

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ЛИОФИЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Я.П. ЛЫСАЯ, Е.Я. БЕСПАЛОВА

Рассмотрены принципы лиофилизации биологического материала, проблемы оптимизации и определения основных параметров, которые влияют на него. Проведены исследования по усовершенствованию существующих методов контроля процесса лиофилизации. Детально рассмотрены процессы тепло- и массопереноса. Представлены результаты расчета и моделирования процесса. Результаты будут использованы для последующей оптимизации процесса лиофилизации биологического материала.

Ключевые слова: моделирование, лиофилизация, биологический материал, оптимизация.

ВВЕДЕНИЕ

Современные концепции в области теории лиофилизации свидетельствуют о том, что тепловые и массообменные процессы часто сопровождаются сменой структурно-механических свойств материала, который высушивают, появлением полиморфных форм и кристаллогидратов лекарственных веществ, реакциями окисления, гидролиза, что приводит к изменению растворимости, всасывания, снижения или потери терапевтической активности лекарственных веществ. Правильно организованный процесс сушки позволяет сберечь или улучшить свойства материалов.

Самой важной особенностью процесса сублимации в этих условиях является продвижение плоской границы фазового перехода «лед-пар» от поверхности до дна емкости, т. е. в сторону греющей поверхности.

Проведенные исследования ставили в качестве цели определение особенностей процесса лиофилизации биологического материала и способов его усовершенствования.

Таким образом, перед нами стояла задача разработки математической модели лиофильной сушки препаратов крови при использовании в качестве контрольных датчика парогазовой среды и датчика температуры, которые не контактируют непосредственно с растворами, которые поддаются лиофилизации.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОЧКИ ФАЗОВОГО ПЕРЕХОДА

Исследование по определению точки фазового перехода проводилось с целью установки необходимой температуры проведения процесса, поскольку существуют ограничения по температуре сушильного агента, которая не может превышать температуру плавления замороженного вещества [1].

Температура плавления (точки фазового перехода) препаратов определялась с помощью измерений зависимости электрического сопротивления замороженного раствора от температуры. Датчик для измерения этой зависимости испол-

нен из двух медных проводников, фиксированных на расстоянии 4 мм друг от друга и в 5 мм от проводников термопары. Близкое расположение проводников и термопары необходимо для минимизации влияния неравномерностей при охлаждении и нагревании материала, повышения точности измерений.

Данные с датчиков сопротивления и термопары через соответствующие порты выводятся на компьютер для записи в файл и программной обработки [6].

Процедура определения точки фазового перехода препаратов проходила следующим образом. В флакон объемом 20 мл наливают 5 мл раствора, в него на небольшую глубину погружают датчик. Далее совершали замораживание и размораживание образца при скорости охлаждения/нагревания полки 2 град/мин. Сопротивление раствора фиксировалось через каждые 0,5 градусов.

Полностью замороженный образец, который представляет собой ледяной блок, не проводит электрический ток [5], и измерить его сопротивление в таком эксперименте невозможно. С повышением температуры и по мере оттаивания образца электрическое сопротивление в нем изменяется от бесконечно большого до конкретного. За данными, снятыми с омметра, строилась зависимость электрического сопротивления от температуры.

Точки, в которых наблюдается переход от линейной до нелинейной зависимости, будут отвечать температуре плавления исследуемых растворов [2–4].

На полученных графиках зависимости электрического сопротивления от температуры были построены касательные по двух участках – участке резкого падения электрического сопротивления и участке плавного незначительного падения электрического сопротивления. Температура, которая отвечает точке пересечения этих касательных, принималась за температуру точки плавления исследуемого препарата крови.

В табл. 1 представлены результаты исследования температуры плавления.

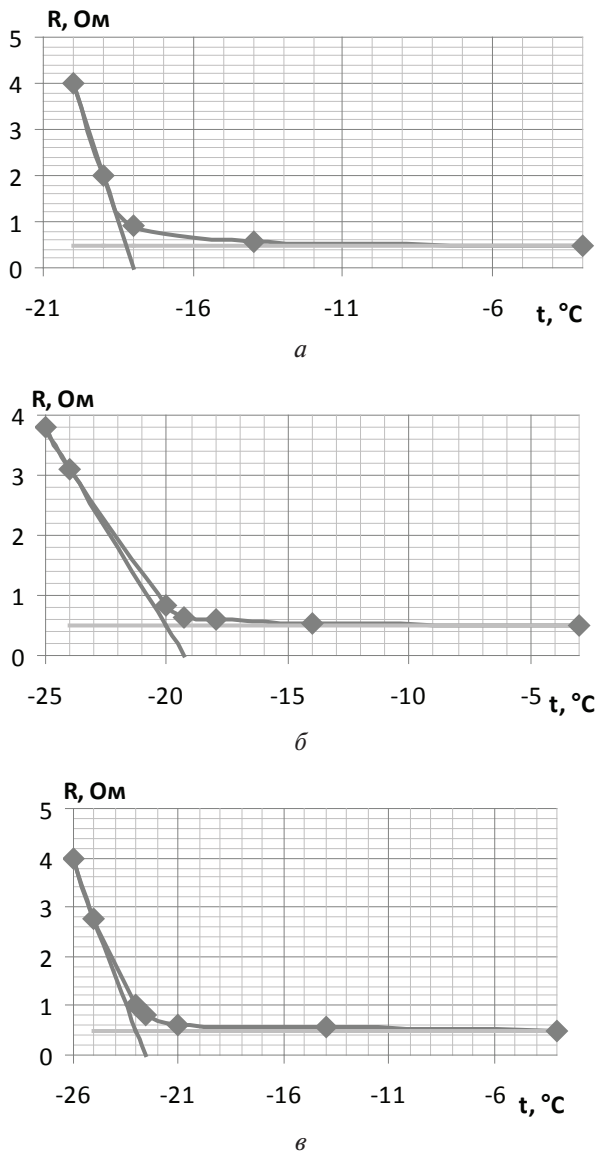


Рис. 1. Графики для определения температуры плавления растворов: а – сыворотки крови, б – плазмы крови, в – лекарственного препарата на основе цельной крови

Таблица 1

Значение температур точек плавления, полученные в ходе проведенных экспериментов

Название вещества	Значение температуры точки плавления, °C
Сыворотка крови	-18,2
Плазма крови	-20,0
Лекарственный препарат на основе цельной крови	-23,0

Выполненные исследования позволили на начальном этапе подобрать температуру проведения процесса.

Для каждого из исследуемых веществ процесс сублимации проводился при температурах, близких к значению их температуры плавления.

Если представить схему процесса лиофилизации, то можно определить там две фазы – замороженное вещество и высушенное [7–9].

Между слоями этих веществ находится граница распределения двух фаз, которая смещается в ходе сушки вниз.

Тепло до материала подводится двумя способами: с помощью теплового излучения от верхней полки и кондуктивного теплоподвода для нижней.

2. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОЦЕССА

Математическая модель включает систему нестационарных распределенных уравнений. При разработке математической модели были приняты следующие предположения [10–11]:

- все потоки тепла и массы в системе имеют одно измерение и направлены вдоль нормали к поверхностям;

- сушка выморозкой протекает под влиянием теплового излучения от полки сверху и кондуктивного теплоподвода от полки снизу;

- во время сушки замороженный материал условно можно разделить на две части: верхняя часть – слой высушенного вещества (R), нижняя часть – слой замороженного вещества (C);

- граница между слоями в процессе сушения двигается сверху вниз;

- влагосодержание замороженного материала принимается равным начальному, влагосодержание высушенного материала – равновесному;

- высушенные и замороженные участки рассматриваются как гомогенные с точки зрения постоянства теплопроводности, температурной диффузии, плотности и удельной теплоемкости, описанных с помощью эквивалентных значений.

Расчет температурного профиля двух участков образца (высушенного и замороженного) идет одновременно и связан через подвижную границу распределения двух фаз.

В качестве проверки правильности расчета выступает температура на границе распределения и поток тепла и влаги через границу:

$$\lambda_{ed} \frac{\partial T_s}{\partial x} = \varepsilon \cdot \sigma \cdot (T_H^4 - T_L^4) \text{ при } x = L \tag{1}$$

$$T_L = \sqrt[4]{\frac{\lambda_{ed}}{\varepsilon \cdot \sigma} \cdot \frac{\partial T_s}{\partial x} + T_H^4} \text{ при } T \equiv T_0, T_L,$$

где λ – коэффициент теплопроводности; T_0 – температура полки (которую измеряет датчик); T_s – равновесная температура сублимации; T_H – температура излучающей поверхности; T_L – температура поверхности материала, который нагревается излучением; ε – коэффициент поглощения излучения; σ – постоянная Стефана-Больцмана; L – толщина слоя материала в емкости; x – координата, которая используется в модели.

Дальше в модели будут использоваться следующие индексы: *ef* – замороженный слой; *ed* – высушенный слой; *eq* – равновесный слой; *i* – исходящий (замороженный) слой.

Модель состоит из нестационарных балансовых энергетических уравнений для областей (C) и (R) и соответствующих граничных и начальных условий.

Рассмотрим замороженный слой.

Уравнение теплопроводности для замороженного материала в диапазоне $0 \leq x < X(t)$, $t > 0$:

$$\lambda_{ef} \frac{\partial^2 T_C}{\partial x^2} = \frac{\partial T_C}{\partial t}, \quad (2)$$

где T_C – температура в слое замороженного материала; λ – коэффициент температуропроводности; t – время.

Граничные условия в нижней части материала: $T_C = T_0$, где $x = 0$, $t > 0$.

Уравнение изменения температуры тонкого слоя на границе с сухим слоем за счет испарения:

$$\lambda_{ef} \frac{\partial T_C}{\partial t} = (W_i - W_{eq}) \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s \cdot \frac{\partial X_C}{\partial t}; \quad (3)$$

$$x = X_C(t); t > 0,$$

где W – среднее влагосодержание по исходящему материалу; ρ_{bu} – насыпная плотность высушенного материала; ΔH_s – равновесное тепло сублимации; X_C – положение границы между замороженным и высушенным слоями материала при наличии нагрева за счет теплопроводности.

Начальные условия: $T_C = T_s$, $0 < x < L$, $t = 0$.

Подвижная граница: $X_C(0) = X_{\Sigma}(0) = L$.

Рассмотрим высушенный слой в диапазоне $X_C(t) \leq x < L$, $t > 0$.

Уравнение теплопроводности для высушенного материала:

$$\lambda_{ed} \frac{\partial^2 T_R}{\partial x^2} = \frac{\partial T_R}{\partial t}, \quad (4)$$

где T_R – температура в слое высушенного материала.

Граничные условия: $T_R = T_L$, $x = L$, $t > 0$.

Уравнение изменения температуры тонкого слоя сухого материала на границе с замороженным слоем:

$$\lambda_{ed} \frac{\partial T_R}{\partial t} = -(W_i - W_{eq}) \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s \cdot \frac{\partial X_R}{\partial t}; \quad (5)$$

$$x = X_C; t > 0,$$

где X_R – положение границы между замороженным и высушенным слоями материала при наличии нагрева излучением.

Начальные условия: $T_R = T_s$, $0 < x < L$, $t = 0$.

На границе распределения фаз должна быть равность температур $T_R = T_C$, а также равность потоков тепла и влаги.

Для нахождения температурного профиля была использована схема Кранка-Николсона.

Вывод рекуррентных соотношений для определения температуры в высушенном и замороженном слоях образца аналогичен, потому приведем только решение для замороженного слоя, которое будет включать в себя вывод рекуррентных соотношений для температуры слоя и приграничных коэффициентов.

Схема Кранка-Николсона является абсолютно стойкой, потому шаг по времени может быть выбран достаточно большой. Но это может привести к потере участка высушенного материала за период Δt . Чтобы избежать неточностей в расчетах, необходимо учесть скорость удаления влаги, для определения возможного шага по времени.

Изменение координаты границы замороженного шара за счет подведения тепла от нижней полки:

$$\frac{dX_C}{dt} = \lambda_{ef} \cdot (T_s - T_0) \quad (6)$$

или

$$\frac{dX_C}{dt} = \frac{\lambda_{ef} \cdot (T_s - T_0)}{(W_i - W_{eq}) \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s \cdot X_C}. \quad (7)$$

Граница опускается вниз ($T_s < T_0$), толщина слоя уменьшается.

Изменение координаты высушенного слоя за счет подведения тепла излучением от верхней полки:

$$-\frac{dX_R}{dt} = \lambda_{ed} \cdot (T_L - T_s) \quad (8)$$

или

$$\frac{dX_R}{dt} = \frac{\lambda_{ed} \cdot (T_s - T_L)}{(W_i - W_{eq}) \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s \cdot (L - X_R)}. \quad (9)$$

Толщина высушенного слоя увеличивается ($T_L > T_s$).

Общее изменение координат двух слоев – замороженного и высушенного:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{1}{(W_i - W_{eq}) \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s} \times \left(\frac{\lambda_{ef} \cdot (T_s - T_0)}{X_C} + \frac{\lambda_{ed} \cdot (T_s - T_L)}{L - X_R} \right). \quad (10)$$

При условии $X_R + X_C = L$ можно записать общее уравнение изменения координат:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{1}{(W_i - W_{eq}) \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s} \times \left(\frac{\lambda_{ef} \cdot (T_s - T_0)}{X_C} + \frac{\lambda_{ed} \cdot (T_s - T_L)}{X_C} \right). \quad (11)$$

Запишем уравнение для изменения влаги в материале: с уравнения (для X_C), и используя следующее уравнение:

$$\frac{(W_i - W_{eq}) dX_C}{L dt} = \frac{dW_C}{dt}. \quad (12)$$

Получаем выражение для изменения влагосодержания в замороженном слое, обусловленного кондуктивным подведением тепла от нижней полки:

$$\frac{\lambda_{ef} \cdot (T_s - T_0)}{L \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s \cdot X_C} = \frac{dW_C}{dt}. \quad (13)$$

Из уравнения (13) (для X_p), используя следующее выражение:

$$\frac{(W_i - W_{eq}) dX_R}{L dt} = \frac{dW_R}{dt}, \quad (14)$$

получаем выражение для изменения влагосодержания в замороженном слое, обусловленного тепловым излучением от верхней полки:

$$\frac{\lambda_{ef} \cdot (T_s - T_L)}{L \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s \cdot (L - X_R)} = \frac{dW_R}{dt}. \quad (15)$$

Суммарное уравнение для изменения влагосодержания в образце запишем следующим образом:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{1}{L \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s} \times \left(\frac{\lambda_{ef} \cdot (T_s - T_0)}{X_C} + \frac{\lambda_{ef} \cdot (T_s - T_L)}{X_C} \right). \quad (16)$$

Для одномерного дифференциального уравнения параболического типа с начальными и граничными условиями

$$\lambda_{ef} \frac{\partial^2 T_C}{\partial x^2} = \frac{\partial T_C}{\partial t},$$

$$T_C(t=0, x) = T.$$

Переменная верхняя граница

$$\lambda_{ef} \frac{\partial t_C(t, x = X_C)}{\partial x} = ((W_i - W_{eq}) \cdot \rho_{bu} \cdot \Delta H_s) \frac{\partial X_C}{\partial t}. \quad (17)$$

Рассматриваем разностную схему.

Представим вторую производную функции $T_C(t, x)$ по координате x в виде суммы двух слагаемых:

$$\frac{\partial^2 T_C}{\partial x^2} = \frac{1}{2} \cdot \frac{\partial^2 T_C}{\partial x^2} + \frac{1}{2} \cdot \frac{\partial^2 T_C}{\partial x^2}. \quad (18)$$

Аппроксимируем первое слагаемое на первом шаге по времени, третий на $(n+1)$ -м шаге по времени:

$$\frac{T_{Cj}^{n+1} - T_{Cj}^n}{\Delta t} = \frac{\lambda_{ef}}{2} \cdot \frac{T_{Cj+1}^n - 2T_{Cj}^n + T_{Cj-1}^n}{h^2} + \frac{\lambda_{ef}}{2} \cdot \frac{T_{Cj+1}^n - 2T_{Cj}^n + T_{Cj-1}^n}{h^2}. \quad (19)$$

Аппроксимацию этой производной следует рассматривать на шаге $(n+1/2)$ по времени.

В то же время разница, которая аппроксимирует производную по времени, по отношению к точке $(n+1/2)$ является центральной конечной разницей, которая имеет второй порядок аппроксимации.

Потому разностная схема Кранка-Николсона аппроксимирует уравнение со вторым порядком и по времени, и по координате.

Рассмотренная схема является абсолютно стойкой, что легко доказать, используя спектральный метод.

Представим решение в виде гармоники:

$$T_{Cj}^n = R^n \cdot e^{icj} \frac{R^{n-1} \cdot e^{icj} - R^n \cdot e^{icj}}{\Delta t} = \frac{\lambda_{ef}}{2} \cdot \frac{R^n \cdot e^{i\alpha(j+1)} - 2 \cdot R^n \cdot e^{icj} + R^n \cdot e^{i\alpha(j-1)}}{h^2} + \frac{\lambda_{ef}}{2} \cdot \frac{R^n \cdot e^{i\alpha(j+1)} - 2 \cdot R^n \cdot e^{icj} + R^n \cdot e^{i\alpha(j-1)}}{h^2}. \quad (20)$$

Упростив уравнение на $R^n \cdot e^{icj}$, получим

$$\frac{R-1}{\Delta t} = \frac{\lambda_{ef}}{2} \cdot \frac{e^{i\alpha} - 2 + e^{-i\alpha}}{h^2} + \frac{\lambda_{ef}}{2} \cdot \frac{R \cdot (e^{i\alpha} - 2 + e^{-i\alpha})}{h^2}. \quad (21)$$

После преобразований получим:

$$R = \frac{1 - \frac{2 \cdot \lambda_{ef} \cdot \Delta t}{h^2} \cdot \sin^2 \frac{\alpha}{2}}{1 + \frac{2 \cdot \lambda_{ef} \cdot \Delta t}{h^2} \cdot \sin^2 \frac{\alpha}{2}}. \quad (22)$$

Видно, что в полученном выражении числитель по абсолютному значению меньше знаменателя (при $a_{ef} > 0$). Потому необходимое условие стойкости разностных схем в данном случае выполняется при любых значениях Δt и h , т. е. разностная схема Кранка-Николсона является абсолютно стойкой.

Схема Кранка-Николсона вмещает три неизвестные величины – значения функции $T_C(t, x)$ на $(n+1)$ шаге по времени. Поэтому для решения данной разностной схемы необходимо использовать метод прогонки. Методики определения прогонных коэффициентов и решения на первой границе, а также общий вид алгоритма решений будут похожи с соответствующими методиками и решениями для неявной разностной схемы.

Для решения уравнений был разработан алгоритм, который позволяет рассчитать температурные профили и изменения содержания влаги в материале.

Порядок действий алгоритма:

- задание начальных и граничных условий;
- оценка величины шага в каждом из слоев – замороженном (С) и высушенном (R);
- одновременный расчет температурных профилей замороженного (С) и высушенного (R) слоев;
- сравнение конечных значений температуры на границе распределения фаз и при необходимости уточнение шага по времени и координате;
- сравнение полученного значения с критической температурой;
- расчет изменения влагосодержания и нового образца положения границы распределения фаз;
- сравнение фактического значения влажности с необходимым значением остаточного содержания влаги;
- вывод о завершении процесса лиофилизации.

ВЫВОДЫ

Разработана математическая модель вакуумной сублимационной сушки, которая учитывает влияние температурных режимов на скорость протекания процесса сушки. На основании проведенных расчетов определены температурные условия проведения процесса вакуумной сублимации препаратов крови. Используя модельные данные, удалось сократить время проведения процессов вакуумной сублимации на 20 %.

Литература

- [1] *Jennings T.A.* Lyophilization: introduction and basic principles// Englewood. CO : Interpharm Press. – 1999. – 624 p.
- [2] *Лыков А.В.* Теория теплопроводности. – М.: Высшая школа, 1969. – 599 с.
- [3] *Ozkavukcu S.* Cryopreservation: Basic knowledge and biophysical effects// Journal of Ankara medical school. – 2002. – Vol. 24. – No. 4. – P. 187-196.
- [4] *Егоров В.И.* Применение ЭВМ для решения задач теплопроводности. – СПб.: ИТМО, 2006. – 77 с.
- [5] *Лыся Я.П.* Дослідження температури як параметра процесу ліофілізації / Я.П. Лыся, О.Я. Беспалова // Вісник Кременчуцького національного університету імені Михайла Остроградського. – Кременчук: КрНУ, 2013. – Випуск 5 (82). – С. 184–189.
- [6] *Barresi A.A., Velardi S., Fissore D., Pisano R.* Monitoring and controlling processes with complex dynamics using soft sensors// Control and Optimization of Continuous Processes, ISA/O3NEDIA, Ottawa. – 2008. – Chapter 7.
- [7] *Гинзбург А.С.* Основы теории и техники сушки пищевых продуктов. – М.: Пищевая промышленность, 1973. – 528 с.
- [8] *Камовников Б.П.* Вакуум-сублимационная сушка пищевых продуктов (Основы теории, расчет и оптимизация) / Б.П. Камовников, Л.С. Малков, В.А. Воскобойников. – М.: Агропромиздат, 1985. – 288 с.
- [9] *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.
- [10] *Barbaree, J.M. and A. Sanchez.* Cross-contamination during lyophilisation // Cryobiology. – 1982. – Vol. 19. – P. 443–447.
- [11] *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.
- [12] *Willemer H.* Measurement of temperature, ice evaporation rates and residual moisture contents in freeze-drying // Dev. Biol. Stand. – 1991. – Vol. 74. – P. 123–136.

Поступила в редколлегию 05.10.2015

Лысяя Яна Петровна, аспирант кафедры биомедицинской инженерии Национального технического университета Украины «Киевский политехнический институт». Научные интересы: математическое моделирование процесса лиофилизации биологического материала;



ла; теория и практика лиофильной сушки биологического материала; применение лиофилизации для потребностей медицины.

Беспалова Елена Ярославовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биомедицинской инженерии Национального технического университета Украины «Киевский политехнический институт», заведующий отделением клинической иммунологии Национального Института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова. Научные интересы: теория и практика лиофилизации; контроль и регуляция иммунных механизмов у кардиохирургических больных с разной сердечно-сосудистой патологией.



УДК 57.087.1: 57.084.1: 616-71

Моделювання та оптимізація процесу ліофілізації біологічного матеріалу / Я.П. Лыся, О.Я. Беспалова // Прикладна радіоелектроніка: наук.-техн. журнал. – 2015. – Том 14. – № 3. – С. 235–239.

Розглянуто принципи ліофілізації біологічного матеріалу, проблеми оптимізації та визначення основних параметрів, що впливають на нього. Проведені дослідження з вдосконалення існуючих методів контролю процесу ліофілізації. Детально розглянуто процеси тепло- і масопереносу. Наведено результати розрахунку та моделювання процесу. Результати будуть використані для подальшої оптимізації процесу ліофілізації біологічного матеріалу.

Ключова слова: моделювання, ліофілізація, біологічний матеріал, оптимізація.

Табл.: 01. Іл.: 01. Бібліогр.: 12 найм.

UDC 57.087.1: 57.084.1: 616-71

Modelling and optimization of biological material freeze-drying process / Ya.P. Lysa, O.Ya. Bespalova // Applied Radio Electronics: Sci. Journ. – 2015. – Vol. 14. – № 3. – P. 235–239.

Principles of freeze-drying of biological material, optimization problems and determination of the main parameters affecting it are considered. The research on improving existing methods of lyophilisation process control has been implemented. The processes of heat and mass transfer have been considered in detail. The results of calculation and simulation process are given in the paper. The results will be used for further optimization of freeze-drying process of biological material.

Keywords: modelling, freeze-drying, biological material, optimization.

Tab.: 01. Fig.: 01. Ref.: 12 items.