

РОЗРОБКА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПРОЦЕСУ ЛЮФІЛІЗАЦІЇ

Я. П. Лиса

Аспірант

Кафедра біомедичної інженерії

Національний технічний

університет України

«Київський політехнічний інститут»

пр. Перемоги, 37, м. Київ, Україна, 03056

Email: lysaya.yana@gmail.com

Стаття зосереджена на проблемі оптимізації процесу ліофілізації та визначення основних параметрів, які впливають на нього. Детально розглянута проблема розподілу температури в флаконі та теплопередачі між гріючою поверхнею та біоматеріалом. На основі проведених досліджень розрахована та побудована математична модель процесу

Ключові слова: ліофілізація, біологічний матеріал, гріюча поверхня, температура, сублімація, тепло- та масообмін, ліофільна сушка

Статья сосредоточена на проблеме оптимизации процесса лиофилизации и определения основных параметров, которые влияют на него. Детально рассмотрена проблема распределения температуры во флаконе и теплопередачи между греющей поверхностью и биоматериалом. На основании проведенных исследований рассчитана и построена математическая модель процесса

Ключевые слова: лиофилизация, биологический материал, греющая поверхность, температура, сублимация, тепло- и массообмен, лиофильная сушка

1. Вступ

Процес зневоднення матеріалів, розташованих шаром в ємностях на гріючій площині, представляє великий практичний інтерес. Така ситуація має місце при сушінні рідких біопродуктів у флаконах або ампулах.

Найважливішою особливістю процесу сублімації в цих умовах є просування плоскої границі фазового переходу «лід – пара» у напрямку від поверхні до дна посудини, тобто в бік гріючої поверхні [1].

Підведення тепла в зону сублімації здійснюється через заморожений шар продукту. У цьому випадку швидкість процесу в основному визначається теплопровідністю замороженого матеріалу, тепловим потоком, а також умовами теплопередачі.

Не зважаючи на велику кількість розробок в області контролю параметрів процесу, актуальним залишається пошук нових рішень для оптимізації шляхом неінвазивного контролю температури.

2. Аналіз літературних даних та постановка проблеми

Ліофільна сушка застосовується при необхідності тривалого зберігання та консервування різних продуктів біологічного походження, для одержання сухої плазми донорської крові, сухих сироваток і вакцин, при трансплантації органів і тканин, у фармацевтичній і харчовій промисловості [2]. У ряді випадків, наприклад, при виробництві сухих легкорозчинних антибіотиків, бактерійних і вірусних препаратів, заквасок і ферментів, БАДів і т. п., сублімаційна сушка поки не має альтернативи.

Проте, кожен етап [3] повинен контролюватись, до того ж необхідно враховувати усі параметри, які впливають на процес ліофільної сушки та подальший процент біологічних об'єктів, що вижили.

Завдяки великій тривалості етапу первинної сушки [4], енергоємності та можливості пошкодження біологічного об'єкта дуже важливим є моніторинг, контроль та оптимізація трьох основних параметрів: температури, тиску та енергії у вигляді підігріву [5].

Дуже часто використовується термоелемент [6], який поміщається в декілька флаконів для вимірювання температури продукту під час процесу.

Основні недоліки:

- інвазивність (елемент вводиться прямо у флакон з біологічним об'єктом);
- вплив утворення льоду та сублімації на результат;
- проблеми, пов'язані зі стерильністю продукту.
- можливість вимірювання температури лише в одній точці.

Новітні розробки дозволяють використовувати «Розумні флакони», які мають ряд переваг:

- вимірювання внутрішньої, зовнішньої температури та температури полиці;
- неінвазивне вимірювання.

Існує метод вимірювання температури за допомогою ближнього інфрачервоного світла [7].

Основним недоліком цього методу є те, що вимірювання температури можливо тільки через 50–100 хв. після початку роботи, коли лід починає сублімуватись. Тому невирішеною залишається проблема точного неінвазивного контролю температури. Її вирішення дало б можливість оптимізувати процес ліофілізації, зменшивши при цьому енерго- та трудовитрати та підвищивши якість вихідного продукту.

3. Ціль та задачі дослідження

Проведені дослідження ставили за мету визначення особливості ліофілізації біологічного матеріалу та фізичних процесів з метою подальшої оптимізації процесу.

Для більш точного визначення кількості теплоти, переданої через дно ємності з об'єктом сушіння, необхідно знати розподіл температури по висоті шару продукту.

Для вирішення поставленої мети розглядалися наступні задачі:

- вивчити процес тепло- та масопереносу під час ліофілізації, основні параметри, що впливають на процес;
- розрахувати та розробити математичну модель процесу з урахуванням умов контактування ємностей з продуктом і гріючою поверхнею;
- за допомогою розробленої математичної моделі розробити методику розрахунку тривалості сублімаційного зневоднення при кондуктивному енергопідводі з урахуванням умов контактування скляних ємностей з біооб'єктом і гріючою поверхнею.

4. Планування та реалізація експериментальних випробувань математичної моделі процесу

Для чисельної оцінки впливу умов контактування порівнювалися між собою результати розрахунків, а саме, швидкості руху границі, при двох теплових потоках, що відрізнялися один від одного на ту ж величину, яка була досягнута в експериментах, а саме, на 15 %.

При цьому абсолютні величини цих теплових потоків особливої значення не мають. При високому вихідному шарі замороженого матеріалу (40 мм) і, відповідно, швидкому досягненні квазістаціонарного режиму для отримання швидкості руху границі в якості прикладу цілком допустимо зупинитися на чотиригодинному часу процесу сублімації.

Розглянуто процес у флаконі з наступними геометричними характеристиками: загальна висота 80 мм, діаметр 30 мм, початкова висота шару матеріалу в ампулі 40 мм. Саме ці параметри найбільш характерні для технологій сушіння широкого спектру біологічного матеріалу (рис. 1).

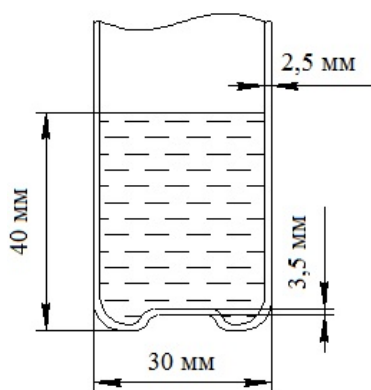


Рис. 1. Геометричні характеристики флакона

Для реалізації математичної моделі також використовувався програмний комплекс COMSOL Multiphysics 5.0 Final. Проведені розрахунки нестационарного тепломасообміну при наступних граничних умовах:

- нижня межа (при $z=0$): два теплових потоки $q=2,2 \text{ Вт/м}^2$ і $q=2,5 \text{ Вт/м}^2$ (різниця складає 15 %);

– верхня межа (при $z=0,02 \text{ м}$):

$$T=230 \text{ К.}$$

Тиск пари приймався рівним 40 Па.

На бічних поверхнях циліндра задавалися граничні умови третього роду з коефіцієнтом тепловіддачі $a=13 \text{ Вт/(м}^2\cdot\text{К)}$, що відповідає вільній конвекції.

Коефіцієнт дифузії пари в вільному просторі приймався рівним $0,05 \text{ м}^2/\text{с}$, у каркасі – $0,02 \text{ м}^2/\text{с}$.

Початкові умови бралися з результатів попереднього стаціонарного розрахунку системи в її початковому стані, тобто без сублімації.

Початкові умови для температури становили: для льоду – від 239 К (при $z=0$) до 236,5 К (при $z=z_0=0,008 \text{ м}$), для пари – від 236,5 К (при $z=z_0=0,008 \text{ м}$) до 230 К (при $z=0,02 \text{ м}$).

Початкові умови для концентрації складають від $0,0096 \text{ моль/м}^3$ (при $z=z_0=0,008 \text{ м}$) до $0,005$ (при $z=0,022 \text{ м}$).

5. Результати експериментальних досліджень при випробуванні математичної моделі

Розглянуто процес сублімаційного зневоднення матеріалу в суцільному шарі постійної товщини h на плоскій гріючій поверхні.

Гріюча поверхня з оброблюваним матеріалом розміщена у вакуумній камері, де підтримується постійний тиск P_0 . Температура гріючої поверхні $t_{\text{нагр}}$ також підтримується постійною (зазвичай величина $t_{\text{нагр}}$ вибирається рівною гранично допустимому (критичному) значенню температури для даного продукту), тобто реалізуються граничні умови першого роду.

Вводяться наступні допущення: біоматеріал розглядається як капілярнопористе тіло. Температура зсушеної зони приймається постійною по товщині. При цьому в шарі виникає плоска межа фазового переходу: X , що переміщається від зовнішньої поверхні шару вниз. Виникнення зсушеної зони у верхній частині шару сприяє також теплопідвід від розташованих вище теплопідводящих поверхонь з біоматеріалом, що завжди має місце в реальних ліофільних установках [8].

Поверхня сублімації є чіткою межею поділу між висушеною та замороженою зонами. Фазовий перехід відбувається лише на границях розділу між висушеною і замороженою зонами, при цьому межа розділу просувається плоскопаралельно гріючій поверхні. У процесі висушування матеріал має постійну температуру сублімації $t_{\text{суб}}$, що відповідає тиску в апараті P_0 по кривій рівноваги. Розглянута схема процесу зневоднення представлена на рис. 2.

У початковий момент часу t_0 на поверхні, до якої підводиться тепло, миттєво встановлюється температура t_0 , яка не змінюється в часі, при цьому $t_{\text{нагр}} > t_0$.

Через певний часовий інтервал поблизу зовнішньої межі шару утворюється висушений шар змінної товщини $X(\tau)$, що просувається плоскопаралельно у напрямку до гріючої поверхні.

Межа розділу фаз X має постійну температуру.

Коефіцієнти перенесення висушеної та замороженої зон різні, при цьому коефіцієнти перенесення замороженої зони змінюються в часі і по координаті.

Нестаціонарні поля вологовмісту і температури всередині капілярно-пористого вологого тіла визначаються системою диференціальних рівнянь збереження вологи та теплоти.

Завдання зводиться до вирішення єдиної для висушеної та замороженої зон системи рівнянь, але з різними коефіцієнтами переносу, значення яких стрибкоподібно змінюються на міжфазовій границі. При цьому координати міжфазової границі визначаються в ході розв'язання задачі.

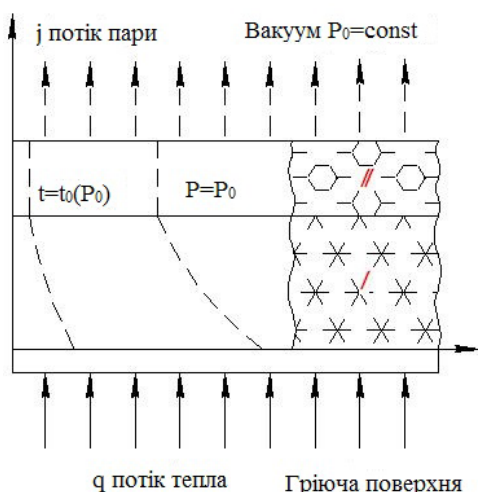


Рис. 2. Фізична модель процесу сублимації при кондуктивному енергопідводі до матеріалу: I – область замороженого матеріалу; II – область висушеного матеріалу; t_0 – рівноважна температура

Розглянута ситуація відповідає процесу сушіння матеріалів в суцільному шарі з будь-якими теплофізичними характеристиками, в тому числі з обмеженою масопровідністю.

На практиці всі біоматеріали, що сушаться за допомогою ліофілізації в невеликих по товщині шарах (10÷20 мм), мають високу масопровідність, що не призводить до істотної зміни температури сублимації по товщині шару.

Однак, накопичений досвід показав, що в реальних умовах температура сублимації $t_{суб}$ іноді дещо змінюється по товщині продукту, тобто температура сублимації біля дна відрізняється від температури сублимації на поверхні (від часток градуса до кількох градусів).

Цією перешкодою надалі нехтуємо. Це дозволяє істотно спростити аналітичний опис процесу зневоднення. При цьому нестаціонарне рівняння теплопровідності, що описує перенос теплоти в замороженій зоні, можна записати у вигляді

$$\frac{\partial t(x, \tau)}{\partial \tau} = a \cdot \frac{\partial^2 t(x, \tau)}{\partial x^2}, \quad \tau \geq 0, 0 \leq x \leq X. \quad (1)$$

Початкова умова

$$\tau = 0, t = t_0.$$

Граничні умови

$$t(0, \tau) = t_{нарп}, t(X, \tau) = t_0.$$

На рухомій границі фазового переходу $x=X$ повинно виконуватися умова Стефана

$$\lambda_{эф} \cdot \left. \frac{dt}{dx} \right|_{x=X} = r \cdot \rho_v \cdot \frac{dX}{d\tau}, \quad (2)$$

де $\lambda_{эф}$ – коефіцієнт ефективної теплопровідності матеріалу в замороженій зоні шару; ρ_v – кількість вологи, що видаляється сублимацією з одиниці об'єму матеріалу.

Додаткове перенесення від міграції вологи в нашому випадку не вправуємо.

Дане співвідношення у випадку відомого характеру розподілу температури в висушеній зоні дозволяє шляхом інтегрування за τ визначити закон просування фронту фазового переходу X як функцію часу, тобто $X=X(\tau)$.

Опускаючи проміжні міркування, при $X=h$, одержуємо наочне і зручне для інженерних оцінок рівняння тривалості періоду сублимації, при $\Delta t = t_{нарп} - t_{субл}$

$$\tau_c = \frac{r \cdot \rho_v}{2 \cdot \lambda_{эф} \cdot \Delta t} \cdot h^2. \quad (3)$$

Це рівняння описує тривалість тільки видалення вологи фазовим переходом «лід – пара».

Повна тривалість циклу ($\tau_{ц}$) зневоднення, також включає досягнення на гріючій поверхні максимально допустимої температури та тривалість етапу досушки.

Залежність (3) справедлива при розрахунках тривалості сублимації не тільки суцільних шарів, але і дисперсних матеріалів.

В цьому випадку в процесі сублимаційного сушіння в шарі виникають дві межі фазового переходу: X_1 та X_2 , що переміщуються відповідно від внутрішньої і зовнішньої поверхні шару назустріч один одному, а також може відбуватися перерозподіл маси вологи по товщині замороженої зони шару внаслідок часткової десублимації пари на поверхні гранул у верхній частині шару.

Температура t_1 внутрішньої межі X_1 пов'язана рівнянням Клапейрона – Клаузіуса з тиском P_1 , значення якого не задано; $t_1 > t_0$; $p_1 > p_0$.

У висушеній зоні, що примикає до гріючої поверхні, перенесення маси відсутнє.

Математична постановка задачі для цієї області буде включати рівняння теплопровідності

$$\frac{\partial t(x, \tau)}{\partial \tau} = a_1 \cdot \frac{\partial^2 t(x, \tau)}{\partial x^2}, \quad r \geq 0, 0 \leq x \leq X_1. \quad (4)$$

Початкові умови

$$\tau = 0, t_1 = t_0(p_0), 0 \leq x \leq X_1.$$

Граничні умови

$$\tau \geq 0, x = 0, t_1 = t_w = \text{const},$$

$$\tau \geq 0, x = X_1, t_1(X_1, \tau) = t_2(X_1, \tau).$$

Розглянута модель процесу сушіння і аналітичні залежності на її основі стали сьогодні загальноприйнятими, що вірно відображають внутрішні взаємозв'язки і взаємовпливи параметрів зневоднення [9].

Проте дана модель не враховує специфіку процесу при сушінні, породжену випадковим характером нерівномірностей контактування ємностей з гріючої поверхнею, а також часткову деформацію сухого каркаса, яка знижує масопровідність зневодненого шару і змінює його теплопровідність.

Кількість теплоти Q , що проходить за час τ через поверхню F кінцевих розмірів dna ємності зі зневодненим об'єктом у загальному випадку дорівнює

$$Q = -\lambda \cdot \int_0^{\tau} \int_{(F)} \frac{\partial T}{\partial t} dF_t dt. \tag{5}$$

Прийmemo, що температура гріючої поверхні в кожен момент часу постійна.

Постійний і тепловий потік від гріючої поверхні до досліджуваного об'єкта. Тобто задамо граничні умови 2-го роду при постійній щільності теплового потоку, тобто $q_0(\tau) = \text{const}$.

Процес нагріву досить швидко виходить на квазістаціонарний режим, до якого можна застосувати формулу для розрахунку постійного Q теплового потоку через поверхню напівобмеженого простору.

Таким чином: дано напівобмежене тіло (скляна ємність з продуктом, що стоїть на нагрівачі) з температурою T_0 . Висота і товщина незначні у порівнянні з шириною (діаметром денця).

Обмежувальна поверхня нагрівається постійним тепловим потоком.

Зміна температури відбувається в одному напрямку.

Знаючи розподіл температури по даному напрямку в будь-який момент часу треба знайти щільність теплового потоку.

Маємо

$$\frac{\partial T(x, \tau)}{\partial \tau} = a \cdot \frac{\partial^2 T(x, \tau)}{\partial x^2}, \tag{6}$$

$$\tau \geq 0, 0 \leq x \leq \infty, T(x, 0) = T_0 = \text{const}.$$

Для чисельних оцінок теплового потоку до об'єкта зневоднення і на їх основі подальшого розрахунку тривалості сушіння досить рішення класичним методом, в основі якого лежить рішення диференціального рівняння.

Завдання зводиться до задачі теплопровідності з граничною умовою 1-го роду, тобто з завданням розподілу температури по поверхні в будь-який момент часу

$$T_w(\tau) = f(\tau). \tag{7}$$

Замість змінної T введемо нову змінну q , яка визначається співвідношенням

$$q(x, \tau) = -\lambda \cdot \frac{\partial T(x, \tau)}{\partial x}. \tag{8}$$

Продиференціюємо рівняння (8) по x

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{\partial T(x, \tau)}{\partial \tau} \right] = \frac{\partial}{\partial x} \left[a \cdot \frac{\partial^2 T(x, \tau)}{\partial x^2} \right]. \tag{9}$$

Тоді диференціальне рівняння (6) можна записати

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{\partial T(x, \tau)}{\partial \tau} \right] = a \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left[\frac{\partial T(x, \tau)}{\partial x} \right], \tag{10}$$

або

$$\frac{\partial q(x, \tau)}{\partial \tau} = a \cdot \frac{\partial q(x, \tau)}{\partial x}. \tag{11}$$

Тобто отримуємо звичайне диференціальне рівняння для одновимірного завдання, тільки замість змінної T тут є змінна q .

Початкові і граничні умови для нової змінної мають вигляд

$$q(x, 0) = 0, q(0, \tau) = q_0 = \text{const}, q(\infty, \tau) = 0.$$

При таких умовах рішення рівняння має вигляд

$$\frac{q(x, \tau)}{q_0} = \text{erfc} \frac{x}{2 \cdot \sqrt{a \cdot \tau}}, \tag{12}$$

де

$$\text{erfc} \frac{x}{2 \cdot \sqrt{a \cdot \tau}} = 1 - \text{erf} \frac{x}{2 \cdot \sqrt{a \cdot \tau}},$$

$$\text{erf}(u) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \cdot \int_0^u e^{-u^2} du \quad \text{при } u = \frac{x}{2 \cdot \sqrt{a \cdot \tau}}.$$

Функція змінюється від 0, коли $u=0$, до 1, коли $u \rightarrow \infty$ (практично, коли $u > 2,7$, т. ч. $\text{erf}(2,7) = 0,9999$).

Щоб знайти $T(x, \tau)$, підставляємо у вираз замість $q(x, T)$ відповідний вираз з формули

$$\frac{q(x, \tau)}{q_0} = \text{erfc} \frac{x}{2 \cdot \sqrt{a \cdot \tau}}$$

і проінтегруємо від x до ∞ .

Отже

$$T(x, \tau) - T_0 = \frac{2 \cdot q_0 \cdot \sqrt{\tau}}{\sqrt{\lambda \cdot c \cdot \rho}} \cdot \text{ierfc} \frac{x}{2 \cdot \sqrt{a \cdot \tau}}, \tag{13}$$

де $\text{ierfc}(u) = \frac{1}{\pi} \cdot e^{-u^2} - u \cdot \text{erfc}(u)$.

Таким чином, отримуємо залежність для розрахунку щільності теплового потоку

$$q_0 = \frac{[T(x, \tau) - T_0] \cdot \sqrt{\lambda \cdot c \cdot \rho}}{2 \cdot \sqrt{\tau} \cdot \text{ierfc} \frac{x}{2 \cdot \sqrt{a \cdot \tau}}}, \tag{14}$$

де $a = \frac{\lambda}{c_p \cdot \rho}$, \tag{15}

c_p – ізобарна теплоємність, Дж/(кг·К),

$$Q = \frac{F_{\text{дно}} \cdot [T(x, \tau) - T_0] \cdot \sqrt{\lambda \cdot c \cdot \rho}}{2 \cdot \sqrt{\tau} \cdot \operatorname{ierfc} \frac{x}{2 \cdot \sqrt{a \cdot \tau}}} \quad (16)$$

Для розрахунку теплового потоку необхідно знати температуру в будь-якій момент часу в заданій точці.

Тоді формула для розрахунку теплового потоку через дно ємності має вид

$$Q = \frac{F_{\text{дно}} \cdot [T(0, \tau) - T_0] \cdot \sqrt{\lambda \cdot c \cdot \rho}}{2 \cdot \sqrt{\tau} \cdot \operatorname{ierfc} 0} \quad (17)$$

Ця формула призначена для розрахунку теплового потоку по експериментально визначеними значеннями температури матеріалу, т. ч. в реальних умовах застосування приладів для вимірювання теплового потоку через деще скляній ємності досить важко.

Для розрахунку тривалості зневоднення з урахуванням реальних умов контактування необхідно використовувати загальний постійний тепловий потік, який розраховується з використанням експериментальних даних, отриманих по досягненні стаціонарного режиму (температура в продукті не повинна змінюватися з плином часу).

Дана чисельна оцінка ступеня впливу реальних умов контактування на теплообмін при сублімаційній зневодненні в скляних ємностях шляхом проведення порівняльних розрахунків тривалості процесу при теплових потоках, отриманих експериментально для різних умов контактування ємності з гріючою поверхнею.

Порівняльні розрахунки, перевірка результатів та припущень були виконані за допомогою новітнього фізико-математичного комплексу COMSOL Multiphysics 5.0 Final. Пакет COMSOL Multiphysics дозволяє моделювати практично всі фізичні процеси, які описуються приватними диференціальними рівняннями [10].

Наступним етапом роботи було створення універсальної математичної моделі для розрахунку параметрів процесу в цілому, включаючи знаходження швидкості просування фронту фазового переходу, полів температур в продукті і в пароповітряній суміші над продуктом, полів тисків у висушеній зоні і над продуктом і т. д.

Запропонована модель процесу ліофільної сушки замороженого матеріалу дозволяє не тільки отримати кількісні характеристики розглянутого процесу, але і провести порівняльний аналіз процесів при різних величинах зовнішніх впливів [11].

В її основу покладені відомі фізичні моделі процесу вакуумного зневоднення [12–14].

Ці моделі доповнені факторами обліку нерівномірностей контактування ємностей з продуктом і гріючої поверхні, а також урахуванням сухого каркаса з можливою його деформацією.

Проведено порівняльний аналіз, що показує вплив теплового потоку, що залежить від умов контактування об'єктів у вакуумі, на швидкість протікання процесу сублімації.

Сублімований матеріал може являти собою або шар, що знаходиться на гріючій площині (піддоні,

деці), або бути укладеним в будь-якої ємності (флакони, ампули тощо), що розташовані в свою чергу на піддоні, або безпосередньо на гріючій поверхні.

Процес відбувається у вакуумі. При цьому протікає ряд фізичних явищ, основними з яких є перенесення теплоти і маси. На границі між замороженим матеріалом і паром завдяки зниженому тиску і підводу тепла створюються умови, при яких лід випаровується, минаючи рідку фазу.

Розрахунки розглянутих процесів засновані на системі рівнянь тепло- і масообміну з урахуванням фазових перетворень.

Для побудови моделі процесу були використані загальноприйняті аналітичні залежності, що описують основні закономірності тепломасопереносу в процесі вакуумного зневоднення.

Математична модель базується на наступних основних аналітичних залежностях:

– рівняння теплопровідності (у твердій і газоподібній фазах)

$$\rho \cdot c_p \frac{\partial T}{\partial \tau} = \nabla(\lambda \nabla T). \quad (18)$$

– рівняння дифузії, тобто перенесення пари у вільному просторі

$$\frac{\partial n_n}{\partial \tau} = \nabla(D \nabla n_n). \quad (19)$$

– умови на рухомій границі фазового переходу.

При термодинамічній рівновазі на межі фазового переходу концентрація пари над поверхнею льоду

$$n_n = \frac{P_n}{R \cdot T}. \quad (20)$$

Залежність цього тиску від температури має вигляд

$$\ln P_v = 9,55 + 5723 T^{-1} + 3,53 \cdot \lg T + 0,00728 T.$$

Ці та подальші числові значення відносяться до водяної пари і льоду.

Швидкість руху границі фазового переходу V_x , обчислюємо, виходячи з теплового балансу на границі, з урахуванням можливого нагрівання її випромінюванням

$$V_x = \frac{Q + \varepsilon \cdot \sigma \cdot (T_{\text{окр}}^4 - T^4)}{\rho \cdot L}, \quad (21)$$

де Q – стрибок теплового потоку на границі, Дж/(м²·с); $\sigma = 5,67 \cdot 10^{-8}$ Вт/(м·К) – постійна Стефана-Больцмана; $L = 2,84$ МДж/кг – прихована теплота сублімації льоду.

Ця швидкість визначає потік N_v сублімаційної пари, що відходить від рухомої границі

$$-\vec{n} \cdot N_v = \frac{\rho_v - \rho_{\text{ice}}}{M_v} \cdot V, \quad (22)$$

де $M_v = 0,018$ кг/моль – молекулярна вага пари.

Цей потік є граничною умовою для рівняння дифузії пари. Представлена вище система аналітичних залежностей може бути використана для подальшого проведення чисельних розрахунків на основі використаної фізичної моделі.

В вищерозглянутій моделі не береться до уваги сухий каркас матеріалу, що зневоднюється. Проте в реальних біоматеріалах він завжди є.

Гідравлічний опір каркаса (якщо він зберігається) або опір шару, що осипався, (якщо каркас руйнується і осипається) впливає на коефіцієнт дифузії, на величину тиску на границі фазового переходу, і як наслідок, на швидкість руху межі фазового переходу.

Розглянемо розвиток даної моделі, що дозволяє врахувати наявність такого каркаса, причому тільки математичними засобами, без завдання геометричних характеристик сухого каркаса.

Сухий каркас можна задати у вигляді тонкого початкового шару.

Задамо коефіцієнт дифузії каркаса і пара єдиним виразом

$$\chi(z, z_0) = \frac{D - D_k}{D_n - D_k} = \begin{cases} 0, & \text{якщо } z \leq z_0, \\ 1, & \text{якщо } z \geq z_0, \end{cases} \quad (23)$$

де D_k – коефіцієнт дифузії каркаса, m^2/c ; D_n – коефіцієнт дифузії пари, m^2/c ; z – товщина (координата) шару, що сублимує, м; z_0 – початкова товщина (координата) шару, що сублимує, м.

В разі осипання ця координата може залежати від часу, тобто $z_0 = z_0(t)$.

Характеристична функція χ представляє собою функцію Хевісайда (в загальному вигляді представляє собою кусочно-постійну функцію, що дорівнює нулю для негативних значень аргументу і одиниці – для позитивних), рівна нулю при $z < z_0$ (в межах каркаса) і одиниці при $z > z_0$ (вище каркасу), і може бути задана різним чином, наприклад, можна використовувати залежність

$$\chi(z, z_0) = f \cdot l \cdot c \cdot 2 \cdot h \cdot s \cdot ((z - z_0), dz). \quad (24)$$

Цей вираз являє собою одиничну ступінчасту (при $z = z_0$) функцію, одиничний стрибок якої при можливій деформації згладжений на інтервалі dz . Необхідність згладженості викликається алгоритмом розрахунку.

Іншим прикладом згладженої функції Хевісайда, може служити вираз

$$\chi(z, z_0) = 2^{-e^{-a \cdot \left(\frac{z}{z_0} - 1\right)}}, \quad (25)$$

де величина a визначає просторовий інтервал згладжування.

Теплопровідність і щільність каркаса можуть задаватися аналогічним чином, тобто задаються за допомогою функції Хевісайда, і при обваленні або деформації каркаса стрибкоподібно змінюються.

Таким чином, запропонована методика дозволяє ще більш повно врахувати особливості процесу, зокрема, сухий каркас і можливість його деформації.

На рис. 3 представлений хід руху границі при двох теплових потоках (2,2 і 2,5 $Вт/м^2$). Співвідношення цих теплових потоків відповідають співвідношенню теплових потоків від гріючої поверхні до флакона при наявності зазору і при його відсутності (заповнення теплопровідною пастою).

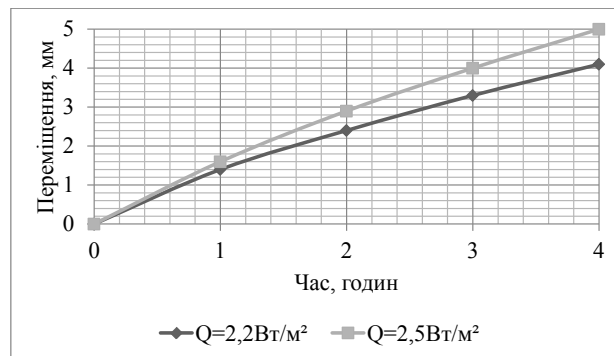


Рис. 3. Залежність переміщення границі від часу при теплових потоках $Q=2,2 \text{ Вт/м}^2$ (нижня крива) і $Q=2,5 \text{ Вт/м}^2$ (верхня крива)

Таким чином, при тепловому потоці $Q=2,2 \text{ Вт/м}^2$ товщина сублимованого шару за заданий час (4 години) склала 4,2 мм, а середня швидкість руху границі склала 1,05 мм/год.

При тепловому потоці $Q=2,5 \text{ Вт/м}^2$, тобто на 15 % більше, товщина сублимованого шару за цей же час склала 5,1 мм, а середня швидкість руху границі 1,275 мм/год, або на 23 % більше.

6. Обговорення результатів дослідження математичної моделі процесу ліофілізації

Результати досліджень показали досить великий вплив мікроскопів, що значно (близько 20 %) збільшує час зневоднення. Застосування теплопровідної пасти між нагрівальною поверхнею і дном флакона або ампули дає істотний результат.

Проведене дослідження наочно показало, що при зменшенні зазору між гріючою поверхнею та біооб'єктом зростає тепловий потік. Це означає, що збільшується швидкість сублимації, що допомагає зменшити тривалість процесу, не збільшуючи енерго- та трудовитрати.

Таким чином, розроблена на основі програмного комплексу COMSOL Multiphysics 5.0 Final і розвинена в роботі математична модель дозволяє проводити розрахунки технологічних процесів заморожування, сублимаційного сушіння і інших процесів, пов'язаних з фазовим переходом. При цьому враховуються практично всі діючі фактори, їх змінні властивості, їх взаємний вплив у часі і в просторі.

Це дозволить згодом проводити багатоваріантні розрахунки, спрямовані на мінімізацію енерговитрат, на вибір оптимальних режимів обробки при отриманні та збереженні заданого рівня якості продукту.

Запропонована розрахункова методика дозволяє дати реальну оцінку тривалості процесу вакуумного сублимаційного сушіння з урахуванням умов контактування.

7. Висновки

Розглянуто процес тепло- та масопереносу під час ліофілізації. Встановлено, що до основних параметрів, які впливають на якість вихідного зразка, відносять температуру, тиск та енергію у вигляді підігріву.

Розраховано та проведено математичне моделювання процесу. Запропонована фізична модель та аналітичний опис процесу сублімаційного зневоднення при кондуктивному енергопідводі з урахуванням умов контактування ємностей з продуктом і гріючою поверхнею. Математична модель процесу дозволяє провести чисельну оцінку параметрів процесу сублімаційного зневоднення, включаючи методику оцінки впливу теплофізичних параметрів, які формуються по мірі зневоднення сухого каркаса.

Розроблено та запропоновано методику розрахунку тривалості сублімаційного зневоднення при кондуктивному енергопідводі з урахуванням умов контактування скляних ємностей з біооб'єктом і гріючою поверхнею, а також методика визначення розрахун-

ковим шляхом теплового потоку від гріючої поверхні до продукту через деще ємності. Оскільки фазовий перехід відбувається тільки на границі між висушеною та замороженою зонами, через певний часовий інтервал біля зовнішньої межі утворюється висушений шар змінної величини. Завдання зводиться до вирішення єдиної для висушеної та замороженої зон системи рівнянь, але з різними коефіцієнтами переносу, значення яких стрибкоподібно змінюються на міжфазовій границі. Експериментально визначені чисельні значення мікронерівностей деще скляних флаконів і ампул, призначених для зневоднення біооб'єктів. Проведено порівняльні розрахунки швидкості руху на основі розробленої моделі межі фазового переходу при теплових потоках до об'єкта сушіння при різних умовах контактування з гріючою поверхнею. Дослідження показали великий вплив зони контакту між нагрівачем і об'єктом сушіння на тривалість зневоднення (близько 20 %). Ці надбання будуть використані при обумовленні початкових умов процесу ліофільної сушки при проектуванні датчика параметрів сублімації.

Література

1. Patapoff, T. W. The importance of freezing on Lyophilization cycle development [Text] / T. W. Patapoff, D. E. Overcashier // *BioPharm.* – 2002. – Vol. 2. – P. 16–21.
2. Семенов, Г. В. Тепломассообмен в промышленных процессах вакуумного сублимационного обезвоживания с учетом условий контактирования [Текст] / Г. В. Семенов, М. С. Булкин, Л. Э. Меламед, А. И. Тропкина // *Вестник международной академии холода.* – 2010. – Вып. 2. – С. 25–33.
3. Антипов, С. Т. Исследование процесса сублимационного обезвоживания жидких материалов с многократным использованием теплоты фазовых переходов [Текст]: межд. научно-техн. конф. / С. Т. Антипов, Г. И. Мосолов, М. Н. Сидоров // *Межд. научно-техн. конф. Прогрессивные технологии и оборудование для пищевой промышленности.* – Воронеж, 1997. – С. 155–158.
4. Patel, S. Determination of the End Point of Primary Drying in Freeze-Drying Process Control [Text] / S. Patel, T. Doen, M. Pikal // *AAPS PharmSciTech.* – 2010. – Vol. 11, Issue 1. – P. 73–84. doi: 10.1208/s12249-009-9362-7
5. Barresi, A. Monitoring of the primary drying of a lyophilization process in vials [Text] / A. Barresi, R. Pisano, D. Fissore, V. Rasetto, S. A. Velardi, A. Vallan et al. // *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification.* – 2009. – Vol. 48, Issue 1. – P. 408–423. doi: 10.1016/j.cep.2008.05.004
6. Han, B. Direct cell injury associated with eutectic crystallization during freezing [Text] / B. Han, J. C. Bischof // *Cryobiology.* – 2004. – Vol. 48, Issue 1. – P. 8–21. doi: 10.1016/j.cryobiol.2003.11.002
7. Hafeez, Y. M. Effect of freeze-drying and gamma irradiation on biomechanical properties of bovine pericardium [Text] / Y. M. Hafeez // *Cell and Tissue Banking.* – 2005. – Vol. 6, Issue 2. – P. 85–89. doi: 10.1007/s10561-004-1888-z
8. Ozkavukcu, S. Cryopreservation: Basic knowledge and biophysical effects [Text] / S. Ozkavukcu // *Journal of Ankara medical school.* – 2002. – Vol. 24, Issue 4. – P. 187–196. doi: 10.1501/jms_0000000030
9. Jennings, T. A. Lyophilization: introduction and basic principles [Text] / T. A. Jennings. – Englewood, CO: Interpharm Press, 1999. – 624 p. doi: 10.1201/b14424
10. Егоров, В. И. Применение ЭВМ для решения задач теплопроводности [Текст] / В. И. Егоров. – С-Пб.: ИТМО, 2006. – 77 с.
11. Barresi, A. A. Monitoring and controlling processes with complex dynamics using soft sensors [Text] / A. A. Barresi, S. Velardi, D. Fissore, R. Pisano // *Control and Optimization of Continuous Processes, ISA/O3NEDIA, Ottawa, 2008.* – Chapter 7.
12. Velardi, S. A. Development of simplified models for the freeze-drying process and investigation of the optimal operating conditions [Text] / S. A. Velardi, A. A. Barresi // *Chemical Engineering Research & Design.* – 2008. – Vol. 86, Issue 1. – P. 9–22. doi: 10.1016/j.cherd.2007.10.007
13. Willemer, H. Measurement of temperature, ice evaporation rates and residual moisture contents in freeze-drying [Text] / H. Willemer // *Dev. Biol. Stand.* – 1991. – Vol. 74. – P. 123–136.
14. Teagarden, L. Practical aspects of lyophilization using non-aqueous co-solvent systems [Text] / L. Teagarden, S. D. Baker // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2002. – Vol. 15, Issue 2. – P. 115–133. doi: 10.1016/s0928-0987(01)00221-4