

## РОЗРОБКА ДАТЧИКА ТЕМПЕРАТУРИ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ПРОЦЕСУ ЛЮФІЛІЗАЦІЇ

Лиса Я.П.

Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут»

Тиндик В.С.

Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів

Стаття зосереджена на проблемі моніторингу етапу первинної сушки процесу ліофілізації біологічного матеріалу у флаконах. Контроль необхідний для перевірки, що температура продукту не перевищує максимальну, щоб запобігти руйнуванню, а також визначення позиції рухомого фронту сублімації, що дає інформацію про закінчення етапу первинної сушки. Існує багато досліджень в області розробки датчиків температури, проте жоден не задовольняє повністю потреби процесу ліофілізації. Тому проводиться розробка термодатчика, який буде давати інформацію про два найважливіших параметри етапу первинної сушки. Експериментальне дослідження буде проведено в середовищі Comsol, а потім випробуване на базі Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів.

**Ключові слова:** ліофілізація, первинна сушка, моніторинг, датчик температури, моделювання.

**Вступ.** Ліофілізація – це процес висушування, де вода (або інший розчинник) видаляється з замороженого розчину за допомогою сублімації, утворюючи пористу структуру, яка легко може бути регідратована. Цей процес використовується як альтернатива традиційної сушки завдяки нижчій робочій температурі, що робить його підходящим для матеріалів, чутливих до нагрівання (наприклад, фармацевтичні препарати), які можливо пошкодити при вищих температурах. Через повільну швидкість сушки, дуже низьку температуру з використанням вакууму і, як правило, високих інвестиційних і експлуатаційних витратах, ліофілізація використовується тільки для цінних матеріалів. Вона застосовується при необхідності тривалого зберігання та консервування різних продуктів біологічного походження, зокрема для одержання сухої плазми донорської крові, сухих сироваток і вакцин, у фармацевтичній і харчовій промисловості. У ряді випадків, наприклад, при виробництві сухих легкорозчинних антибіотиків, бактерійних і вірусних препаратів, заквасок і ферментів, БАДів і т.п., ліофілізація поки не має альтернативи.

0,61 кПа і температурі 0,0075°C (рис. 1). Точка співіснування трьох фаз називається потрійною точкою, або точкою рівноваги. Якщо підводити тепло до замороженого матеріалу при тиску нижче тиску потрійної точки води, буде мати місце процес сублімації [1, с. 72].

Після заморожування більша частина розчинника видаляється за допомогою сублімації на стадії первинної сушки при низькому парціальному тиску. На етапі первинної сушки дуже важливо контролювати оптимальну температуру продукту нижче її верхньої межі, що зменшує тривалість процесу та запобігає руйнуванню; це вимагає моніторингу температури продукту та позиції рухомого фронту сублімації.

**Постановка проблеми.** Обмеженням даної технології є неможливість отримання прямого вимірювання параметрів, що представляють інтерес, не впливаючи на динаміку процесу чи зменшення стерильних умов, необхідних деяким продуктам. Тонкі термодатчики (або терморезистори), які вводяться у флакон, є широко поширеними, але інвазивними системами, що використовуються для спостереження за процесом. Вимірне зміщення заморожування не може бути для кожного продукту, але, в будь-якому випадку, введення тонких термодатчиків на передачу тепла до продукту: як наслідок, сушильна кінетика швидша в контрольованому флаконі і результати не є репрезентативними для всієї системи. Тим не менш, цей метод був запропонований для моніторингу та виявлення кінцевої точки стадії первинної сушки. Нарешті, сама вставка датчика зменшує стерильність продукту [2, с. 343].

Моніторинг та контроль етапу первинної сушки дозволяє уникнути незворотних ушкоджень досліджуваного матеріалу та оптимізації використання часу, необхідного на даному етапі. Надзвичайно важливо, щоб температура, при якій проходить ліофілізна сушка, була збалансована між температурою повного замерзання об'єкту та температурою точки максимальної сублімації. Цей баланс є ключовим для оптимального висушування. Спочатку об'єкт охолоджується до певної температури, а потім поступово піднімають температуру до критичної точки, потрійної точки. Якщо і далі підвищувати температуру, то лід перетвориться на рідину. Саме тому в даній точці починають знижувати тиск, щоб оминати фазу рідини і перейти у газоподібний стан.

Крім того, система моніторингу має бути здатною виявити кінцеву точку первинної сушки, піс-

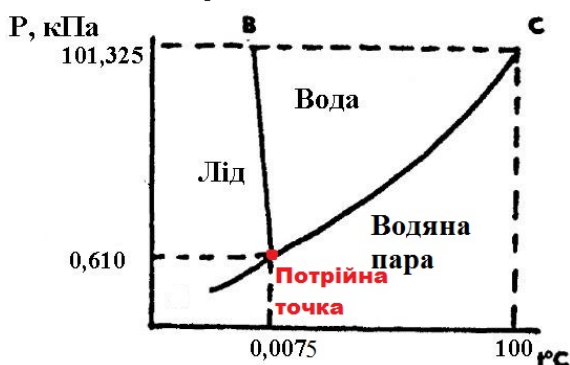


Рис. 1. Діаграма рівноваги фаз

Джерело: розроблена авторами на основі [2]

Фізичні основи процесу можна проілюструвати за допомогою діаграми рівноваги фаз для води, яка є системою з одним компонентом  $H_2O$ , тому найбільше число фаз, які одночасно можуть перебувати у рівновазі, дорівнює трьом. Ці три фази – рідина, лід і пара. Число ступенів свободи в даній точці дорівнює нулю, тобто не можна змінити ні тиск, ні температуру, щоб не зникла жодна з фаз. Зазвичай лід, вода і водяна пара можуть існувати в рівновазі одночасно тільки при тиску

ля якої вторинна сушка повинна бути запущена.

Тому **метою роботи** є вдосконалення існуючої методики контролю етапу первинної сушки за допомогою неінвазивних методів вимірювання шляхом розробки датчика температури, який буде розміщений в нижній частині флакона та буде розраховувати температуру продукту в режимі реального часу, що дозволить економити як енергію, необхідну для ліофілізації, так і слідкувати за якістю ліофілізованого продукту.

**Аналіз попередніх досліджень.** Більшість сучасних теорій контролю динаміки системи завжди базовані на передачі стану системи в просторі. Ця передача дозволяє описати поведінку системи через варіації її станів. Визначення вектора стану можливе за допомогою фізичних сенсорів. Через просте вимірювання температури можна відстежувати динаміку одного флакона за допомогою програмного датчика: це пристрій, який поєднує в собі апріорне знання фізичної системи (тобто математичної моделі процесу) з деякими експериментальними даними (тобто результати вимірювань, таких як температура продукту або флакона), щоб забезпечити в режимі реального часу розрахунок деяких параметрів або змінних стану. Основне завдання термодатчика – оцінка динаміки температури інтерфейсу в будь-який момент первинної сушки, використовуючи температуру в нижній частині замороженого продукту в якості вимірюваного параметра. Ефективний коефіцієнт дифузії у висушеному шарі, який впливає на масообмін, і коефіцієнт теплопередачі між полицею і низом флакона, вважаються невідомими параметрами і оцінюються також. Прилад складається із спеціального флакона, оснащеного термопарою: весь профіль температури продукту і коефіцієнти масо-теплопередачі оцінюються термодатчиком за допомогою вимірювання температури і спрощеною математичною моделлю процесу [3]. Основний недолік цього підходу полягає в тому, що оцінка стану обмежується одним флаконом, але, з іншого боку, оцінка температури відноситься до усього температурного профілю продукту в пробірці, а не тільки температури в певній точці, отриманої за допомогою термопар. Крім того, результати, отримані для конкретного флакона, можна порівняти з результатами, отриманими для інших флаконів, поміщених в різних положеннях в сушильній камері, що дозволяє оцінити неоднорідність партії. У зв'язку з цим, використання декількох бездротових термометрів дозволяє легко і економічно проводити моніторинг навіть великої кількості флаконів [4, с. 126].

Синтез датчика є складним завданням, і багато різних підходів були запропоновані в літературі. Розширений фільтр Калмана (КФ) є одним з найбільш поширених методів, і був застосований в процесі ліофілізації, використовуючи спрощену модель: вимірювалась теплопередача в сухому і замороженому шарі, але передача тепла випромінюванням не розглядається і вважається псевдо-стаціонарними умовами. Датчик використовує вимірювання температури продукту в нижній частині флакона для оцінки температури і положення рухомого фронту (і, отже, він може бути використаний для виявлення кінцевої точки первинної сушки), а також коефіцієнти тепло- і масообміну. Як альтернатива, був розроблений підхід з високим коефіцієнтом посилення (КП), який дозволяє використовувати більш просту математичну постановку завдання та обчислення часу, необхідного для оцінки нижче; крім того, датчик КП має меншу чутливість до вимірювань.

Обидва датчики були випробувані чисельними симуляціями з використанням насамперед до-

кладної монотонної моделі як джерела експериментальних даних; попередні експериментальні результати підтверджують, що внутрішні оцінки дуже хороші. Якість оцінки, отриманої на обох датчиках, була перевірена на ідентичність, але обчислювальні витрати на запити КФ вищі і його налаштувати досить складно, тоді як оцінки датчика КП надаються швидше і його налаштування простіше. Ці датчики можуть бути використані для спостереження за поведінкою кількох флаконів, розташованих на різних частинах камери.

Оскільки введення сенсора, хоч дуже мало, але контактує з продуктом, його слід уникати, тому був розроблений ще один термодатчик, який використовує вимірювання температури зовнішнього повітря в нижній частині флакона та за допомогою іншої спрощеної математичної моделі, яка бере до уваги також теплопередачу уздовж скляного флакона [5, с. 119].

Інші непрямі методи, які були запропоновані у минулому для контролю поодиноких флаконів: ці альтернативи збору зразків всередині ліофільної камери і прямого зважування, техніка, яка, як правило, застосовується для тільки в невеликих лабораторних апаратах, і має декілька недоліків.

Існує метод ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) для визначення кінцевої точки первинної сушки, який спостерігає за різким збільшенням позо-вжньої і поперечної релаксації.

Рентген фотографія перевіряє оцінки температурного профілю усередині флакона.

Існує ще один метод для розрахунку кінця тривалості первинної сушки: потрібно знати повну енергію, необхідну для процесу первинної сушки і зробити калориметричне вимірювання для розрахунку коефіцієнта теплопередачі у флаконі, і таким чином швидкості передачі тепла. З цією метою диференційний метод, званий контроль процесу сушіння (КПС), використовують: дві термопарі кріпляться до нижньої частини порожнього флакона і флакона з продуктом, таким чином дозволяючи розрахувати теплопередачу заповненого флакона, що використовується для сублімації льоду; можна спостерігати падіння швидкості теплопередачі в кінці первинної сушки. Цей метод вимагає введення двох флаконів зі зв'язком з термопар у ліофільную камеру; проте недоліком даного методу буде вимірювання температури в двох обраних флаконах, що не може представляти в середньому всі флакони партії. Досліджено також використання ближньої інфрачервоної спектроскопії для моніторингу ліофілізації, використовуючи спектральні зміни, викликані заморожування, сублімацією і десорбцією; швидкість десорбції також може бути визначена. Діелектричні вимірювання, які використовують виносні електроди для визначення місця вмісту води у флаконах, також знайдені у літературних джерелах. Еволюція електричних властивостей була запропонована для автоматичного управління всією процедурою.

**Розрахунок основних параметрів процесу.** Біологічний матеріал, який висушують за допомогою ліофільної сушки, зазвичай знаходиться в емностах (флакони, ампули і т.п.), розташовані на полицях сушильної камери (рис. 2). Схема, яка складається з матеріалу та простору над ним, зображена на рис. 3. На схемі показано вертикальний розріз. Емності зазвичай розташовані на горизонтальній поверхні камери (полиці), однак зображена на схемі площина повернута на 90° за часовою стрілкою. Таким чином, шар досліджуваного матеріалу товщиною  $h$  на схемі розташований вертикально, зліва від нього – поверхня полиці, справа – паровий простір. Вертикальна пунктирна лінія позначає

границю фазового переходу, яка рухається вліво, її початкова величина співпадає з товщиною досліджуваного матеріалу. Границя фазового переходу ділить початковий шар на два; зліва – ще не змінений, вихідний матеріал, властивості якого позначимо індексом 1; справа – змінений, сублимований матеріал, властивості якого позначимо індексом 2. Товщина зміненого шару позначена  $\xi(\tau)$  та є шуканою функцією часу, що змінюється від нуля (при  $\tau=0$ ) до  $h$  [6, с. 16].

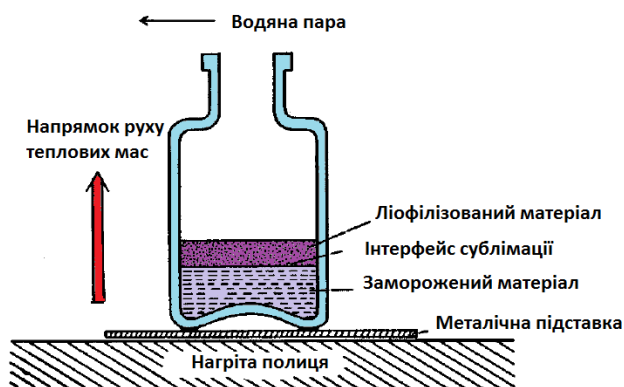


Рис. 2. Просторова модель флакона з матеріалом, що ліофілізується

Джерело: [2]

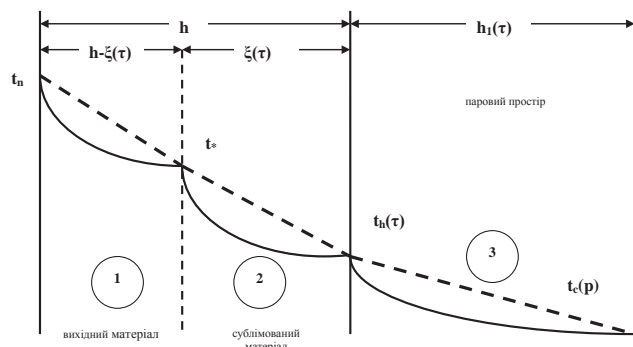


Рис. 3. Плоский переріз матеріалу та газового простору

Джерело: [6]

Для розрахунку математичної моделі процесу ліофілізації застосовані основні закономірності тепло масообміну з урахуванням фазових перетворень. Розрахунок моделі дозволить не тільки отримати кількісні характеристики процесів, що розглядаються, але і провести порівняльний аналіз процесів при різноманітній величинах зовнішнього впливу.

Математична модель в загальному випадку вклучає наступні умови.

1. Рівняння теплопровідності (з урахуванням конвекції і тепловідлення) (1):

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

де  $T$  – температура,  $^{\circ}\text{C}$ ,  $\rho$  – густина,  $\text{кг}/\text{м}^3$ ,  $C_p$  – теплоємність,  $\text{Дж}/\text{кг} \cdot \text{K}$ ,  $k$  – теплопровідність,  $\text{Вт}/\text{м} \cdot \text{K}$ ,  $\bar{u}$  – швидкість,  $\text{м}/\text{с}$ ,  $Q$  – потужність об'ємного тепловидлення,  $\text{Вт}/\text{м}^3$ ,  $t$  – час,  $\text{с}$ .

2. Рівняння дифузії пари (2):

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

де  $c$  – концентрація пари,  $\text{моль}/\text{м}^3$ ,  $D$  – коефіцієнт дифузії,  $\text{м}^2/\text{с}$ ,  $\varepsilon$  – пористість матеріалу.

3. Умова на рухомій границі фазового переходу (сублимації) (3):

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

де  $d\xi/d\tau = V$  – швидкість руху границі,  $\text{м}/\text{с}$ ,  $\text{Дж}/\text{м}^2 \cdot \text{с}$ ,  $\varepsilon$  – ступінь чорноти,  $\sigma = 5.67 \cdot 10^{-8} \text{ Вт}/\text{м}^2 \text{ K}^4$  – стала Стефана-Больцмана,  $L$  – прихована теплота сублимації,  $\text{Дж}/\text{кг}$ ,  $T_{\text{amb}}$  – температура зовнішнього середовища,  $\text{K}$ .

Таким чином, швидкість  $V$  руху границі фазового переходу обчислюється, виходячи з теплового балансу на цій границі, з урахуванням можливого нагріву її випромінюванням.

4. На рухомій границі для рівняння дифузії швидкість  $V$  визначає потік  $N_v$ ,  $\text{моль}/\text{м}^2 \cdot \text{с}$ , сублимаційної пари, яка відходить від рухомої границі, у вигляді (4):

$$-\vec{n} N_v = \frac{P_v - P_{\text{ice}}}{M_p} V, \quad (4)$$

де  $M_p = 0,018 \text{ кг}/\text{моль}$  – молекулярна маса водяної пари,  $\vec{n}$  – одиничний вектор зовнішньої нормалі.

Концентрація водяної пари на границі фазового переходу (за умови термодинамічної рівноваги) рівна (5):

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

де  $P_v$  – парціальний тиск пари,  $\text{Па}$ ,  $R = 8.314 \text{ Дж}/\text{моль} \cdot \text{K}$  – газова стала,  $T$  – температура,  $\text{K}$ .

Залежність тиску від температури буде мати вигляд (6):

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

Використовуючи дану залежність, можна змоделювати процес ліофілізації в середовищі Comsol (рис. 4). Дана модель допоможе при проектуванні датчика температури для ліофілічної сушки.

Розробка термодатчика для моніторингу процесу ліофілізації є необхідною, оскільки температура продукту є основним параметром на етапі первинної сушки. Він допоможе у визначенні максимуму температури продукту, що ліофілізується, щоб запобігти денатурації. Моніторинг фронту сублимації також є дуже важливим, оскільки рух фронту сублимації є основним показником прогресії етапу первинної сушки [7, с. 412].

Оскільки, температура при ліофілізації коливається в широкому діапазоні, розглянуто та зроблено порівняльну характеристику (табл. 1) наступних видів датчиків: термопари, резистивні датчики температури (РДТ), термістори.

Датчики температури є дуже чутливими для найменших змін у температурі, а високий коефіцієнт надійності дозволяє використовувати їх для довгострокового моніторингу.

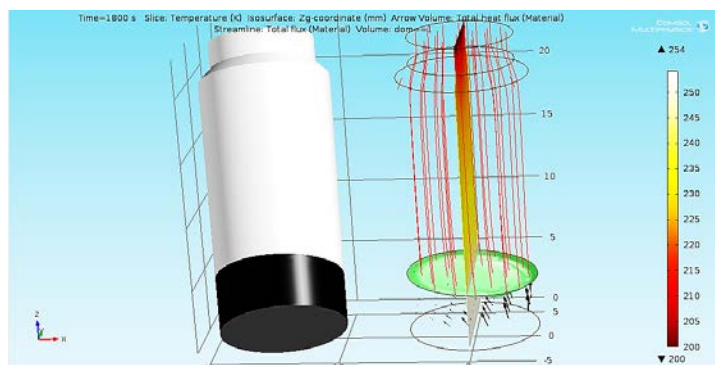


Рис. 4. 3D-модель процесу ліофілізації

Джерело: розроблено авторами

Таблиця 1  
Порівняння датчиків температури

Властивість	Термопари	РДТ	Термістор
Діапазон температур	від -270°C до 1750°C	від -200°C до 850°C	від -100°C до 150°C
Лінійність	Нелінійні	Нелінійні	Нелінійні
Переваги	Недорогі, можливе автономне живлення, міцність, здатність витримувати екстремальні температури	Надзвичайна точність з винятковою лінійністю	Недорогі, двопровідне вимірювання
Недоліки	Занадто високий рівень нелінійності, недостатня точність	Вартість	Недостатня точність

Джерело: розроблено авторами

**Висновки.** У даній статті була розглянута можливість та шляхи впровадження моніторингу етапу первинної сушки в режимі реального часу за допомогою датчика температури. Вона зосереджена на двох найбільш важливих параметрах, які будуть контролюватись на етапі первинної сушки, температура продукту, що дозволить запобігти колапсу або денатурації, та позиції рухомого фронту сублімації, що дає інформацію про прогрес первинної сушки. Оскільки для розробки датчика температури, який би відповідав вимогам процесу ліофілізації, необхідні не тільки математичні симуляції, використана спрощена модель, побудована в середовищі Comsol, буде використана для випробування розробленого датчика температури.

Термодатчик, який буде розроблено, оснований на точковому вимірюванні температури продукту. Він буде розташований зовні в нижній частині флакона зі сторони замороженого шару продукту.

### Список літератури:

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. 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.
4. Willemer H. Measurement of temperature, ice evaporation rates and residual moisture contents in freeze-drying. // Dev. Biol. Stand. – 1991. – Vol. 74. – P. 123-136.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

### Лыся Я.П.

Национальный технический университет Украины  
«Киевский политехнический институт»

### Тындык В.С.

Государственный научно-контрольный институт биотехнологии и штаммов микроорганизмов

## РАЗРАБОТКА ДАТЧИКА ТЕМПЕРАТУРЫ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ПРОЦЕССА ЛИОФИЛИЗАЦИИ

### Аннотация

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 и один не удовлетворяет полностью требования процесса лиофилизации. Потому проводится разработка термодатчика, который будет давать информацию о двух самых важных параметрах этапа первичной сушки. Экспериментальное исследование будет проведено в среде Comsol, а потом исследовано на базе Государственного научно-исследовательского института биотехнологии и штаммов микроорганизмов.

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

### Lysa Y.P.

National Technical University of Ukraine  
«Kiev Polytechnic Institute»

### Tyndyk V.S.

State Scientific Control Institute of Biotechnology and Strains

## DEVELOPMENT OF THERMOSENSOR FOR FREEZE-DRYING MONITORING

### Summary

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 thermosensors, but none fully meets the needs of the freeze-drying. So scientific research is concentrated on development of thermal sensor, which will give information about the two most important parameters of the primary drying stage. Experimental research will be conducted in Comsol, and then tested at the State Scientific Control Institute of Biotechnology and Strains.

**Keywords:** freeze-drying, primary drying, monitoring, thermosensor, modeling.