

Разработка технологических комплексов для криосублимационного фракционирования биологических тканей

Жучков А.В.¹, ШАБУНИН С.В.², ОСЕЦКИЙ А.И.³, ШАБАНОВ И.Е.¹

¹Воронежская государственная технологическая академия, г. Воронеж, Россия

²Всероссийский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, г. Воронеж, Россия

³Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Задача создания криофармакологических комплексов по сути сводится к разработке технологической схемы разделения сложной многокомпонентной смеси.

Проблема синтеза схемы разделения многокомпонентной смеси заключается в том, что количество возможных вариантов технологических схем с ростом числа продуктов и способов их получения многократно увеличивается. Поэтому поиск оптимальной в смысле некоторого критерия структуры криофармацевтической технологической схемы перебором различных вариантов весьма трудоемок.

Существует несколько подходов к решению задачи синтеза технологических систем, в основе которых применяются формальные методы снижения размерности задачи. Это использование эвристических правил, ограничивающих количество просматриваемых вариантов, применение метода динамического программирования для целенаправленного поиска оптимального варианта на основе критерия оптимальности, использование метода ветвей и границ, позволяющего установить допустимые границы критерия оптимальности и отыскивать оптимальные структуры в этой области. Каждому из подходов свойственны достоинства и недостатки.

В качестве основных требований, учитываемых, в частности, при разработке криофармацевтических технологий, обычно выделяются: сокращение пространства поиска оптимальной схемы до более узкой области вариантов; исключение необходимости генерации всех возможных вариантов схем; обеспечение условий сохранения оптимального варианта схемы.

Методы, основанные на эвристических правилах, полезны в том, что в результате предварительного анализа технологической схемы формируется набор правил, отражающих накопленный опыт работы в технологиях других отраслей с аналогичными производствами и учитывающих общие закономерности протекания процесса. Наряду с эвристиками, вытекающими из физической сущности процесса, сюда могут

быть введены и интуитивные предложения по организации оптимальных схем. В последующем эвристики выступают в качестве ограничений на количество вариантов схем и обычно позволяют свести задачу синтеза технологической схемы к анализу небольшого числа вариантов. Лишь трудности формализации отбора и генерирования эвристик затрудняют широкое использование метода при синтезе схем.

Любая система может быть рассмотрена как часть системы более высокого порядка, в то время как элементы, её образующие, могут выступать в качестве систем более низкого порядка. Отдельные уровни системы обуславливают определённые аспекты её поведения, а целостное функционирование – результат взаимодействия всех её подсистем. Таким образом, задача по созданию сложных технологических комплексов зачастую разбивается на несколько более простых задач, решаемых при помощи более структурированных методик.

При разработке технологической схемы для разделения многокомпонентной смеси выделено три основных этапа:

- 1) анализ физико-химических свойств компонентов и смесей, а также условий фракционирования многокомпонентной смеси, подлежащей разделению;
- 2) анализ теплового и материальных балансов реализуемого процесса, позволяющий выявить потенциальные варианты рекуперации энергии и движения материальных потоков;
- 3) генерация вариантов отдельных технологических решений и их технического исполнения;
- 4) создание целостной технологической схемы.

Первому этапу в системе синтеза отводится первостепенная роль. По существу на него возложены функции генерации ограничений вариантов технологических схем на основе исследования реальных свойств смеси. Ограничения, выявленные на этапе анализа физико-химических свойств, учитываются при выполнении следующих этапов.

Различные существующие способы реализации технологического процесса сублимационного фракционирования биологических веществ обладают целым рядом недостатков. В отличие от

Адрес для корреспонденции: Жучков А.В., Воронежская государственная технологическая академия, Ленинский пр-д, 14, г. Воронеж, Российская Федерация 394029; тел.: +7 (0732) 49-91-13, факс: +7 (0732) 49-06-92

классической технологии сублимационной сушки, десублимированная фракция, в большей части случаев являющаяся одним из целевых продуктов, имеет слишком низкую концентрацию биоактивных веществ, что затрудняет её непосредственное применение. Установлено, что десублимат, накапливающийся в десублиматоре при сушке лекарственного сырья, содержит реструктурированные водные фракции, в состав которых входят активные фрагменты витаминов, сложных эфиров и аминокислот [7]. Как сырьевой компонент он может быть использован в фармацевтической и парфюмерной промышленности.

Поскольку биоактивные вещества являются, как правило, термолабильными, то верхний температурный предел для них ограничен 40...50°C. Если они используются для создания лекарственных форм, то возникает дополнительная проблема обеспечения стерильности, которая решается исключением контакта с наружными средами, например, нагретым воздухом, используемым для регенерации десублиматоров в некоторых конструкциях сублимационных установок. Крайне нежелательно и разбавление десублимата свежей водой, поскольку концентрация целевого продукта при этом значительно уменьшается.

Увеличение длительности сублимационной сушки сырья до необходимой влажности ограничивает производительность существующих криосублимационных комплексов. Следует отметить, что технологические ограничения (необходимая глубина вакуума не выше “тройной точки”, требования стерильности и т.д.) привносят сложности с организацией непрерывного процесса, а также сильно увеличивают время регенерации десублиматоров.

Одной из важнейших задач, возникающих при создании фармакологических комплексов, является удовлетворение норм GMP, в частности: проведение процессов в чистых зонах и сведение к минимуму риска контаминации обрабатываемых материалов инородными частицами и микроорганизмами.

Основные этапы современной технологии сублимационного фракционирования биологического сырья показаны на рис. 1.

Для обеспечения надежной и безотказной работы установок сублимационной сушки необходима периодическая регенерация десублиматоров, т.е. удаление с рабочих поверхностей слоя десублимата, образующегося в процессе сублимационной сушки. В различных конструкциях это осуществляется механическим удалением [1], термическим ударом при быстром нагревании рабочей поверхности десублиматора горячей

жидкостью или паром [2, 3], оплавлением десублимата горячей водой, заливаемой в десублиматор при его регенерации с последующим удалением жидкости [4], потоком пара, конденсирующимся на свободной поверхности десублимата при давлении, несколько превышающем давление тройной точки для воды (1-2 кПа). Регенерация десублиматора потоком пара в вакууме является наиболее приемлемым методом.

Практическая реализация данного метода сводится к отсечению десублиматора от сушильной камеры и вакуум-насоса вакуумными затворами и подаче пара из парогенератора через открытый вакуумный затвор. Пар, конденсируясь непосредственно на поверхности десублимата, расплавляет его и вместе с ним стекает в парогенератор. После окончания регенерации десублиматора, он вновь включается в работу.

Решающим фактором, определяющим скорость оплавления десублимата, является интенсивность процесса теплоотдачи от пара к поверхности десублимата. Величина коэффициента теплоотдачи в этом случае рассчитывается по формуле [5, 6]

$$\alpha = 0.943 \left[\frac{\rho g r \lambda^3}{\nu(t_n - t_{пл})H} \right]^{0.25} \cdot \left[\frac{r_{пл}}{r + r_{пл}} \right]^{0.25}, \quad (1)$$

где: ρ – плотность воды, λ – коэффициент теплопроводности воды, ν – кинематический коэффициент вязкости воды, t_n и $t_{пл}$ – температуры насыщения пара и плавления десублимата, соответственно, H – высота пластины десублимата, $r_{пл}$ – теплота плавления десублимата, r – теплота конденсации пара.



Рис. 1. Операционная схема сублимационного фракционирования биологического сырья.

От обычной зависимости для коэффициента теплоотдачи пара при конденсации на вертикальной пластине это решение отличается последним множителем $[r_{пл}/(r+r_{пл})]^{0.25}$, который учитывает увеличение расхода жидкости в стекающей пленке из-за плавления десублимата.

Нетрудно убедиться, что увеличение толщины жидкой пленки приводит к уменьшению коэффициента теплоотдачи на 70-80% по сравнению с обычной конденсацией на твердой стенке. Несмотря на такое снижение, коэффициент теплоотдачи от пара к поверхности десублимата остается достаточно большим.

При заданном тепловом потоке от нагревателя можно получить следующее соотношение для температуры насыщения в парогенераторе с учетом решения (1):

$$t_n = t_{пл} + 1.081q_d^{4/3} \left(\frac{\nu H}{\rho g \lambda^3} \cdot \frac{r_{пл} + r}{r_{пл}} \right)^{0.25}, \quad (2)$$

где: $q_d = Q/F_d$ – плотность теплового потока на поверхности десублимата, Q – тепловой поток нагревателя парогенератора, F_d – свободная поверхность десублимата.

Разработан непрерывный технологический процесс (рис. 2), который не имеет вышеописанных недостатков (по сравнению со стандартным периодическим процессом достигается сокращение продолжительностей сублимационной сушки в 3-4 раза, а регенерации десублиматоров в несколько десятков раз).

Главной его особенностью является возможность получения нескольких различных по концентрации легколетучих биоактивных веществ фракций десублимированных паров. Достигается это за счет использования последовательной цепочки десублиматоров, температура криоэлементов которых снижается по мере удаленности десублиматора от сублимационной камеры. Основная часть водяного пара десублимирует в первом десублиматоре, а легколетучие низкомолекулярные вещества с некоторой частью водяных паров улавливаются последующими десублиматорами. Таким образом возможно повысить концентрацию легколетучих веществ в десублимате до 10-15% и более.

Конечный продукт с высокой концентрацией биоактивных веществ является значительно более технологичным сырьем для фармацевтической промышленности и смежных отраслей.

Литература

1. Шумский К.П. Вакуумные аппараты и приборы химического машиностроения.– М.: Машиностроение, 1974.– 575 с.
2. Гуйго Э.И., Малков Л.С., Першин И.В. Исследование процессов десублимации водяного пара и циклической регенерации охлаждаемых элементов десублиматора // В кн.: Тепломассообмен.– Минск: ИТМО АН БССР, 1980.– С. 50-55.
3. Васильев В.В., Евтюгин А.Г., Жучков А.В. Регенерация теплопроводящей поверхности в вакууме // Сб. научн. трудов.– М. МИХМ, 1976.– С.134-137.
4. Bureau G. Le premier lyophilisateur continu Industriel // Revue de la Conserve.– 1971.– Vol. 28, N9.– P. 119-121.
5. Волынец А.З., Жучков А.В. Регенерация десублиматора потоком пара в вакууме // Теор. основы хим. технол.– 1993.– Т. 27, №6.– С. 597-601.
6. Жучков А.В., Матвеев А.П. К расчету регенерации поверхности десублиматора водяным паром в вакууме // Холодильная техника.– 1995.– №3.– С. 31-32.
7. Востроилова Г.А. Антиоксидантные свойства тканевых препаратов из плаценты, полученных методом криогенной сублимации // Материалы международной научно-практической конференции "Свободные радикалы, антиоксиданты и здоровье животных".– Воронеж: ВГУ, 2004.– С. 334-336.
8. Шабунин С.В. Проблемы криофармакологии // Ветеринария и корма.– 2004.– №12.– С. 37-38.

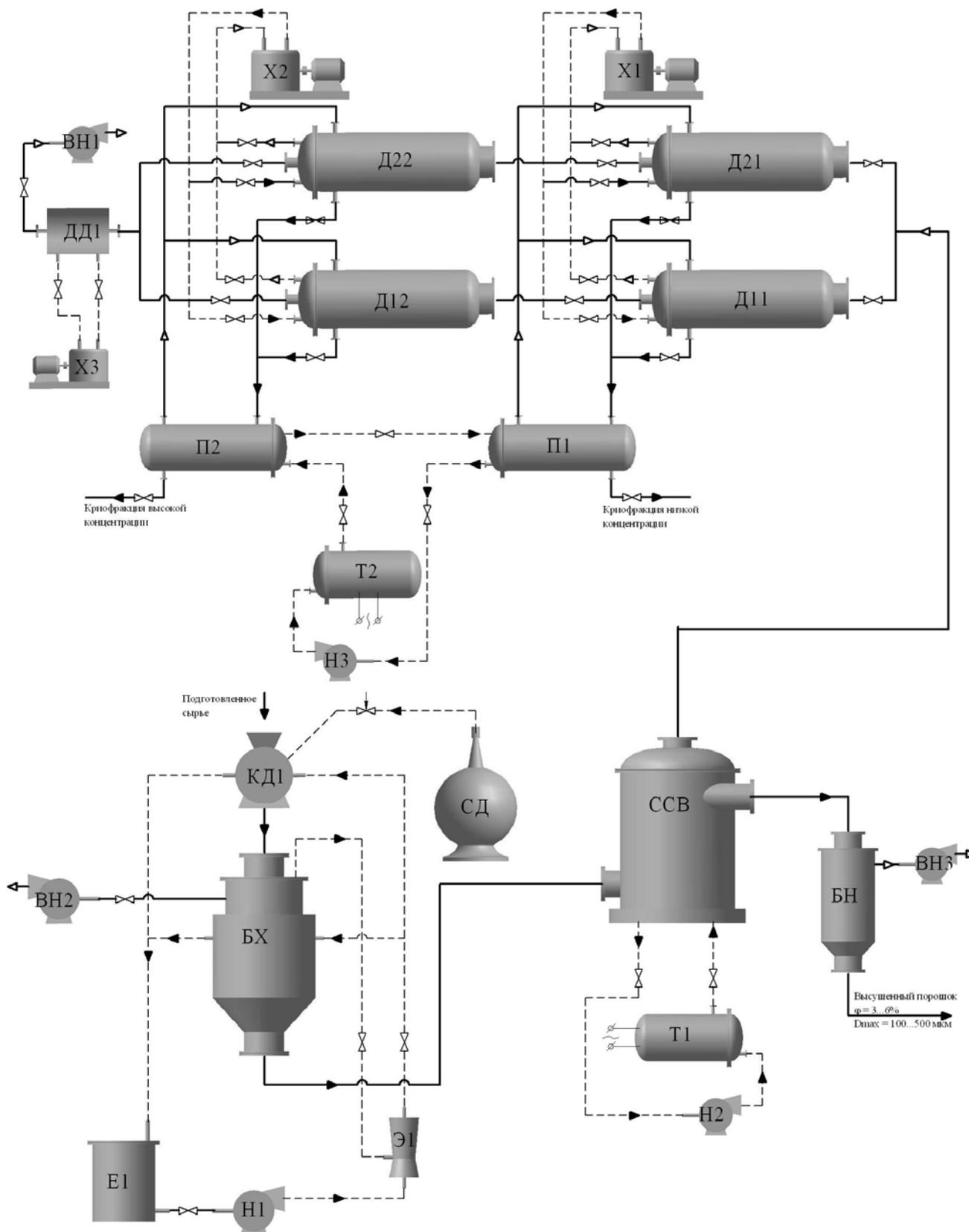


Рис. 2. (к статье Разработка технологических комплексов для криосублимационного фракционирования биологических тканей Жучков А.В., Шабунин С.В., Осецкий А.И., Шабанов И.Е.) Технологическая схема предлагаемого производственного комплекса: БН – бункер-накопитель; БХ – бункер-холодильник; ВН1-3 – вакуум насос; Д11-22 – десублиматор; ДД – дополнительный десублиматор; Е1 – емкость с хладагентом; КД – криодробилка; Н1,2 – насос; П1,2 – парогенератор; СД – сосуд Дьюара с жидким азотом; ССВ – сублимационная сушилка непрерывного действия; Т1,2 – нагреватель теплоносителя; Х1-3 – холодильный агрегат; Э1 – эжектор.