

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОЦЕССА СУБЛИМАЦИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ ЛИОФИЛИЗАЦИИ

Е.В. Бlynская¹, С.В. Тишков¹, К.В. Алексеев², С.В. Минаев¹

¹ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»; Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

²Московский медицинский университет «РЕАВИЗ»;
Россия, 107564 Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр. 2

Контакты: Сергей Валерьевич Тишков sergey-tishkov@ya.ru

Цель статьи — рассмотреть методы математического моделирования для расчета этапа первичной сублимации как самого важного этапа в технологии лиофилизации. Представлены математические формулы, уравнения для расчета тепло- и массообменных процессов во время удаления 90 % всей влаги в лиофилизате. Продемонстрирована модель, в которой учтен вклад всех тепловых воздействий, в том числе переходный энергетический баланс, учитывающий перенос тепла через боковую стенку флакона и излучения, даже если они присутствуют в незначительном количестве. Математическая модель может быть использована для оптимизации цикла лиофилизации, а также в качестве инструмента технологического мониторинга (с применением датчиков на основе моделей). Модель, рассматриваемая в статье, является одномерной нестационарной моделью состояния, в которую введен правильный всеобъемлющий переходный баланс энергии, чтобы описать передачу тепла через стекло флакона. Результаты оценены с помощью экспериментальных данных. Уравнения, используемые в моделировании, описывают массовый и энергетический балансы в высушенном слое с учетом скорости адсорбции/десорбции воды на границе раздела фаз, массо- и теплопередачу на сублимационной границе раздела фаз, а также энергетический баланс передачи тепла в стенке флаконов с учетом расположения флаконов на полке и других факторов, влияющих на процесс сублимации. Сделаны выводы по представленным математическим моделям и дана характеристика направления процесса оптимизации первичной сублимации в технологии лиофилизации.

Ключевые слова: первичная сублимация, технология лиофилизации, математическое моделирование первичной сублимации, мономерная нестационарная модель состояния

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-3-20-28

MATHEMATICAL MODELS OF THE PROCESS OF SUBLIMATION AND OPTIMIZATION OF LYOPHILIZATION MODES

E. V. Blynskaya¹, S. V. Tishkov¹, K. V. Alekseyev², S. V. Minaev¹

¹V.V. Zakusov Institute of Pharmacology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

²Moscow medical university "REAVIZ"; Bldg. 2, 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564, Russia

The purpose of this study is to analyze methods of mathematical modeling for calculating the stage of primary sublimation, as the most important stage in lyophilization technology. Presented are mathematical formulas, equations for the calculation of heat and mass transfer processes, during the removal of 90 % of all frozen ice. A model is considered that takes into account the contribution of all thermal effects, including the transient energy balance, taking into account the heat transfer through the side wall of the vial and radiation, even if they are present in a small amount. The mathematical model can be used to optimize the lyophilization cycle, and also as tools for technological monitoring (using sensors based on models). The model considered in the article is a one-dimensional nonstationary state model in which the correct comprehensive transient energy balance has been introduced to describe the heat transfer through the glass of the vial, and the results are estimated using experimental data. The equations used in the simulation describe the mass and energy balances in the dried layer, taking into account the rate of adsorption/desorption of water at the interface, mass and heat transfer at the sublimation interface, as well as the energy balance of heat transfer in the wall of vials, shelf and other factors affecting the process of sublimation. Conclusions are made on the presented mathematical models and the characteristic of the direction of the process of optimization of primary sublimation in lyophilization technology is given.

Key words: primary sublimation, lyophilization technology, mathematical modeling of primary sublimation, monomeric nonstationary state model

Введение

Лиофилизация — сложный поэтапный процесс, представляющий собой удаление воды и других растворителей из замороженного состояния путем создания вакуума. Данный метод приготовления лекарственных форм незаменим для термолабильных и конформационно неустойчивых субстанций. Также благодаря этому способу подготовки субстанций повышается их растворимость. Лиофилизация применяется для создания большого спектра лекарственных препаратов, пробиотиков, вакцин, ферментов, липосом [1–3] и многих других препаратов, в том числе пептидной и белковой природы. Лиофилизаты — перспективная лекарственная форма, области применения которой активно расширяются. При этом их изготовление энергозатратно и трудоемко, а технология чувствительна ко многим факторам, влияющим на качество получаемого продукта [4]. Выделяют 3 стадии технологического процесса лиофилизации: этап замораживания, этап первичной сублимации и этап досушивания. Во время замораживания происходит переохлаждение раствора с образованием кристаллов льда и дальнейшим затвердеванием жидкой фазы. Первичная сублимация — это этап лиофилизации, в течение которого из замороженного раствора под воздействием вакуума удаляется 90 % влаги. На этапе досушивания удаляется до значения, необходимого в конечном продукте, связанная влага.

Самым продолжительным, сложным и имеющим наибольшее количество критических значений является этап первичной сублимации [5]. Поэтому особое внимание следует уделить математическому моделированию процесса сублимации, так как это позволит детально рассчитать все параметры лиофилизации еще до экспериментального цикла.

Математические модели могут быть использованы для оптимизации цикла лиофилизации, а также в качестве инструментов технологического мониторинга (с применением датчиков на основе моделей) [6–8]. Модели для процессов первичной сублимации в технологии лиофилизации разрабатывались первоначально как многомерные уравнения.

Многомерные модели для лиофилизации во флаконах довольно сложны, и их решение оказалось весьма трудоемким и не подходящим для приложения в реальном времени. Различные одномерные модели позже предлагались в литературе неоднократно [9–11], но ни одна из них не описала влияние передачи тепла в стенке флакона, хотя есть сведения, что это может иметь большое значение для лиофилизата во флаконе [12, 13]. На самом деле теплопроводность в стеклянной стенке редко принималась во внимание и в многомерных моделях, даже когда учитывалось излучение из внешней среды [14]. Не-

которые исследователи включили его с помощью метода конечных элементов для решения двумерной модели. Однако, несмотря на двумерный подход, для дальнейшей работы должны быть приняты многие упрощения. Например, молекулярная диффузия продумывается только в контексте массопереноса; парциальный градиент давления воды в высушенном слое предполагается линейным, и приемлемы несколько параметров установки [15, 16]. Конечно, позже разработали теоретическую двумерную модель, изучающую влияние нагрева излучением, но только для сублимации чистого льда, пренебрегая наличием слоя сухого продукта.

По этим причинам была разработана новая одномерная нестационарная модель состояния, в которую введен правильный всеобъемлющий переходный баланс энергии, чтобы описать передачу тепла через стекло флакона, а результаты оценены с помощью экспериментальных данных [17].

Подробная одномерная модель

Модель разработана на основе ранее опубликованных работ, касающихся многомерного моделирования сублимации при типичном цикле лиофилизации в условиях радиальных тепловых градиентов, обычно небольших, даже когда берется в расчет излучение от окружающей среды, а также сильно ограничено межфазное искривление [18]. Это согласуется с результатами, полученными [19] в серии экспериментов, когда температура в нижней центральной части флакона была равна температуре нижнего края в пределах неопределенности измерений температуры ($\pm 0,5$ °C). Конечно, многомерная модель для лиофилизации во флаконах является сложной и имеет очень трудоемкое численное решение. К тому же в последующих работах упущены радиальные градиенты, которые приняли сосредоточенный подход параметров вдоль радиальной координаты флакона. Позже были предложены различные одномерные модели, но ни одна из них не включала ни теплообмена с окружающей средой из-за излучения, ни теплопередачи через боковую стенку. Однако новая одномерная модель в этом разделе вводит полный энергетический баланс, описывая передачу тепла через стекло флакона в присутствии излучения из камеры лиофилизации. Схема флакона представлена на рис. 1. Перемещающаяся граница раздела фаз, обозначаемая $H(t)$, считается плоской. Начало оси z задается на крышке флакона. В энергетическом балансе значение верхней секции усреднено $\langle T \rangle$, это же применяется для температуры, и соответствующее сопротивление теплопередаче должно использоваться для продукта в радиальном направлении. Это довольно трудоемко, но с учетом того, что радиальные градиенты сильно лимитированы, $\langle T \rangle$ можно

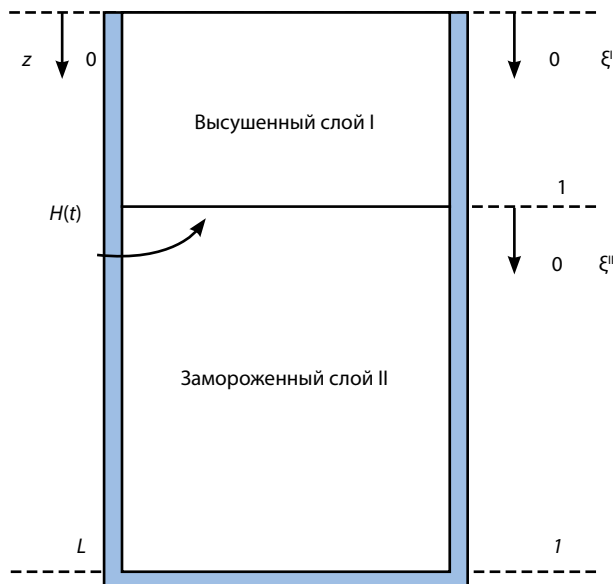


Рис. 1. Схема геометрии флакона, построенная с помощью мерной системы координат и безразмерной системы координат, после осевой иммобилизации движущейся границы раздела фаз

заменить значением на оси с температурой с незначительной ошибкой.

Это позволит основывать модель температур на оси и на наружной поверхности флакона, для того чтобы просчитать полное радиальное сопротивление передаче тепла, используя «линейный закон» для значений температуры между стеклом и продуктом на границе раздела фаз как в сухом, так и в замороженном слое.

Массовый баланс в высушенном слое

Далее представлено уравнение для водяного пара w , текущего непрерывно через высушенный слой:

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{P_w}{T_i} \right) = \left(\frac{R}{\varepsilon_p M_w} \right) \frac{\partial N_w}{\partial z} - \left(\frac{R}{\varepsilon_p M_w} \right) \frac{\partial p_{sw}}{\partial t}, \quad (1)$$

где t — время, с; p_w — давление водяного пара, Па; T_i — температура высушенного слоя, К; R — константа идеального газа, Дж·кмоль⁻¹·К⁻¹; ε_p — пористость высушенного слоя; M_w — молекулярная масса водяного пара, кг·кмоль⁻¹; N_w — поток массы водяного пара, кг·м⁻²·с⁻¹; z — осевая координата, м; p_{sw} — массовая концентрация сорбируемой воды, с $0 < z < H(t)$, где $H(t)$ — положение раздела фаз между высушенными и замороженными слоями (см. рис. 1) и плотность газа выражена с использованием закона об идеальном газе (так как процесс осуществляется при очень низком давлении).

Аналогичный баланс может быть записан для инертного компонента с индексом «in», где, конечно, нет процессов адсорбции/десорбции:

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{P_{in}}{T_i} \right) = - \left(\frac{R}{\varepsilon_p M_{in}} \right) \frac{\partial N_{in}}{\partial z}, \quad (2)$$

где $0 < z < H(t)$. Выражения для потоков материала изнутри через поры высушенного слоя задаются следующими уравнениями согласно модели газа со взвешенными частицами [20, 21]:

$$N_w = \frac{-M_w}{RT_i} (k_a \nabla p_w + k_b p_w \nabla p), \quad (3)$$

$$N_{in} = \frac{-M_{in}}{RT_i} (k_c \nabla p_{in} + k_b p_{in} \nabla p), \quad (4)$$

где

$$k_a = \left(\frac{1 - y_w (1 - \sqrt{M_w/M_{in}})}{D_{w,in}} + \frac{1}{K_w} \right)^{-1},$$

$$k_b = k_a \frac{k_{in}}{D_{w,in}} + \frac{k}{v}, \quad k_c = k_a \sqrt{\frac{M_w}{M_{in}}},$$

$$K_w = C_1 \sqrt{\frac{RT}{M_w}}, \quad K_{in} = C_1 \sqrt{\frac{RT}{M_{in}}}, \quad D_{w,in} \delta_{w,in} = \frac{\varepsilon_p}{\tau_p}, \quad (5)$$

где N — поток массы, кг·м⁻²·с⁻¹; M — молекулярная масса, кг·кмоль⁻¹; k_a , k_b , k_c — коэффициенты диффузии; K — кнудсеновская диффузия, м²·с⁻¹; C_1 — постоянная, зависящая только от структуры пористой среды и обозначающая проницаемость относительного потока Кнудсена, м; $D_{w,in}$ — эффективный коэффициент бинарной диффузии, м²·с⁻¹; $\delta_{w,in}$ — свободный коэффициент бинарной диффузии, м²·с⁻¹; τ_p — коэффициент извитости.

Скорость адсорбции/десорбции воды на границе раздела фаз между поверхностными порами и газовой фазой можно описать следующим уравнением:

$$\frac{\partial p_{sw}}{\partial t} = k_{sw,1} p_w (p_{sw}^* - p_{sw}) - k_{sw,2} p_w (p_{sw} - p_{sw}^*), \quad (6)$$

где p_{sw}^* представляет собой массовую концентрацию сорбируемой воды, чтобы водяной пар находился в равновесии в порах на границе раздела фаз. Значения $k_{sw,1}$ и $k_{sw,2}$ соответственно описывают адсорбцию и механизмы десорбции. Если десорбция преобладает, т. е. для $k_{sw,1} p_w (p_{sw}^* - p_{sw}) \ll k_{sw,2} p_w (p_{sw} - p_{sw}^*)$, уравнение (6) можно упростить с учетом только скорости десорбции. Другие законы, описывающие механизм десорбции, были предложены A.I. Liapis и R. Bruttini (1995) [22].

При времени $t = 0$ высушенный слой отсутствует, а парциальное давление воды p_w^0 и инертного газа p_m^0 обнаруживаются в камере лиофильной сушки. Для времени $t > 0$ перемещение границы фаз присутствует в осевом положении по $z = H(t)$, где функция $p_w(T_i)$ представляет термодинамическое равновесие между замерзшей водой и паром. В последнем случае T_i — температура движущегося фронта. Пока отсутствует граница раздела фаз во время сублимации, она оставляет пористый слой с начальной концентрацией связанной воды p_{sw}^0 . Начальные и граничные условия для уравнений равновесия математически выражены следующим образом:

$$t = 0, z = 0, p_w = p_w^0 \quad (7)$$

$$t = 0, z = 0, p_{in} = p_{in}^0 \quad (8)$$

$$t > 0, z = 0, p_w = p_{w,0} \quad (9)$$

$$t > 0, z = 0, p_{in} = p_0 \quad (10)$$

$$t > 0, z = H(t), p_w = p_w(T_i) \quad (11)$$

$$t > 0, z = H(t), \frac{\partial p_{in}}{\partial z} \Big|_{z=H(t)} \quad (12)$$

$$t > 0, z = H(t), p_{sw} \Big|_{z=H(t)} = p_s \quad (13)$$

Энергетический баланс в высушенном слое

Энергетический баланс в высушенном слое учитывает пористость продукта и газ, протекающий через него как псевдогомогенную систему. Таким образом, используют эффективные свойства, учитывая вклад 2 различных фаз:

$$\frac{\partial c}{\partial t} \left(\frac{k_{l,e}}{p_{l,e} c_{p,l,e}} \right) \frac{\partial^2 T_l}{\partial z^2} - \left(\frac{H_{l,int}}{p_{l,e} C_{p,l,e}} \frac{2}{R_{gl,int}} \right) (T_l - T_{l,gl}) - \left(\frac{C_{p,g}}{p_{l,e} C_{p,l,e}} \right) \frac{\partial}{\partial z} (T_l N_{tot}) + \left(\frac{\Delta H_w}{p_{l,e} C_{p,l,e}} \right) \frac{\partial p_{sw}}{\partial t} \quad (14)$$

с $0 < z < H(t)$, где общая масса потока N_{tot} дается как сумма потока пара N_w и инертного потока N_{in} ; k — теплопроводность, Дж·м⁻¹·с⁻¹·К⁻¹. Тепло сопротивления переносу в радиальном направлении можно отнести к теплопроводности флакона и продукта в объединенном уравнении, пренебрегая кривизной стенки флакона:

$$\frac{1}{H_{l,int}} = \frac{d}{\lambda_{gl}} + \frac{R_{gl,int}}{k_{l,e}}, \quad (15)$$

где h — коэффициент теплопередачи, Дж·м⁻²·с⁻¹·К⁻¹; d — толщина стекла флакона, м; λ_{gl} — теплопро-

водность стекла флакона, Дж⁻¹·с⁻¹·К; R_{gl} — радиус флакона, м.

Как уже обсуждалось, для учета всех сопротивлений продукта и стенки флакона необходимо принять в расчет возможную усадку продукта, которая создаст дополнительное сопротивление. По мере того как температура на оси и на внешней стенке, которая используется для расчета вклада излучения, появляется в предыдущих уравнениях, дополнительные сопротивления могут быть вставлены в уравнение (15), как предложили некоторые исследователи [23, 24].

Начальные условия и условия на границе для уравнения (14):

$$t = 0, z = 0, T_l = T^0, \quad (16)$$

$$t > 0, z = 0, -k_{l,e} \frac{\partial T_l}{\partial z} \Big|_{z=0} = \sigma F (T_{shelf}^4 - T_{l,z=0}^4), \quad (17)$$

$$t > 0, z = H(t), T_{l,z=0} = T_i, \quad (18)$$

где F — форм-фактор для теплообмена излучением; σ — постоянная Больцмана, Вт·м⁻²·К⁻⁴.

Граничное условие (17) описывает теплообмен излучения на верхней высушенной поверхности. Если резиновая пробка, которая служит относительно плохим проводником тепла, помещается в пробирку, то высохший слой можно считать практически изолированным в верхней части. В соответствии с этим предположением условие (17) станет $D_{z|z=0}$.

Энергетический баланс в замороженном слое

Теплопроводность в замерзшей массе и накопление тепла, так же как и теплообмен со стороны флакона, рассматриваются в уравнении энергетического баланса для замороженного продукта

$$\frac{\partial T_{II}}{\partial t} = \left(\frac{k_{II}}{p_{II} c_{p,II}} \right) \frac{\partial^2 T_{II}}{\partial z^2} - \left(\frac{h_{II,int}}{p_{II} c_{p,II}} \frac{2}{R_{gl,int}} \right) (T_{II} - T_{II,gl}) \quad (19)$$

с $H(t) < z < L$. Аналогично отношению (15) внутреннего тепла коэффициенту передачи $h_{II,int}$ задаются значения

$$\frac{1}{h_{II,int}} = \frac{d}{\lambda_{gl}} + \frac{R_{gl,int}}{k_{II}}. \quad (20)$$

Заключения, сделанные для уравнения (15), справедливы и в данном случае; влияние усушки может быть уместно в случае чистого льда, но для замороженного раствора должно быть незначительно. Начальные и граничные условия для уравнения (19):

$$t = 0, 0 < z < L, T_{II} = T^0, \quad (21)$$

$$t > 0, z = H(t), T_{II|z=H(t)} = T_p, \quad (22)$$

$$t > 0, z = L, k_{II} \frac{\partial T_{II}}{\partial z} \Big|_{z=L} = K_v (T_{shelf} - T_{II|z=L}), \quad (23)$$

$$\frac{1}{K_v} = \frac{d_B}{\lambda_{gl}} + \frac{1}{h_v}, \quad (24)$$

где K_v — общий коэффициент теплопередачи, Дж·м⁻²·с⁻¹·К⁻¹; d_B — толщина стеклянного дна флакона, м.

Можно рассмотреть 2 разных случая:

1) если ампулы расположены непосредственно на полке, в состоянии (23) соприкосновения полки с флаконом, коэффициент теплопередачи K_v можно рассчитать как сопротивление стекла на дне флакона в сочетании с внешним сопротивлением теплопередаче $1/h_v$, что может быть обозначено как сумма вкладов конвективного тепла и излучения [15, 16]:

$$h_v = \frac{k_a \Lambda_0 p (273,15/T_g)^{1/2}}{k + l_a \Lambda_0 p (273,15/T_g)^{1/2}} + \frac{\sigma(T_{shelf}^2 + T_{gl}^2)(T_{shelf} + T_{gl})}{1 + ((e_{shelf} + 1)/e_{shelf}) + ((e_{gl} + 1)/e_{gl})}, \quad (25)$$

где Λ_0 — свободная молекулярная теплопроводность газа при 273,15 К; T_g равно среднему значению температуры между нижней поверхностью флакона и поверхностью полки; T_{gl} — температура нижней поверхности флакона; α — коэффициент размещения с учетом эффективности передачи энергии между молекулами газа и эффективной поверхностью стекла и полки; k — средняя теплопроводность газа в температурном интервале $T_{shelf} - T_{gl}$.

В уравнении (25) прямое проведение от полки к стеклу в точках контакта не учитывается. Если этим вкладом нельзя пренебречь, дополнительный коэффициент тепла h_{dc} должен быть добавлен к h_v ;

2) если пробирки помещаются в лоток, который затем выгружается на полку, это дополнительное сопротивление должно быть рассмотрено в уравнении (24). Уравнение (25) будет использовано для коэффициента теплопередачи флакона/подноса, заменяя T_{tray} на T_{shelf} .

Массо- и теплоперенос на сублимационной границе раздела фаз

Скорость продвижения сублимационной границы фаз v_z связана со скоростью сублимации и может быть определена через материальный баланс прохождения пара через границу раздела фаз:

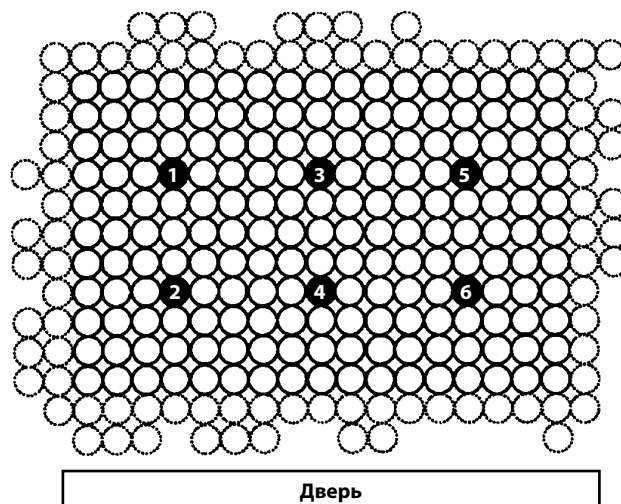


Рис. 2. Схема расположения флаконов. Термопары, вставленные во флаконы, закрашены черным цветом. Пунктирными кружками обозначены флаконы, находящиеся на границе

$$N_{w|z=H} S = -p_{II} v_z S + p_{I,e} v_z S. \quad (26)$$

Уравнение (26) указывает, что разница между скоростью исчезновения массы замороженного слоя и скоростью образования массы высушенного слоя равна скорости потока пара на границе раздела фаз. Если скорость передвижения границы раздела фаз выражается как $v_z = dH/dt$, динамический рост границы раздела фаз во время сублимации можно записать как

$$\frac{\partial H}{\partial t} = \frac{-1}{p_{II} - p_{I,e}} N_w|z=H \quad (27)$$

при $z = H(t)$ и начальном условии $h = 0$, когда $t = 0$.

Тепловые балансы в замороженном продукте и в пористом слое соединяются в движущемся фронте границы раздела фаз уравнением, которое дает изменение энтальпии через представленную границу:

$$c_{p,g} T_i N_w|z=H S + \Delta H_s N_w|z=H S = -k_{II} \frac{\partial T_{II}}{\partial z} \Big|_{z=H} S + k_{I,e} \frac{\partial T_I}{\partial z} \Big|_{z=H} S - p_{II} c_{p,II} v_z T_i S + p_{I,e} c_{p,I,e} v_z T_i S \quad (28),$$

где C_p — удельная теплоемкость.

При разработке уравнения (28) учитывалось влияние разных факторов: физическое тепло водяного пара, покидающего границу раздела фаз, и скрытое тепло, связанное с изменением проводимости фазы в слоях I и II и изменениями в теплоемкости продукта из-за конвертации бесконечной части замороженной массы до высушенной. Получено объединяющее уравнение (26)–(28) с окончательной формой энергетического баланса при движении границы фаз:

$$-k_{II} \frac{\partial T_{II}}{\partial z} \Big|_{z=H} + k_{I,e} \frac{\partial T_I}{\partial z} \Big|_{z=H} = H - N_{w|z=H} [\Delta c_p T_i + \Delta H_s] = 0 \quad (29)$$

$$\text{с } z = H(t), \text{ где } T_i = T_{I|z=H(t)} = T_{II|z=H(t)}$$

$$\text{и } \Delta c_p = c_{p,g} - ((p_{II} c_{p,II} - p_I c_{p,I,e}) / (p_{II} - p_{I,e})).$$

Энергетический баланс во флаконе

Теплообмен во флаконе моделируется с учетом условий накопления и проводимости. Передача тепла излучением от окружающей среды камеры и внутренний теплообмен с продуктом учитываются в разработке уравнений баланса. Для части флакона, находящегося в контакте с высушенным продуктом, мы получаем

$$\frac{\partial T_{I,gl}}{\partial t} = \left(\frac{\lambda_{gl}}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \right) \frac{\partial T_{I,gl}}{\partial z^2} + \left(\frac{h_{I,int}}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \frac{2R_{gl,int}}{R_{gl,ext}^2 - R_{gl,int}^2} \right) + \left(\frac{1}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \frac{2R_{gl,ext}}{R_{gl,ext}^2 - R_{gl,int}^2} \right) \sigma F (T_{I,gl}^4 - T_w^4), \quad (30)$$

при $0 < z < H(t)$. В то время как часть флакона контактирует с замороженным слоем, уравнение теплового баланса достигается отношением

$$\frac{\partial T_{I,gl}}{\partial t} = \left(\frac{\lambda_{gl}}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \right) \frac{\partial^2 T_{I,gl}}{\partial z^2} + \left(\frac{h_{II,int}}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \frac{2R_{gl,int}}{R_{gl,ext}^2 - R_{gl,int}^2} \right) \times \times (T_{II} - T_{II,gl}) + \left(\frac{1}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \frac{2R_{gl,ext}}{R_{gl,ext}^2 - R_{gl,int}^2} \right) \sigma F (T_{II,gl}^4 - T_w^4) \quad (31)$$

при $H(t) < z < L$. Для флаконов, расположенных в центре полки предполагается, что они полностью окружены соседними флаконами (рис. 2), поэтому хорошо защищены от теплообмена с окружающей средой. В этом случае значениями теплового излучения в уравнениях (30) и (31) можно пренебречь, что приводит к совершенно изолированной системе, отдаленной от бортика камеры. И наоборот, значения, показывающие излучение, нужно принять во внимание, имитируя флаконы, находящиеся на краю полки, которые не экранируются соседними флаконами.

В начале фазы высушивания предполагается, что продукт находится в тепловом равновесии, т. е. при такой же начальной температуре T^0 . В верхней и в нижней частях флакона граничные условия аналогичны условиям, заданным для достижения энергетического баланса в замороженном слое. В соответствии с движущейся границей раздела фаз $z = H(t)$ температура в боковой стенке флакона и ее первая производная вводятся как непрерывная функция

от z . Начальные и граничные условия могут быть записаны следующим образом:

$$t = 0, 0 < z < L, T_{I,gl} = T_{II,gl} = T^0, \quad (32)$$

$$t > 0, z = 0, \lambda_{gl} \frac{\partial T_{I,gl}}{\partial z} \Big|_{z=0} = \sigma F (T_{shelf}^4 - T_{I,gl}^4 \Big|_{z=0}), \quad (33)$$

$$t > 0, z = H(t), T_{II|z=H(t)} = T_{II,gl|z=H(t)}, \quad (34)$$

$$t > 0, z = H(t), \frac{\partial T_{I,gl}}{\partial z} \Big|_{z=H(t)} = \frac{\partial T_{II,gl}}{\partial z} \Big|_{z=H(t)}, \quad (35)$$

$$t > 0, z = L, \lambda_{gl} \frac{\partial T_{II,gl}}{\partial z} \Big|_{z=L} = K_v (T_{shelf}^4 - T_{II,gl}^4 \Big|_{z=L}), \quad (36)$$

Расчет результирующего уравнения

Уравнения модели определяют проблему движущейся границы, также известную как проблема Стеффана. Решение результирующей системы уравнений будет подразумевать использование пространственной сетки, развивающейся во времени, поскольку положение сублимационной границы раздела фаз не фиксировано. Чтобы преодолеть эту проблему, можно использовать математический метод, состоящий в осевой иммобилизации подвижной межфазной границы. После процедуры, предложенной Р. Sheehan и А. I. Liapis (1998) [16], иммобилизацию можно выполнить путем введения 2 осевых переменных $-\xi^I, \xi^{II} \in [0, 1]$, получая таким образом фиксированную во времени пространственную сетку:

$$\xi^I = \frac{z}{H(t)}, 0 < z < H(t), \quad (37)$$

$$\xi^{II} = \frac{z - H(t)}{L - H(t)}, H(t) < z < L, \quad (38)$$

где L — общая толщина продукта, м.

Для решения задачи каждая функция (z, t) , а именно температуры, давления и т. д. и их производные преобразуются соответственно изменению координат по уравнениям (37) и (38).

Численное решение задачи можно выполнить, дискретизируя пространственные области системы и преобразуя таким образом систему PDE в систему ODE. Ортогональный метод коллокаций был использован для вычисления решения в узлах дискретизированной области: неизвестное решение дифференциального уравнения расширяется как глобальный интерполятор, такой как тригонометрическая или полиномиальная функция [22, 23]:

$$f(x) \cong \sum_{j=0}^{n+1} f(x_j) l_j(x), \quad (39)$$

где x_0 и x_{n+1} — точки, где граничные условия определены; $\{x_j\}$ — набор из n различных интерполяционных узлов; l_j — лагранжевы интерполяционные многочлены степени n , удовлетворяющие условию

$$l_j(x_j) = \delta_{ij}, \quad (40)$$

и, следовательно, определяющиеся как

$$l_j(x) = \prod_{i=1, i \neq j}^n \frac{x - x_i}{x_j - x_i}. \quad (41)$$

Наилучшим выбором для интерполяции узлов являются корни ортогональных многочленов, такие как многочлены Якоби, Лагерра и Эрмита. Для конечной области, как и в случае переменных для нашей задачи, подходящий выбор — многочлены Якоби $P_N^{(A,B)}$ ($A > -1$, $B > -1$). В результате предыдущих рассуждений пространственная область описывается координатами (37) и (38), они дискретизированы следующим образом:

— домен I ($0 < \xi^I < 1$): N^I осевые узлы, $\{\xi_k^I\}_{k=1}^{N^I}$, заданные корнем $P_{N^I}^{(1,1)}$;

— домен II ($0 < \xi^II < 1$): N^{II} осевые узлы, $\{\xi_k^{II}\}_{k=1}^{N^{II}}$, заданные корнем $P_{N^{II}}^{(1,1)}$.

Найдено, что ряд узлов $N^I = N^{II} = 8$, что дает независимые сетки, тогда как выбор параметров (a , b) выполнен в соответствии с геометрическими соображениями [9]. Что касается временной интеграции дискретизированной системы ODE, были использованы формулы многоэтапного метода, основанного на обратном дифференцировании.

Результаты сравнения моделей с экспериментальными результатами, полученными с помощью серии циклов лиофилизации, проведенной в Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP), CPE Lyon (Франция) в пилотном блоке Usifroid, подтверждают математические уравнения, обоснования и допущения, используемые при выведении представленных моделей [25].

Оптимизация процесса

Давление в камере и температура нагрева полки сублимационной сушки являются двумя наиболее важными рабочими переменными процесса, а масса и теплопередача строго зависят от этих переменных. Кроме того, изменение действующих условий для улучшения теплообмена может препятствовать массопереносу, так как давление оказывает противоположное влияние на эти два явления. Тем не менее оно должно быть оптимальным в рабочих условиях, чтобы минимизировать время первичной сушки.

С этой целью принята детальная мономерная модель для теоретического исследования влияния основных рабочих переменных во время сушки, чтобы определить условия, которые минимизируют время высыхания. Можно заметить, что для температуры полки T_{shelf} может быть найдено условие оптимального давления, которое обеспечивает минимальное время высыхания. Если лиофилизация проходит при очень глубоком вакууме, то увеличение давления приводит к уменьшению времени высыхания, поскольку улучшается теплопередача. Однако когда давление поднимается выше определенного значения, время сушки начинает увеличиваться, поскольку прижимное давление для массопереноса становится слишком слабым и сублимация происходит медленно. Неконтролируемое увеличение температуры опасно тем, что продукт может подвергаться денатурации в местах, где проходит граница раздела фаз [25–27].

Заключение

Математическое моделирование этапа первичной сушки процесса лиофилизации имеет основополагающее значение для оптимизации и теоретического расчета основных параметров (в частности рассмотрена одномерная модель нестационарного состояния).

Предложено ввести в модель переходный энергетический баланс, не учтенный ранее, который описывает передачу тепла вдоль стенок флакона. Оценены экспериментальные данные по этой модели, полученные во время пилотной лиофилизации [27].

Показана важность таких температурных вкладов, как перенос тепла через боковую стенку флакона и излучение, даже если они присутствуют в незначительном количестве, поскольку при моделировании процессов сушки сокращается время сушки и достигается более высокая температура продукта.

Подробная модель лучше подходит для предсказания динамики фазы процесса первичной сушки, позволяет исследовать условия эксплуатации, а именно температуры полки и давления в камере, чтобы свести к минимуму продолжительность первичного этапа сублимации.

Число переменных, участвующих в подробной модели, и сложность математической формулировки не позволяют использовать ее для контроля лиофилизации непосредственно во время процесса. Поэтому в дальнейшем для контроля и мониторинга процессов в реальном времени должны быть разработаны переходная и упрощенные модели.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Гулякин И.Д., Хашем А., Николаева Л.Л. и др. Разработка новой технологии получения лекарственной формы для внутривенного введения производного индолакарбазола ЛХС-1208. *Российский биотерапевтический журнал* 2016;15(2):55–60. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-2-55-60. [Gulyakin I.D., Hashem A., Nikolaeva L.L. et al. Development of a new technology for the preparation of a dosage form for the intravenous administration of an indole carbazole derivative, LHS-1208. *Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2016;15(2):55–60 (In Russ.)].
2. Ланцова А.В., Котова Е.А., Санарова Е.В. и др. Разработка лиофилизированной липосомальной лекарственной формы цифелина. *Российский биотерапевтический журнал* 2012;14(2):79–84. DOI: 10.30906/0023-1134-2012-46-5-39-42. [Lantsova A.V., Kotova E.A., Sanarova E.V. et al. Development of a lyophilized liposomal drug form of cipheline. *Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2015;14(2):79–84 (In Russ.)].
3. Аршинова О.Ю., Оборотова Н.А., Санарова Е.В. Вспомогательные вещества в технологии лиофилизации лекарственных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств 2013;2:20–5. [Arshinova O.Yu., Oborotova N.A., Sanarova E.V. Auxiliary substances in the technology of lyophilization of drugs. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Development and registration of medicines* 2013;2:20–5. (In Russ.)].
4. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. Технологические подходы к совершенствованию процесса лиофилизации белковых и пептидных лекарственных препаратов. *Российский биотерапевтический журнал* 2017;16(1):6–11. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-6-11. [Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. Technological approaches to improving the process of lyophilization of protein and peptide drugs. *Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2017;16(1):6–11 (In Russ.)].
5. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Марахова А.И. Вспомогательные вещества в технологии лиофилизации пептидов и белков. *Фармация* 2017;66(1):14–8. [Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Marakhova A.I. Auxiliary substances in the technology of lyophilization of peptides and proteins. *Farmatsya = Pharmacy* 2017;66(1):14–8 (In Russ.)].
6. Barresi A.A., Pisano R., Fissore D. et al. Monitoring of the primary drying of a lyophilization process in vials. *Chem Eng Proc: Process Intensification* 2009;48(1):408–23. DOI: 10.1016/j.cep.2008.05.004.
7. Genin N., Rene F., Corrieu G. A method for on-line determination of residual water content and sublimation end-point during freeze-drying. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 1996;35(4):255–63. DOI: 10.1016/0255-2701(95) 04131-1.
8. Pikal M.J. Use of laboratory data in freeze-drying process design: heat and mass transfer coefficients and the computer simulation of freeze-drying. *J Parenter Sci Technol* 1985;39:115–39. DOI: 10.1208/pt050458.
9. Millman M.J., Liapis A.I., Marchello J.M. An analysis of the lyophilisation process using a sorption sublimation model and various operational policies. *AIChE J* 1985;31(10):1594–604. DOI: 10.1002/aic. 690311003.
10. Pisano R., Fissore D., Velardi S.A., Barresi A.A. In-line optimization and control of an industrial freeze-drying process for pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010;99(11): 4691–709. DOI: 10.1002/jps.22166.
11. Ybema H., Kolkman-Roodbeem L., te Booy M.P., Vromans H. Vial lyophilization: calculations on rate limiting during primary drying. *Pharm Res* 1995;12(9):1260–3. DOI: 10.1023/A:1016248918285.
12. Brülls M., Rasmuson A. Heat transfer in vial lyophilization. *Int J Pharm* 2002;246(1): 1–16. DOI: 10.1016/S0378-5173(02) 00353-8. PMID: 12270604.
13. Hottot A., Peczkalski R., Vessot S., Andrieu J. Freeze drying of pharmaceutical proteins in vials: modeling of freezing and sublimation steps. *Drying Technol* 2006;24:561–70. DOI: 10.1080/07373930600626388.
14. Zhai S., Su H., Taylor R., Slater K.H. Pure ice sublimation within vials in a laboratory lyophiliser; comparison of theory with experiments. *Chem Eng Sci* 2005;60:1167–76. DOI: 10.1016/j.ces.2004.09.078.
15. Trelea I.C., Passot S., Fonseca F. et al. An interactive tool for the optimization of freeze-drying cycles based on quality criteria. *Drying Tech* 2007;25(5):741–51. DOI: 10.1080/07373930701370100.
16. Sheehan P., Liapis A.I. Modeling of the primary and secondary drying stages of the freeze-drying of pharmaceutical product in vials: numerical results obtained from the solution of a dynamic and spatially multidimensional lyophilisation model for different operational policies. *Biotechnol Bioeng* 1998;60(3):712–28. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0290 (19981220)60:6<712::AID-BIT8>3.0.CO;2–4.
17. Mason E.A., Malinauskas A.P., Evans R.B. Flow and diffusion of gases in porous media. *J Chem Phys* 1967; 46(8):3199–216. DOI: 10.1063/1.1841191.
18. Kast W., Hohenthanner C.R. Mass transfer within the gas-phase of porous media. *Int J Heat Mass Transfer* 2000;43(5):807–23. DOI: 10.1016/S0017-9310(99)00158-1.
19. Liapis A.I., Bruttini R. Freeze-drying of pharmaceutical crystalline and amorphous solutes in vials: Dynamic multi-dimensional models of the primary and secondary drying stages and qualitative features of the moving interface. *Drying Tech* 1995;13(1–2): 43–72. DOI: 10.1080/07373939508916942.
20. Sadikoglu H., Liapis A.L., Crasser O.K., Bruttini R. Estimation of the effect of product shrinkage on the drying times, heat input and condenser load of the primary and secondary drying stages of the lyophilization process in vials. *Drying Tech* 1999;17(10): 2013–35. DOI: 10.1080/07373939908917670.
21. Canuto C., Hussaini M.Y., Quarteroni A. et al. *Spectral methods in fluid dynamics*. New York: Springer Science & Business Media, 2012. 551 p. DOI: 10.1007/978-3-540-52205-8.
22. Fornberg B. *A practical guide to pseudospectral methods*. Cambridge: Cambridge university press, 1998; 1. 231 p. DOI:10.1017/S0022211209722848X.
23. Funaro D. *Polynomial approximation of differential equations*. Berlin: Springer Science & Business Media, 2008; 8. 305 p.
24. Hamdami N., Monteau J.Y., Le Bail A. Effective thermal conductivity of a high porosity model food at above and sub-freezing temperatures. *Int J Refrig* 2003;26(7):809–16. DOI: 10.1016/S0140-7007(03)00051-3.
25. Velardi S.A., Barresi A.A. Development of simplified models for the freeze-drying process and investigation of the optimal operating conditions. *Chem Eng Res*

- Design 2008;86:9–22.
DOI: 10.1016/j.cherd.2007.10.007.
26. Sandall O.C., King C.J., Wilke C.R.
The relationship between
transport properties and rates
of freeze-drying of poultry meat. AIChE
Journal 1967;13(3):428–38.
DOI: 10.1002/aic.690130309.
27. Hill J.E., Sunderland J.E.
Sublimation-dehydration
in the continuum, transition and free-
molecule flow regimes.
Int J Heat Mass Transfer.
1971;14(4):625–38.
DOI: 10.1016/0017-9310(71)90011-1.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Тишков / S.V. Tishkov: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.