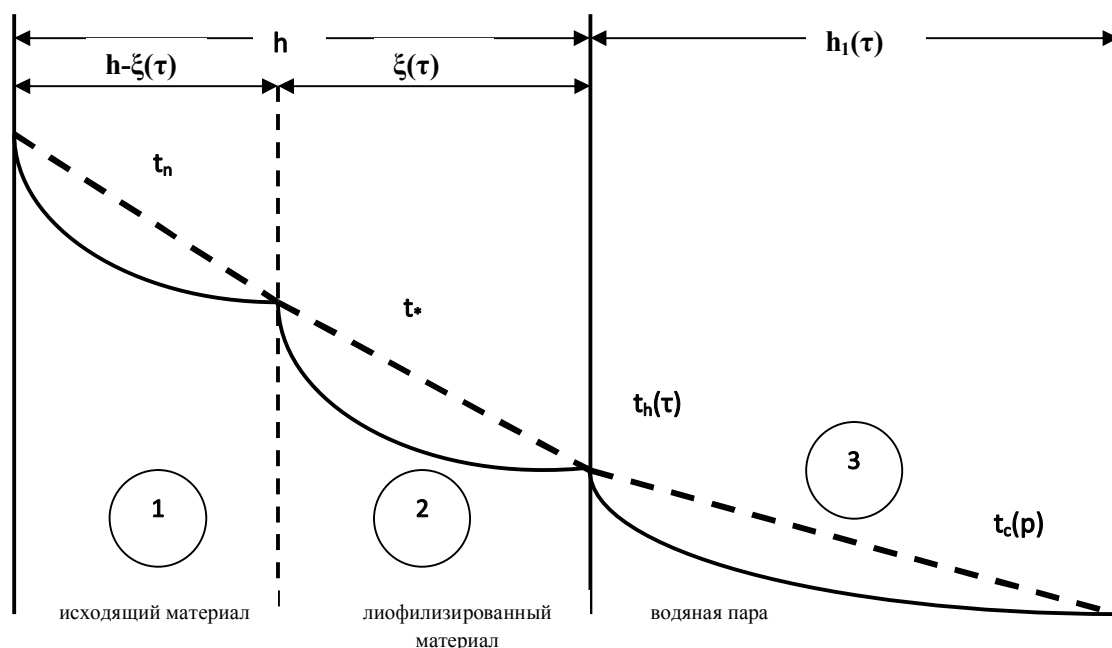


Рисунок 2. Плоский разрез материала и газового пространства (водяная пара)

Таким образом, шар материала, который поддается лиофилизации, толщиной  $h$ . Слева от него толстая вертикальная линия – поверхность полки вакуумной камеры, справа – газовое пространство в виде водяной пары  $h_1(\tau)$ . Лيوфилизированный материал толщиной  $\xi(\tau)$  находится справа от исходящего

материала, граница фазового перехода, или интерфейс сублимации обозначена вертикальной пунктирной линией. Сначала интерфейс сублимации совпадает с границей между материалом и газовым пространством, а величина совпадает с толщиной исследуемого материала  $h$ , в процессе первичной сушки она двигается влево. Интерфейс сублимации разделяет материал на две части: слева исходящий замороженный материал (обозначим его индексом 1), права – лиофилизированный материал (обозначим его индексом 2). Пускай газовое пространство в виде водяной пары будет обозначено индексом 3. Толщина сублимированного является искомой функцией от времени и изменяется от нуля (при  $\tau=0$ ) до  $h$ .

При расчете математической модели процесса использованы закономерности тепломассообмена с учетом фазовых переходов.

Математическая модель в общем случае включает следующие условия.

1. Уравнение теплопроводности с учетом конвекции и тепловыделения (1):

$$\rho C_p \left( \frac{\partial T}{\partial t} + \bar{u} \Delta T \right) = \nabla(k \nabla T) + Q, \quad (1)$$

где  $T$  - температура,  $^{\circ}\text{C}$ ,  $\rho$  – плотность,  $\text{кг}/\text{м}^3$ ,  $C_p$  – теплоемкость,  $\text{Дж}/\text{кг}\cdot\text{К}$ ,  $k$  – теплопроводность,  $\text{Вт}/\text{м}\cdot\text{К}$ ,  $\bar{u}$  – скорость,  $\text{м}/\text{с}$ ,  $Q$  – мощность объемного тепловыделения,  $\text{Вт}/\text{м}^3$ ,  $t$  – время,  $\text{с}$ .

2. Уравнение диффузии пары (2):

$$\varepsilon \frac{\partial c}{\partial t} = \nabla(D \nabla c), \quad (2)$$

где  $c$  – концентрация пары,  $\text{моль}/\text{м}^3$ ,  $D$  – коэффициент диффузии,  $\text{м}^2/\text{с}$ ,  $\varepsilon$  - пористость материала.

3. Условие на интерфейсе сублимации (3):

$$L \rho \frac{d\xi}{dt} = \lambda_1 \langle \text{grad} T \rangle_{\xi-1} - \lambda_2 \langle \text{grad} T \rangle_{\xi+0} + \varepsilon \sigma (T_{\text{вн}}^4 - T^4), \quad (3)$$

где  $d\xi/dt=V$  – скорость движения границы,  $\text{м}/\text{с}$ ,  $\text{Дж}/\text{м}^2\cdot\text{с}$ ,  $\varepsilon$  – степень черноты,  $\sigma = 5.67 \cdot 10^{-8} \text{ Вт}/\text{м}^2$  – постоянная Стефана-Больцмана,  $L$  – скрытая теплота сублимации,  $\text{Дж}/\text{кг}$ ,  $T_{\text{вн}}$  – температура внешней среды,  $\text{К}$ .

Таким образом, скорость  $V$  движения интерфейса сублимации рассчитывается, исходя из теплового баланса на границе, с учетом возможного ее нагрева излучением.

4. На движущейся границе фазового перехода для уравнения диффузии скорость  $V$  определяет поток  $N_v$ , моль/м<sup>2</sup>•с, водяной пары, которая выходит от границы, в виде (4):

$$-\vec{n} N_v = \frac{\rho_v - \rho_{ice}}{M_v} V, \quad (4)$$

где  $M_v=0,018$  кг/моль – молекулярная масса водяной пары,  $\vec{n}$  – единичный вектор внешней нормали.

Концентрация водяной пары на границе фазового перехода (при термодинамическом равновесии) (5):

$$c = \frac{P_v}{RT} \quad (5)$$

где  $P_v$  – парциальное давление пары, Па,  $R=8.314$  Дж/моль•К – газовая константа,  $T$  – температура, К.

Зависимость давления от температуры (6):

$$\ln P_v = 9.55 - 5723T^{-1} + 3.53 \lg T - 0.00728T, \quad (6)$$

Используя представленные выше зависимости, можно смоделировать процесс лиофилизации в среде Comsol (рис. 3). Данная модель поможет при проектировании датчика температуры для процесса лиофилизации [4].

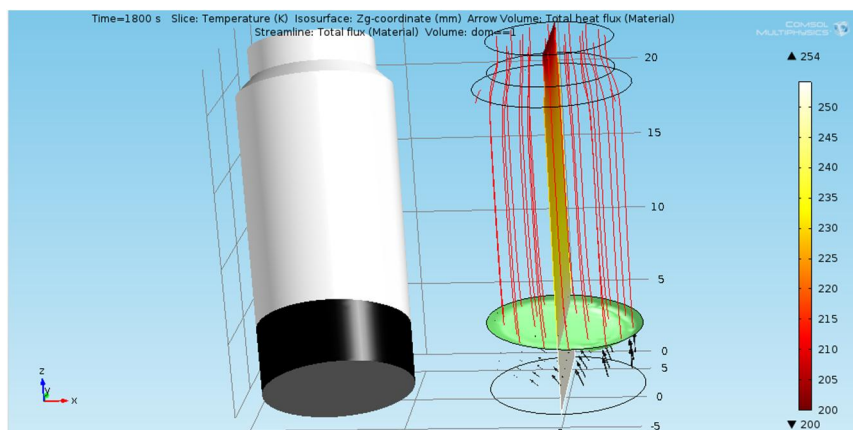


Рисунок 3. 3D-модель процессу ліофілізації

Поскольку температура при лиофилизации колеблется в широком диапазоне, рассмотрено и сделано сравнительный анализ датчиков

температуры [5, 6]. Исходя из качества и диапазоны поддерживаемых температур решено использовать датчик типа медь-копель, который имеет возможность измерять температуру до  $-200^{\circ}\text{C}$ . Эти датчики являются чувствительными к наименьшим изменениям температуры, а высокий коэффициент надежности позволяет использовать их для долгосрочного мониторинга. Поскольку температура первичной сушки колеблется от  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $-80^{\circ}\text{C}$ , построим кривую термо-ЭДС для термопары из сплава медь-копель (рис. 4).

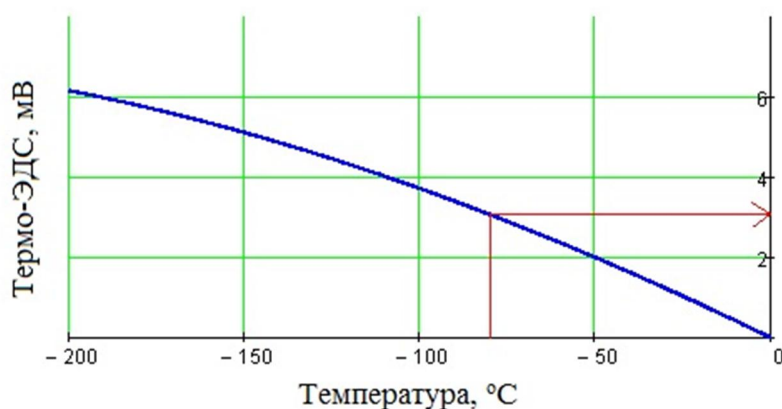


Рисунок 4. Кривая термо-ЭДС для медь-копель

Исходя из полученных результатов, сплав медь-копель может быть использован для создания датчика температуры, который будет использован для мониторинга температуры первичной сушки.

**Выводы.** В данной статье рассмотрена возможность и способы внедрения мониторинга этапа первичной сушки в режиме реального времени с помощью датчика температуры. Самыми важными параметрами на этапе первичной сушки являются температура продукта, контроль которой позволит предотвратить колапс и денатурацию, и позиция интерфейса сублимации, что дает информацию о прогрессе первичной сушки. Поскольку для разработки датчика температуры, который бы отвечал всем требованиям, упрощенная модель будет использована для исследования разработанного датчика температуры.

Термодатчик основан на точечном измерении температуры продукта. Он будет размещен в нижней части флакона со стороны замороженного шара продукта.

## **Литература.**

1. Rowe, T.W.G. Freeze-drying of biological materials: some physical and engineering aspects// Current Trends in Cryobiology. – 1970. – P. 61-138.
2. Jennings T. A. Lyophilization: introduction and basic principles// Englewood. CO : Interpharm Press. – 1999. – P. 624.
3. Willemer H. Measurement of temperature, ice evaporation rates and residual moisture contents in freeze-drying.// Dev. Biol. Stand. – 1991. – Vol. 74. – P. 123–136.
4. Teagarden L., Baker S. David. Practical aspects of lyophilization using non-aqueous co-solvent systems// Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2002. – Vol. 15. – P. 115-133.
5. Velardi S.A., Barresi A.A. Development of simplified models for the freeze-drying process and investigation of the optimal operating conditions// Chemical Engineering Research & Design. – 2008. – Vol. 86. – P. 9–22.
6. Barresi A. Monitoring of the primary drying of a lyophilization process in vials// Barresi A, Pisano R, Fissore D, et al. – Chem Eng Process. – 2009. – Vol. 48. – P. 408–423.

Лысяя Яна Петровна – аспирант Факультета биомедицинской инженерии, Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт», г. Киев, ул. Янгеля, 16/2, (063)366-26-44, lysaya.yana@gmail.com, сфера научных интересов – биомедицинская инженерия.

Тындык Владимир Сергеевич – заведующий сектором питательных сред и лиофильной сушки Государственного научно-контрольного института биотехнологии и штаммов микроорганизмов, г. Киев, ул. Донецкая, 30.