

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СУБЛИМАЦИОННОГО ВЫСУШИВАНИЯ БИОМАТЕРИАЛОВ

■ А.А. Нежута, Е.С. Сербис, А.А. Диденко, С.И. Головлева

Способ сохранения биологической активности химфармпрепаратов методом сублимационной сушки считается в настоящее время наиболее перспективным. Консервирование термолабильных биообъектов с помощью метода сублимационного высушивания имеет значительные преимущества перед другими видами сушки. По эффективности сохранения биоструктур сублимационная сушка сопоставима с низкотемпературным замораживанием в жидком азоте и при этом не имеет тех недостатков, которые при сушке методу замораживания.

Главной технологической задачей промышленного изготовления сухих биоматериалов является максимальное сохранение исходных биологических свойств и одновременно минимизация экономических затрат на производство. Основа решения данной задачи - подбор оборудования с требуемыми технико-технологическими характеристиками и разработка оптимального режима процесса для конкретного биоматериала.

Теория и практика сублимационной сушки выявили два технологические стадии - замораживание и собственно сушка, режимные параметры которых непосредственно определяют как качественные, так и экономические показатели всего процесса высушивания.

На этапе замораживания происходит кристаллизация жидкости, формируется макровид таблетки, который проявится после удаления влаги на последующих этапах сушки. На этой стадии замедляются все активные химико-физические и биологические процессы в объектах сушки, что в свою очередь подготавливает биообъект к последующему обезвоживанию и к анабиозу в период длительного хранения. От правильности проведения этапа кристаллизации в конечном счете зависит не только качество высушенной вакцины, но и степень выживаемости микроорганизмов при хранении.

Как правило, на этапе замораживания в серии материала формируются несколько видов макроструктуры таблетки - от пластинчатой, промежу-

точной до плотной, включая всевозможные комбинации этих структур. Визуально это различие проявляется после сушки и не влияет сколько-нибудь заметно на биологическую активность сухого продукта при правильно проведенных этапах сублимационного процесса.

Современная сублимационная техника позволяет проводить этап замораживания непосредственно в сублимационной установке. Это значительно стандартизирует серию сухого продукта по макровиду таблетки. Замораживание биоматериала непосредственно на полках современных сублиматоров значительно упрощает задачу получения однородной макроструктуры требуемого вида. Например, в таких современных аппаратах как Lyo-5 (Tofflon), Lyofast-5 (Ima-Edwards), Lyomega-80 (Telstar), Epsilon-65D (Christ) и многих других возможно замораживание в автоматическом режиме по заданной программе. Преимущества использования сублимационных аппаратов, позволяющих проводить этап замораживания непосредственно в камере сушки, неоспоримы.

Теория сублимационной сушки рассматривает первичную кристаллизацию (ПК) и вторичную кристаллизацию (ВК). Процесс ПК происходит в диапазоне от 0 до -10°C. При этом кристаллизуется растворитель - свободная вода, идет формирование зародышевых кристаллов, количество и величина которых и определяют в конечном итоге макровид таблетки. Дальнейшее замораживание (ВК) приводит к кристаллизации связанной воды и насыщенных растворов. При этом повреждения биоструктур могут быть вызваны не только повышением осмотического давления, но

и ростом кристаллов при охлаждении материала до температуры полного замораживания.

Технические возможности современных аппаратов позволяют проводить этап замораживания ступенчато, в заданном режиме, существенно снижая степень повреждения биообъектов. Однако наличие автоматики в современных сублимационных установках, само по себе не снижает, а в некоторых случаях даже увеличивает трудности выбора режимов на каждом этапе сублимационного процесса. Знание основ процесса, научный подход к разработке режимов, применительно к требованиям заказчика, индивидуальный подход к требованиям потребителя - все это залог успешного решения задач, стоящих перед современным производством.

Собственно сублимационная сушка включает в себя два основных этапа: сублимация и досушивание. Каждый из этих этапов описан практически во всех научных публикациях, посвященных проблеме сублимационного высушивания биопрепаратов. Однако значительным недостатком имеющихся публикаций является невозможность практического использования формул, предлагаемых для описания процесса сушки. В своей работе мы использовали те параметры сушки, которые измеряются непосредственно в сублимационном аппарате. Нами разработаны расчетные формулы для наиболее часто применяемых в промышленном производстве видов посуды, защитных сред, типов оборудования. Удобство предлагаемых расчетных зависимостей заключается в том, что они применимы и для других технологических параметров. Основные закономерности процесса остаются те же. Меня-

ются соответствующие коэффициенты, которые мы рассчитываем по разработанной нами методике, позволяющей учесть имеющиеся у потребителя технические и технологические условия. Рекомендуемые нами режимы сушки мы оформляем в виде научно-обоснованной и правильно оформленной научно-технической документации.

Первый этап сушки - сублимация. Процесс происходит при давлении меньше атмосферного. Величина давления должна быть не выше давления насыщенных паров для температуры в материале, при которой идет процесс сублимации. Физически это явление возгонки - превращение твердой фазы в газообразную (льда в пар), минуя жидкую фазу. Пар, выделяющийся из высушиваемого материала, удаляется путем превращения снова в лед, но уже на охлаждаемой поверхности конденсатора.

Механизмы внутреннего и внешнего тепло-массообмена, его движущие силы, интенсивность сублимации, в первую очередь, определяются величиной вакуума в сублиматоре и разностью парциальных давлений паров над материалом и конденсатором, температурой в материале, структурой материала и энергией связи влаги с материалом.

Управление процессом осуществляется на практике путем изменения и регулирования режимных параметров (температура плит, давление в камере). Основным контролируемым параметром является в первую очередь температура в высушиваемом материале. Задача технолога состоит в том, чтобы процесс сушки проходил при минимальном количестве жидких переохлажденных фракций в материале до удаления 85-95% свободной влаги. Вопрос длительности каждого этапа сушки является первоочередным. Режимы сушки, как правило, определяются эмпирически и во многом зависят от опыта и квалификации инженера - технолога. Предлагаемые нами расчетные формулы процесса во многом облегчают задачу технолога по отработке режимов сушки, и особенно важны при разработке новых препаратов.

Второй этап сушки - досушивание. На этом этапе достигается требуемый диапазон величин остаточной влажности сухого материала (ОВ) - количественный показатель процесса сублимационной сушки и один из критериев качества сухого материала. Величина ОВ в значительной степени влияет на стабильность готового продукта в процессе хранения и на требования к условиям его хранения.

Немаловажную роль в изучении процесса сушки играет исследование кинетики сушки, описанной многими исследователями. Следует отметить лишь то, что исследование кинетики сушки в полном и достаточном для практических целей объеме позволяет разрабатывать прикладные расчетные зависимости оценки периодов сушки, интенсивности сушки, что не адекватно, в большинстве своем, интенсивности сублимации. Исследование кинетики, в конечном итоге, дает возможность технологу с достаточной точностью оценить длительность этапов сушки при различных технологических параметрах для конкретной сублимационной установки.

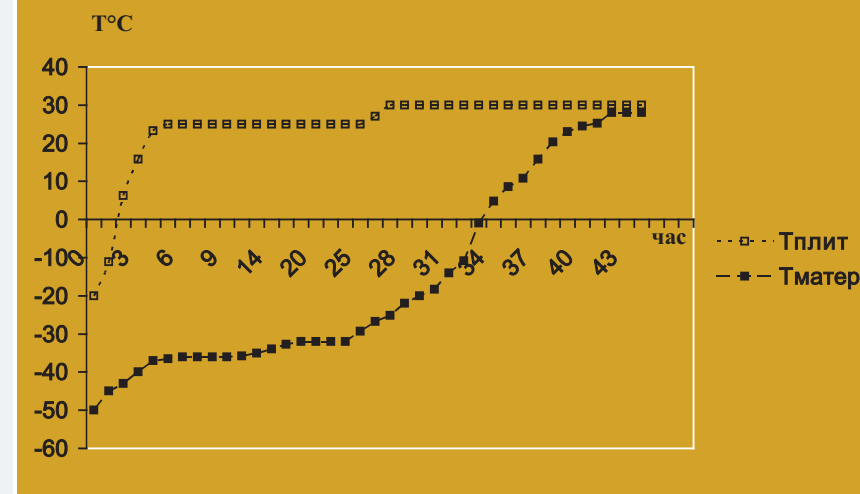


Рис. 1. Высушивание вакцины в сублиматоре ТГ-50.5. Давление в камере 80±90 μрт.ст.

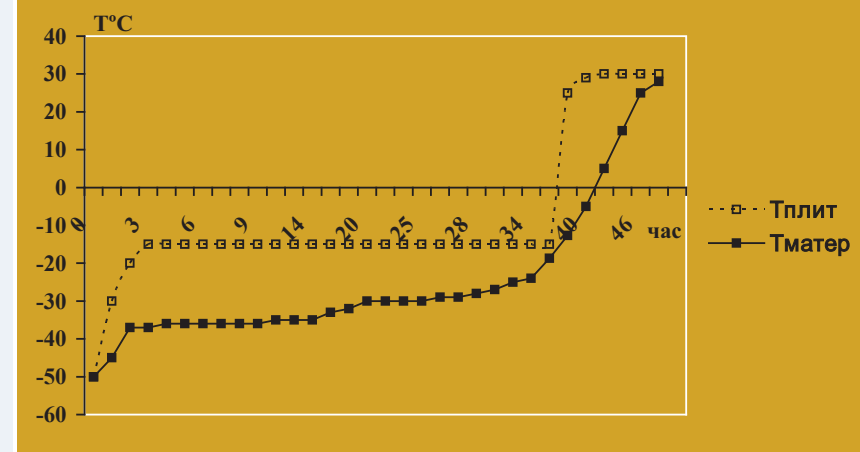


Рис. 2. Высушивание вакцины в сублиматоре Lyofast-5. Давление в камере 70 - 80 μрт.ст.

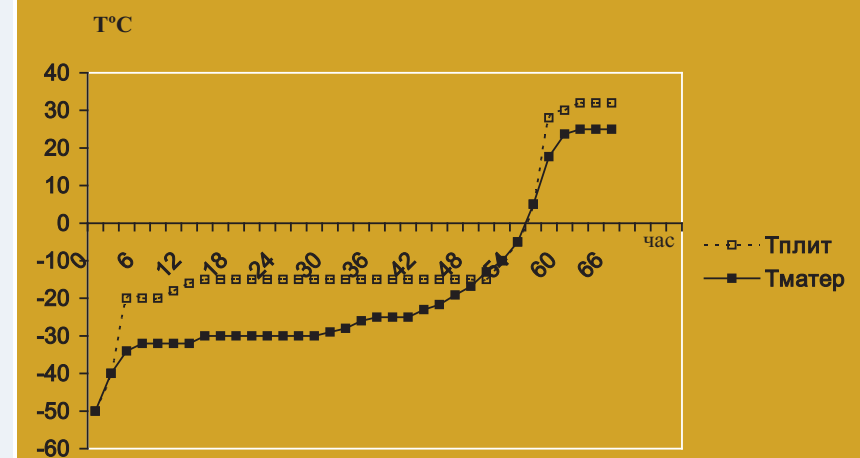


Рис. 3. Высушивания вакцины в сублиматоре Hrist Epsilon-65D. Давление в камере -70 - 80 μрт.ст.

Проведенные нами исследования в лабораторных и промышленных условиях позволили разработать прикладные зависимости:

- для расчета длительности этапа сублимации:

$$\tau_c = k \frac{F}{S} \cdot e^{0,054T_c}, \text{ час}, \quad (2).$$

где: k – коэффициент, зависящий от состава стабилизатора; F – величина фасовки во флакон (мл); S – площадь испарения в единице посуды (см^2); T_c – температура материала (по модулю), $^{\circ}\text{C}$, диапазон температур от минус 40 до минус 25 $^{\circ}\text{C}$.

Ряд значений коэффициента k и методика расчета длительности этапа сублимации подробно описаны нами в монографии [1].

Следует отметить, что длительность этапа сублимации по формуле (2) определяется при условии, что давление в камере сублиматора соответствует половине давления насыщенного паров ($\pm 10\%$) при соответствующей температуре материала, близкой к верхней эвтектической температуре, температуре конденсатора не выше -60°C и суммарной площади испарения влаги не больше площади конденсации водяных паров, а также, если флаконы не закрыты пробками. При несоблюдении вышеуказанных условий для оценки длительности этапа сублимации можно использовать разработанную нами эмпирическую зависимость вида [2]:

$$\tau_c^p = 1,15 \frac{P(T_m)}{P(T_m) - P(T_k)} \left(\frac{S_{\text{испар}}}{S_{\text{конд}}} \right)^{0,4}$$

$$\left\{ \tau_c + 0,051 \left(P_0 - \frac{P(T_m)}{2} \right) \right\}; \text{ час} \quad (3)$$

где: $k_{\text{проб}} = 1,15$ – коэффициент, учитывающий закрытие флаконов прорезными пробками; τ_c – длительность этапа сублимации, рассчитанная по формуле (2); $P(T_m)$ – давление насыщенного паров над материалом при соответствующей температуре материала (T_m); $P(T_k)$ – давление насыщенного паров над поверхностью конденсатора при соответствующей температуре конденсатора (T_k); P_0 – давление в камере сублиматора; $S_{\text{испар}}$ – суммарная площадь поверхности испарения влаги; $S_{\text{конд}}$ – эффективная площадь конденсирующей поверхности.

Следует обратить внимание, что в формуле (3) значения P_0 ; $P(T_m)$, $P(T_k)$ берутся в микронах ртутного столба (мм.рт.ст.).

Апробирование и применение расчетных зависимостей в реальных условиях производства биоматериалов подтвердили их достаточную точность и практичность. Однако, использование формул (2,3) правомерно только в случае работы на сублиматорах серии TG, GT, LZ, «Usifroid SMJ» или аналогичным им по технико-технологическим характеристикам и конструктивному исполнению. Как показывает практика, весьма значительную роль в построении режимов сушки играют конструктивные решения и схемы сублиматоров, определяющие их аэро-газодинамические характеристики.

Практика работы на сублиматорах типа Lyofast, Lyomega, Lyobeta, Epsilon-65D и аналогичных им показала, что интенсивность сушки при прочих равных условиях, иная.

Так, например, на рис. 1, 2 и 3 приведены графики сушки биоматериала с защитной средой на основе обезжиренного молока. Материал фасовали по 4 мл в пенциллиновые флаконы объемом 20 см^3 . Из графиков видно, что для проведения сублимации в заданном температурном диапазоне (зона эвтектики для данного препарата находится в пределах от -39 до -32°C) на сублиматорах типа Lyo, Lyofast, Epsilon и т.д. требуется меньший нагрев плит, чем у сублиматоров типа TG. Очевидно, это связано с конструктивными особенностями установок и организации течения парогазовой среды от поверхности испарения к конденсатору.

Проведенные нами исследования по отработке режимов этапа сублимации на модельных материалах, на установках Lyomax; Lyo; Lyobeta; Christ и т.д. и сравнительном анализе их с режимами, воспроизводимыми на установках TG, LZ согласно расчетным зависимостям (2,3) позволили разработать эмпирическую зависимость оценки длительности этапа сублимации на современных сублиматорах с учетом их конструктивных особенностей.

$$\tau_c = k_a \tau_c^p \quad (4)$$

τ_c^p – расчетная длительность (по формуле 2 или 3).

Для сублиматоров типа «Lyofast», «Lyo», «Lyobeta», «Christ» с учетом аэро-газодинамики установок для ориентировочных расчетов длительности этапа сублимации можно использовать для оценки коэффициента k_a формулу:

$$k_a = 0,7 (k_{cn} k_{co})^{0,27}$$

, где:

k_a – аэрогазодинамический коэффициент сопротивления отвода

парогазовой смеси от поверхности испарения до поверхности конденсатора;

k_{cn} – коэффициент линейного сопротивления движению потока пара;

k_{co} – коэффициент объемного сопротивления движению пара;

$$k_{cn} = n_i = \sum_{i=1}^n a_i n_i, \text{ где:}$$

n_i – средневзвешенное суммарное число поворотов векторов движения пара от поверхности испарения до поверхности конденсации;

a_i – доля полок с n_i числом поворота вектора движения пара.

С общим размещением конденсатора и сушильной камеры в одном объеме:

$$k_a = 0,7 \left(\frac{n}{V_{\text{вн}}} S_{\Sigma} \right)^{0,27}$$

С разделением камер сушки и конденсатора при наличии главного клапана:

$$k_a = 0,4 \left(\frac{n}{V_{\text{вн}} S_{\text{зкл}}} \right)^{0,27}, \text{ где:}$$

S_{Σ} – суммарная площадь полок камеры, м^2 ;

$V_{\text{вн}}$ – внутренний объем сушильной части сублиматора, м^3 ;

$S_{\text{зкл}}$ – площадь проходного сечения главного клапана, м^2 ;

Практика использования формулы (4) на примерах промышленного производства ряда материалов химико-фармацевтических и биологических производств показала пригодность применения в оценочных расчетах длительности этапа сублимации при использовании сублиматоров Lyo (Tofflon) Lyomax; Lyofast, Lyobeta, Christ и др.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Нежута А.А., Токарик Э.Ф., Самуйленко А.Я. и др. Теоретические и практические основы технологии сублимационного высушивания биопрепаратов. Курск: Изд-во КГСХА. 2002. - 239с.
2. Нежута А.А., Сербис Е.С. Выбор режимов при производстве сухих биопрепаратов методом сублимационной сушки. – Сублимационная сушка в фармацевтической и пищевой промышленности. Материалы международной научно-технической конференции. Москва, 2005. - С. 110-114.