

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

На правах рукописи



Троянкин Александр Юрьевич

**Процесс получения макропористых частиц
гидрогелей на основе поливинилового
спирта**

05.17.08 – Процессы и аппараты химических технологий

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Москва – 2012

Работа выполнена на кафедре кибернетики химико-технологических процессов
Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева

Научный
руководитель доктор технических наук, профессор
Меньшутина Наталья Васильевна
Российский химико-технологический университет
им. Д.И. Менделеева;
профессор кафедры кибернетики химико-технологических
процессов

Официальные
оппоненты доктор технических наук, профессор
Тихомиров Сергей Германович
Воронежский государственный университет инженерных
технологий;
профессор кафедры информационных и управляющих
систем

кандидат технических наук,
Корнеева Анастасия Евгеньевна
ЗАО «Хоневелл»;
ведущий инженер отдела моделирования и компьютерного
тренинга операторов ТП

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
"Ивановский государственный химико-технологический
университет"

Защита диссертации состоится «28» декабря 2012 г. в 11:00 часов
на заседании диссертационного совета Д 212.204.03 в РХТУ им. Д. И. Менделеева по
адресу: 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9, в актовом зале им. А.П. Бородина.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре
РХТУ им. Д. И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан «17» ноября 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.03



Женса А. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время все большее внимание исследователей привлекают полимерные гидрогели, представляющие собой химически сшитые полимерные тела, способные к обратимому набуханию в воде и водных растворах. Гидрогели находят широкое применение в качестве сорбентов, фильтров, каталитических систем, в качестве материалов для гидроразбухающей герметизации. Как материалы биомедицинского и биотехнологического назначения гидрогели могут быть использованы при разработке адресных систем доставки лекарственных препаратов, эмболизирующих агентов, в качестве материалов для имплантатов.

Особое место среди полимерных гидрогелей занимают макропористые полимерные гидрогели на основе поливинилового спирта (ПВС). В литературе описаны примеры их успешного применения в качестве мембран, механохимических манипуляторов, компонентов систем с контролируемым выделением лекарственных веществ, материалов для имплантатов, сорбентов для выделения и очистки вирусов и белков; для иммобилизации ферментов и клеток.

В РХТУ им. Д. И. Менделеева получены макропористые полимерные гидрогели на основе модифицированного поливинилового спирта (работы проф. Штильмана М.И.), обладающие высокой биосовместимостью, термической стабильностью, значительным водопоглощением, достаточной механической прочностью. Существующий способ получения гидрогелей обеспечивает возможность получения этого продукта в виде монолитных блоков. Однако со стороны химической, фармацевтической промышленности и медицины, помимо интереса к монолитным образцам гидрогелей, имеется интерес к сферическим частицам. Применение таких частиц позволит значительно расширить возможности практического применения данного продукта и существенно облегчить удобство его использования. Таким образом, разработка процесса получения макропористых частиц гидрогелей представляет значительный интерес.

Работа выполнялась в соответствии с заданием Министерства образования и науки РФ в рамках ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы»: ГК № 02.513.11.3359 «Индустриализация технологий получения наночастиц и наноструктурированных материалов».

Цель работы заключается в разработке процесса получения макропористых сферических частиц гидрогелей на основе модифицированного поливинилового спирта при помощи диспергирования и сублимационной сушки.

Для достижения данной цели были поставлены и решены следующие научно-технические задачи:

- разработка методики процесса получения сферических частиц гидрогелей ПВС в лабораторных условиях;
- проведение экспериментальных исследований, включающих:
 - определение параметров проведения процессов диспергирования и сшивки частиц гидрогелей;
 - проведение экспериментальных исследований атмосферной сублимационной

сушки в камере собственной конструкции и вакуумной сублимационной сушки, сравнение двух способов сушки;

- доработка существующей лабораторной установки для проведения атмосферной сублимационной сушки как завершающего этапа процесса получения частиц;
- проведение исследований физико-химических свойств высушенных частиц гидрогелей;
- разработка математического описания процесса атмосферной сублимационной сушки, определение коэффициента сублимации и факторов, оказывающих влияние на процесс сушки;
- программная реализация математических моделей и проведение вычислительных экспериментов с целью составления рекомендаций по ведению процесса атмосферной сублимационной сушки;
- разработка рекомендаций для организации процесса в асептических условиях.

Научная новизна. Разработана методика проведения и впервые реализован процесс, позволяющий, посредством диспергирования водного раствора модифицированного ПВС в криожидкость с последующей радикальной полимеризацией в криоусловиях и сублимационной сушкой, получать сферические макропористые частицы гидрогелей заданного гранулометрического состава (зарегистрировано НОУ-ХАУ).

Проведен анализ влияния типа диспергирующих устройств и параметров их работы на распределение макропористых частиц по размерам. Оценено влияние скорости замораживания на структуру получаемого материала, сделаны рекомендации по ведению процесса сшивки в криоусловиях.

Разработано математическое описание процесса атмосферной сублимационной сушки с учетом изменяющейся площади поверхности сублимации, молекулярной диффузии в порах материала, переменной влажности и гидродинамического режима в аппарате; проведен анализ степени влияния молекулярной диффузии в пористом каркасе частицы гидрогеля на процесс сублимации при атмосферной сублимационной сушке, установлена зависимость изменения парциального давления водяного пара в поре от диаметра частицы.

Практическая значимость. Проведен комплекс экспериментальных исследований, включающий исследования процессов диспергирования с использованием двух типов форсунок (пневматической и ультразвуковой) и процессов сублимационной сушки в двух типах аппаратов (вакуумной сублимационной сушилке и аппарате для атмосферной сублимационной сушки собственной конструкции), что позволило получить сферические макропористые частицы заданного гранулометрического состава, провести сравнение частиц, полученных различными способами диспергирования и сушки.

Проведены исследования физико-химических свойств и структуры полученных частиц (определение гранулометрического состава, оценка пористости и распределения пор по размерам, изучение кинетики адсорбции и набухаемости, определение остаточного влагосодержания). Результаты исследований свидетельствуют, что полученные частицы гидрогелей могут быть использованы в качестве эмболизирующих

агентов, сорбентов, а также как компоненты систем для контролируемого высвобождения лекарственных средств.

Получены экспериментальные зависимости кинетики сушки частиц гидрогелей в аппарате атмосферной сублимационной сушки, что позволило найти соответствующие коэффициенты математической модели.

Разработан комплекс программ, позволяющий проводить вычислительные эксперименты и выдавать рекомендации для режимов ведения процесса атмосферной сублимационной сушки частиц гидрогелей.

Апробация. Основные результаты диссертационной работы были доложены на 8-м Европейском конгрессе по химической технологии «ЕССЕ 2011» (Берлин, 2011), 20-м Европейском симпозиуме по компьютерному моделированию в химической технологии «ESCAPE 20» (Искья, 2010), конференции «Инновации и инвестиции для модернизации и технологического перевооружения экономики России» (Москва, 2010), VI Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2010), Международному конгрессу и выставке по химической технологии «АСЧЕМА 2009» (Франкфурт на Майне, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из Введения, 5 глав, Заключения, 1 Приложения, списка использованной литературы из 169 наименований. Общий объем работы составляет 187 страниц печатного текста, включая 14 таблиц и 70 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во Введении отражена и обоснована актуальность поставленной задачи.

В первой главе проведен анализ современной научно-технической литературы, который включал классификацию гидрогелей и описание наиболее перспективных областей их применения; особое внимание уделено биомедицинскому и фармацевтическому применению гидрогелей на основе ПВС. Во второй части главы рассмотрены методы формирования и получения гидрогелей с макропористой структурой, в том числе в виде сферических микрочастиц. Проведен анализ факторов, влияющих на формирование структуры и физико-химические свойства гидрогелей, получаемых криоструктурированием. Рассмотрены методы формирования сферических частиц полимеров микронного и субмикронного размера. В третьей части рассмотрены классические и современные методы сублимационной сушки. Приведен обзор работ в области математического моделирования процессов заморозки и сублимации. На основании проведенного анализа дана постановка задачи исследования.

Во второй главе описана методика проведения процесса получения макропористых частиц гидрогелей на основе ПВС, приведено описание экспериментальных

исследований промежуточных процессов (модификация ПВС, диспергирование в криожидкость, сшивка, сублимационная сушка), необходимых для получения частиц гидрогелей (рис. 1).



Рис. 1. Основные этапы процесса получения макропористых частиц гидрогелей на основе ПВС

Модификация ПВС проводилась сотрудниками научной группы под руководством проф. М. И. Штильмана; особенностью модифицированного поливинилового спирта является наличие в его боковых цепях ненасыщенных групп, способных в присутствии инициаторов радикальной полимеризации образовывать межмолекулярные сшивки по свободно-радикальному механизму. При проведении такой реакции в криоусловиях, образование сшитого геля происходит в межкристаллическом пространстве, что приводит к формированию развитой системы пор (рис. 2).

Экспериментальные исследования процесса диспергирования в криожидкость проводились с использованием двух типов форсунок: пневматической форсунки «Glatt GmbH», позволяющей получать частицы размером 500 – 3000 мкм, и ультразвуковой форсунки «Sono-Tek» (диапазон частот от 45 – 120 кГц) с возможностью получения частиц диаметрами от 100 до 500 мкм.

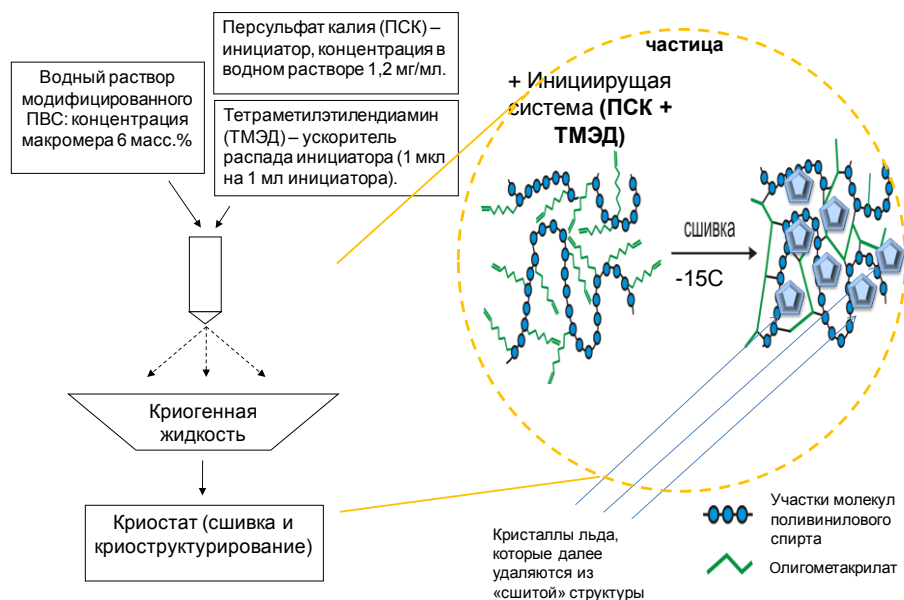


Рис. 2. Механизм химической сшивки модифицированного ПВС в криоусловиях

Водный раствор модифицированного ПВС (6 масс. %), совместно с иницирующей системой, распылялся в открытую емкость из нержавеющей стали диаметром 150 мм и высотой 300 мм, заполненную жидким азотом. Исследования процессов диспергирования показали, что в зависимости от целей конечного применения частиц гидрогелей можно рекомендовать к использованию как пневматические, так и ультразвуковые форсунки. Сравнительные характеристики форсунок, используемых для распыления раствора ПВС, а также преимущества и недостатки каждого типа представлены в Таблице 1.

Таблица 1.

Характеристики форсунок и рекомендации по их использованию

Параметры ведения процесса:	Пневматическая форсунка «Glatt GmbH»	Ультразвуковая форсунка «Sono-Tek»
Скорость подачи раствора, мл/мин	15	7
Параметры работы форсунки	Давление распыления: 0,15 -0,25 бар	Частота работы: 60 кГц; мощность генератора УЗ частоты: 5,5 Вт
Диапазон диаметров частиц, мкм	500 – 3000	100 – 500
Концентрация раствора ПВС, % масс.	2 – 8 и более	не более 6
Преимущества:	<ul style="list-style-type: none"> Высокая производительность (до 30 мл/мин) Возможность использования вязких растворов 	<ul style="list-style-type: none"> Узкий гранулометрический состав Не требуют сжатого воздуха
Недостатки:	<ul style="list-style-type: none"> Широкое распределение частиц по размерам 	<ul style="list-style-type: none"> Низкая производительность (до 7 мл/мин) Чувствительность к вязким жидкостям

После диспергирования распыленные и замороженные частицы переносятся в

криостат, где выдерживаются не менее 4 ч при $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ для осуществления процесса химической сшивки и обеспечения максимального выхода.

Экспериментальные исследования процесса сублимационной сушки включали в себя эксперименты в аппаратах двух типов: в установке для атмосферной сублимационной сушки (АСС) собственной конструкции и в вакуумной сублимационной сушилке Martin Christ BETA 2-8 LD Plus в учебно-научном центре магистерской подготовки «Биоматериалы». Процесс АСС в разработанной установке проходит в периодическом режиме, состоящем из двух стадий: 1) замораживание; 2) атмосферная сублимационная сушка в псевдооживленном слое.

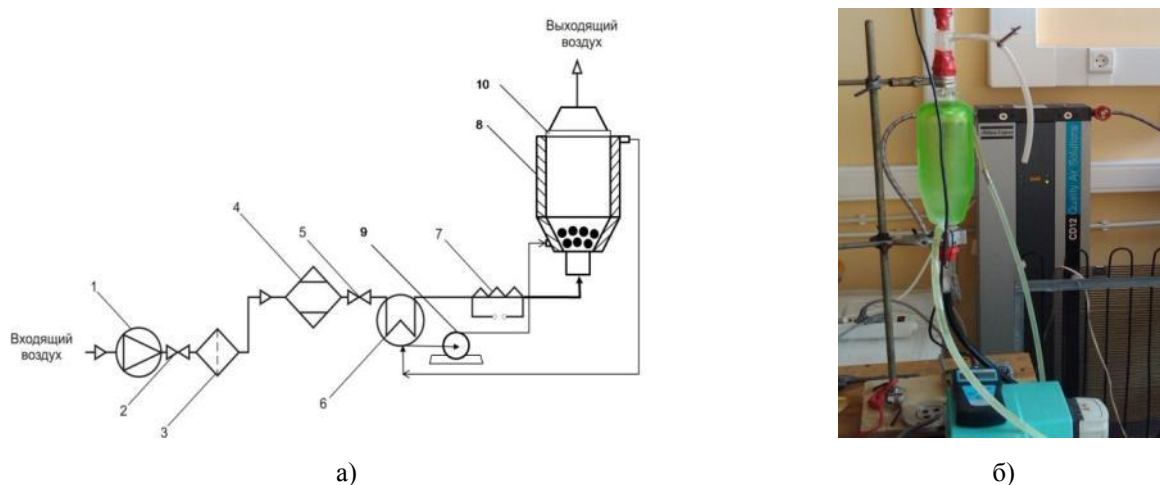


Рис. 3. лабораторная установка для сублимационной сушки в условиях активной гидродинамики: а) – принципиальная схема: 1 – компрессор; 2 – вентиль; 3 – воздушный фильтр; 4 – осушитель воздуха; 5 – вентиль; 6 – трубчатый теплообменник; 7 – электрический подогреватель воздуха; 8 – сублимационная камера фонтанирующего слоя с рубашкой; 9 – перистальтический насос; 10 – фильтр; б) – внешний вид установки АСС

Сушильная камера разработанной установки атмосферной сублимационной сушки выполнена из стекла, оснащена рубашкой для охлаждения толщиной 12 мм, через которую при помощи перистальтического насоса 9 прокачивается охлаждающая жидкость, которая также используется в теплообменнике 6 для охлаждения сушильного агента. В качестве нагнетателя воздуха использован безмасляный компрессор фирмы «Atlas Copco» LF-10, оснащенный воздушными фильтрами. После предварительной отчистки от влаги воздух поступает в адсорбционный осушитель компании «Atlas Copco» CD-12, где осушается до температуры точки росы $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для изучения процесса атмосферной сублимационной сушки, с целью установления степени влияния на этот процесс различных факторов, кроме экспериментальных исследований кинетики сушки частиц гидрогелей (Таблица 2), были проведены эксперименты по сублимационной сушке образцов льда, необходимые для определения и сравнения коэффициентов модели.

Таблица 2.

Параметры проведения экспериментальных исследований атмосферной и вакуумной сублимационной сушки

Параметр	АСС	ВСС
Температура сушки, °С	-10	$T_{\text{конденсатора}} = -60$ (вакуум 1 мбар)
Время сушки, ч	3 – 5 (в зависимости от диаметра частиц)	120
Масса загрузки, г	7 – 10	150
Скорость сушильного агента на входе, м/с	0,5 – 2,5	–

Во второй части главы описаны экспериментальные исследования сушки частиц с использованием вакуумной сублимационной сушки (ВСС), состоящей из стадии «предварительной сушки» продолжительностью 96 часов, температура конденсатора -60 °С, вакуум 1 мбар, с последующей стадией «финальной» сушки, продолжительностью 24 ч без ограничения вакуума (Таблица 2).

Третья глава посвящена исследованиям физико-химических свойств и структуры полученных частиц. Для оценки их качества и возможностей последующего медико-биологического применения был проведен комплекс исследований, который включал в себя: определение остаточного влагосодержания, исследование гранулометрического состава, оценку пористости и распределения пор по размерам, изучение кинетики адсорбции, исследование скорости набухания.

Остаточное влагосодержание высушенных частиц определялось с помощью анализатора AXIS AGS50. Полученные значения остаточного влагосодержания (3 – 5 % масс.) обеспечивают сохранение свойств и транспортировку полученных частиц. Дополнительной тепловой досушки не требуется.

Поверхность полученных частиц гидрогелей ПВС была исследована методом сканирующей электронной микроскопии. Фотографии частиц (Рис. 4 и 5) были сделаны на микроскопе JEOL JSM-650lv в Центре коллективного пользования РХТУ им. Д. И. Менделеева.

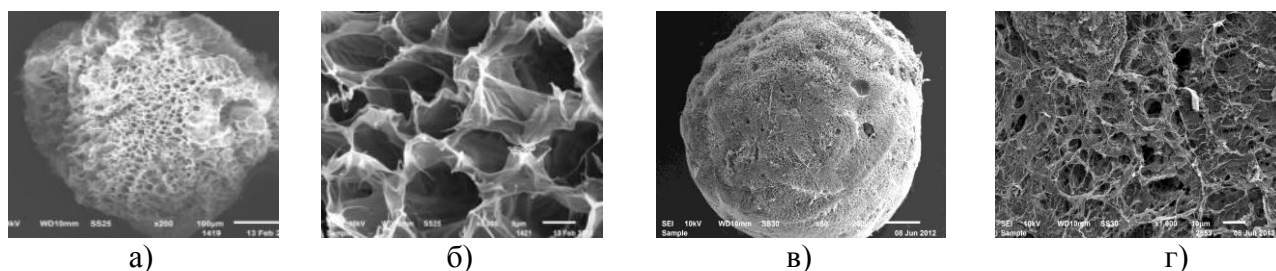


Рис. 4. Общий вид и макропористая структура частиц гидрогеля ПВС. а), б) пневматическая форсунка, ВСС; в), г) ультразвуковая форсунка, ВСС

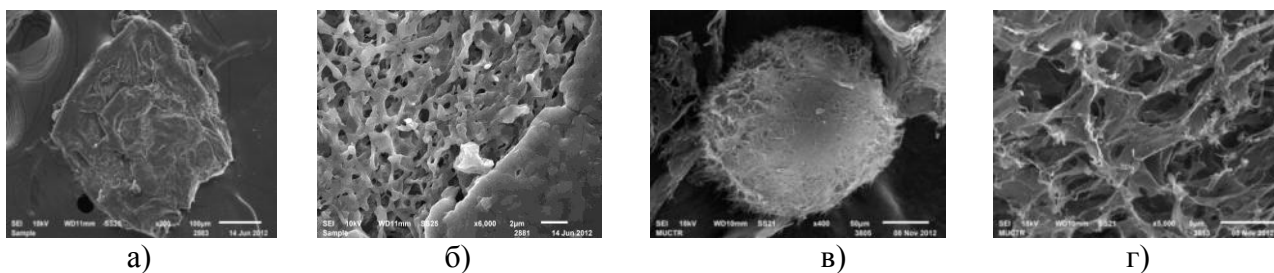


Рис. 5. Общий вид и макропористая структура частицы гидрогеля ПВС: а), б) пневматическая форсунка, АСС; в), г) ультразвуковая форсунка, АСС

Вне зависимости от способа сушки частицы имеют сферическую форму и обладают высокой макропористостью. Пористость частиц открытая, структура равномерна во всех направлениях и напоминает «губку».

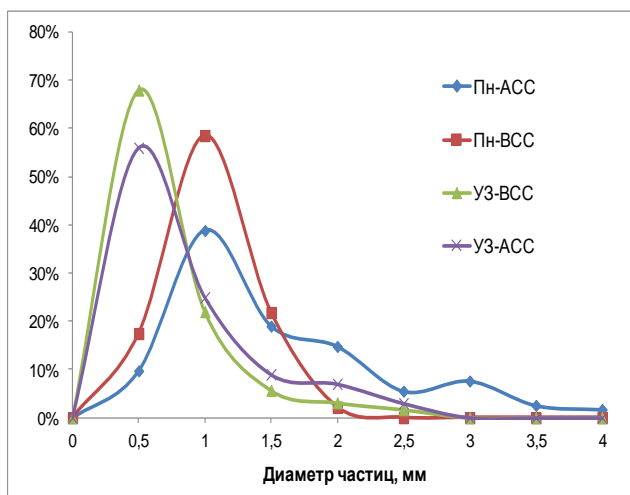


Рис 6. Распределение частиц по размерам, полученных с использованием двух типов форсунок и двух способов сушки

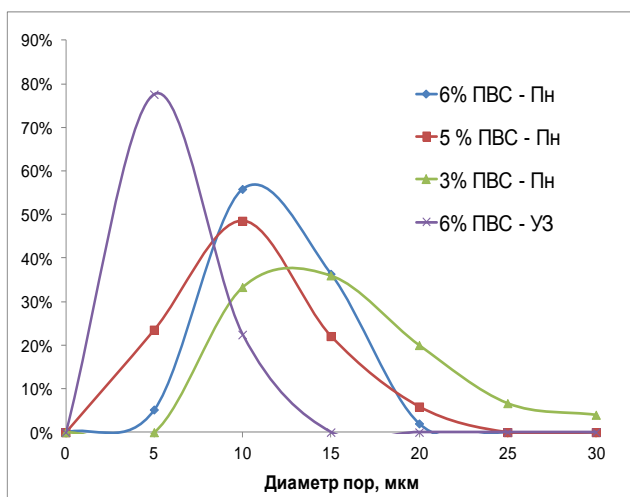


Рис. 7. Распределение пор частиц гидрогелей по диаметрам, полученных из ПВС различной концентрации, а также с использованием пневматической и ультразвуковой форсунок

На рис. 6 приведены данные распределения частиц по размерам, полученных с использованием двух способов диспергирования (пневматической (Пн) и ультразвуковой форсункой (УЗ) и двух способов сушки (АСС и ВСС). Анализ распределения частиц по размерам показывает, что средний диаметр макропористых частиц гидрогелей, полученных при помощи диспергирования пневматической форсункой, составляет 1 мм. Использование ультразвуковой форсунки позволяет добиться получения частиц меньшего диаметра (менее 0,5 мм).

На рис. 7 приведены данные распределения пор по размерам у образцов частиц, полученных с использованием различных способов диспергирования и сушки. В случае использования ультразвуковых форсунок средний диаметр пор составляет 5 мкм, в то же время при использовании пневматических форсунок

образуются более крупные поры, средний диаметр которых 10 – 15 мкм.

Исследование кинетики адсорбции на примере адсорбции бриллиантового зеленого проводилось спектрофотометрическим методом на спектрофотометре UNICO 1201. Полученные данные были обработаны по известным в литературе кинетическим уравнениям I-го и II-го порядка, найдены соответствующие константы скоростей адсорбции, проведено сравнение с близкими по характеристикам сорбентами (Таблица 3).

Таблица 3.

Константы адсорбции частиц гидрогелей ПВС бриллиантового зеленого

Определяемый параметр	Частицы гидрогелей	Хитозан	Частицы <i>Azadirachta indica</i>
Константа скорости адсорбции, k_{ad} , мин ⁻¹	$6,98 \cdot 10^{-3}$	$2,67 \cdot 10^{-4}$	$7,32 \cdot 10^{-3}$
Эффективный коэффициент диффузии внутри частицы, k_p , ммоль/г·мин ^{1/2}	$1,32 \cdot 10^{-5}$	-	$8,12 \cdot 10^{-4}$

Сравнение полученных констант скоростей адсорбции свидетельствуют о высокой скорости адсорбции частиц гидрогелей, что позволит использовать полученные частицы в качестве эффективных сорбентов. Полученные частицы также могут быть использованы в качестве неподвижных фаз в хроматографии.

Исследования кинетики набухания частиц проводились при помощи анализа изменения линейного размера частицы при погружении ее в каплю жидкости. Для этого использовался оптический микроскоп Micros, с возможностью проведения непрерывной фото и видеосъемки образцов (рис. 8). Высушенная частица гидрогеля помещалась на предметное стекло микроскопа. В непосредственной близости от частицы была помещена капля воды, в которую при помощи тонкой иглы перемещалась частица гидрогеля. Осуществлялась непрерывная видеозапись процесса набухания.

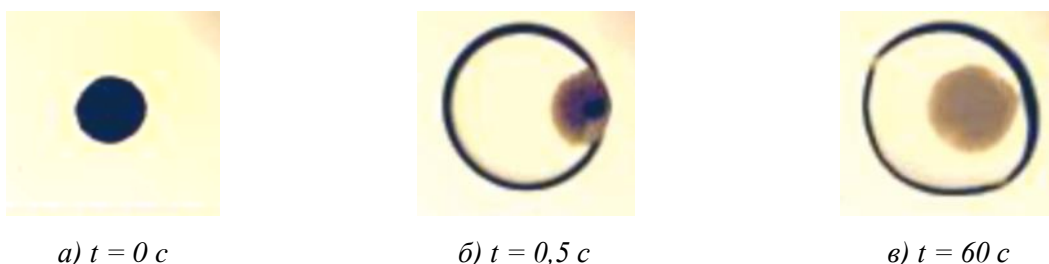


Рис. 8. Частица гидрогеля поливинилового спирта в процессе набухания в капле воды

Полученные изображения были впоследствии обработаны по уравнению кинетики I-го порядка, построены зависимости логарифма линейного размера от времени. Общая степень набухания частиц гидрогелей в единицах г воды/г ПВС составляет 1200 % (что сравнимо со степенью набухания монолитных гидрогелей) и позволяет рассматривать полученные частицы в качестве эмболизирующих агентов.

Четвертая глава посвящена теоретическим исследованиям процессов диспергирования и математическому моделированию процесса атмосферной сублимационной сушки. Исследование процесса диспергирования в криожидкость заключалось в расчете скорости замораживания капли распыляемого раствора при распылении в жидкий азот. Для капли $d = 1$ мм была оценена средняя скорость охлаждения, составившая 125 К/с и скорость кристаллизации капли, составившая 0,69 мм/с. Полученное значение скорости охлаждения относится к высокому темпу охлаждения и свидетельствует о формировании кристаллического льда с меньшими по размеру кристаллами, чем в случае медленного замораживания.

Математическое моделирование процесса АСС в активном гидродинамическом режиме состояло в моделировании гидродинамики, теплообмена и кинетики сушки. Математическое описание основано на положениях механики сплошных сред и представляет собой систему балансовых уравнений, включающих уравнения сохранения массы, импульса и энергии, записанные для непрерывной и дисперсной фаз. Система уравнений математической модели в общем виде состоит из уравнений сохранения массы, импульса и энергии:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_1 \rho_1) + \nabla \cdot (\alpha_1 \rho_1 \vec{v}_1) = \sum_{p=1}^n m_{21} \quad (1)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_2 \rho_2) + \nabla \cdot (\alpha_2 \rho_2 \vec{v}_2) = -\sum_{p=1}^n m_{21} \quad (2)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_1 \rho_1 \vec{v}_1) + \nabla \cdot (\alpha_1 \rho_1 \vec{v}_1 \vec{v}_1) = -\alpha_1 \text{grad} p + \nabla \cdot \vec{\tau}_1 + \alpha_1 \rho_1 \vec{g} + \sum_{p=1}^n (\vec{R}_{21} + m_{21} \vec{v}_{21}) \quad (3)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_2 \rho_2 \vec{v}_2) + \nabla \cdot (\alpha_2 \rho_2 \vec{v}_2 \vec{v}_2) = \nabla \cdot \vec{\tau}_2 + \alpha_2 \rho_2 \vec{g} - \sum_{p=1}^n (\vec{R}_{21} + m_{21} \vec{v}_{21}) \quad (4)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_1 \rho_1 h_1) + \nabla \cdot (\alpha_1 \rho_1 \vec{v} h_1) = -\alpha_1 \frac{\partial p}{\partial t} - \nabla \cdot \vec{q}_1 - Q_{21} - Q_{1l} \quad (5)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_2 \rho_2 h_2) + \nabla \cdot (\alpha_2 \rho_2 \vec{v} h_2) = -\alpha_2 \frac{\partial p}{\partial t} - \nabla \cdot \vec{q}_2 + Q_{21} \quad (6)$$

где 1, 2 – сплошная и дисперсная фаза; α_1, α_2 – объемные доли фазы; ρ_1, ρ_2 – истинные плотности фаз, кг/м³; \vec{v}_1, \vec{v}_2 – скорости фаз, м/с; m_{12} – массовый поток из фазы 1 в фазу 2, кг/с; p – давление, Па; $\vec{\tau}$ – тензор напряженности; \vec{g} – ускорение свободного падения, м/с²; \vec{R}_{21} – сила взаимодействия между фазами, Н; ρ – плотность кг/м³; \vec{v} – общая скорость, м/с; h – удельная энтальпия; \vec{q} – тепловой поток; Q_{21}, Q_{1l} – интенсивность теплообмена между дисперсной и сплошной фазами, между сплошной фазой и стенкой аппарата соответственно.

Были использованы следующие допущения: 1) система состоит из дисперсной (сферические частицы) и несущей (воздух при постоянной отрицательной температуре) фаз; 2) не учитываются явления агломерации, усадки, адгезии к стенкам аппарата, истирания, разрушения частиц дисперсной фазы; 3) при малых временных диапазонах – процесс квазистационарный; 4) отсутствует унос дисперсной фазы за пределы аппарата (наличие фильтров на выходе из камеры); 5) сплошная фаза проходит через камеру снизу вверх; 6) кинетика сушки частиц дисперсной фазы включает два периода: периоды постоянной и падающей скорости сушки. Уравнения были дополнены начальными и граничными условиями, дополнительными соотношениями.

Исследуя гидродинамическую обстановку в аппарате при разных скоростях сушильного агента, был определен коридор значений скоростей ведения процесса, обеспечивающий устойчивый режим псевдооживления с учетом изменяющейся массы частиц в процессе сушки, сделаны рекомендации по регулировке скорости сушильного агента (Рис. 9). Ступенчатое уменьшение расхода воздуха позволило снизить общее время процесса атмосферной сублимационной сушки на 14%.

Расчет теплообмена проводился для стационарных условий с целью определения температуры рубашки новой сушильной камеры для поддержания внутри постоянной температуры сушки -10°C . Найденное значение температуры рубашки -15°C .

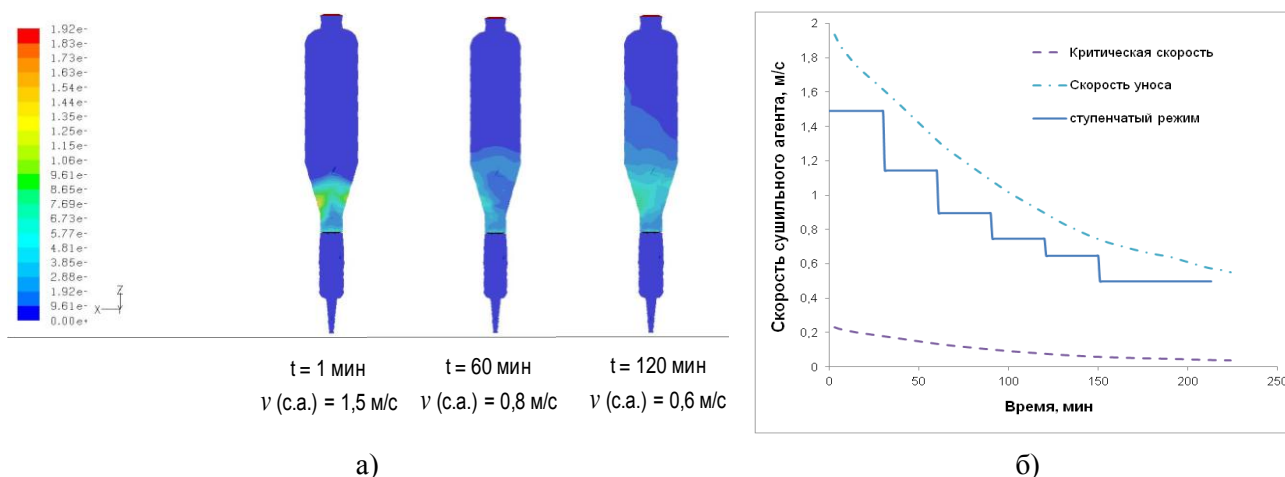


Рис 9. а) гидродинамическая картина в аппарате в различные моменты времени процесса сушки (расчет для частиц $d = 1$ мм), б) коридор скоростей сушильного агента

Моделирование массообмена в процессе сублимации основано на уравнении Герца – Кнудсена, которое в общем виде связывает скорость сублимации с единицы поверхности с температурой этой поверхности и перепадом парциальных давлений над ней:

$$-\frac{1}{s} \frac{dm}{dt} = \alpha_{\text{субл}} \sqrt{\frac{M}{2\pi R}} \left\{ \frac{P_{\text{равн}}}{\sqrt{T_{\text{лед}}}} - \frac{P_{\text{нар}}}{\sqrt{T_{\text{нар}}}} \right\}. \quad (7)$$

Выразив в явном виде площадь поверхности сублимации для единичной сферической частицы, было получено модифицированное уравнение Герца-Кнудсена (8), описывающее закон изменения массы льда в единичной сферической частице с учетом непрерывно изменяющейся (уменьшающейся) площади сублимации:

$$-\frac{dm}{dt} = \alpha_{\text{субл}} \sqrt{\frac{M}{2\pi RT}} \cdot 4\pi \left[\frac{3m(t)}{\rho_{\text{лед}} \cdot 4\pi \varepsilon} \right]^{\frac{2}{3}} (P_{\text{равн}} - P_{\text{пар}}) \quad (8)$$

где $m(t)$ – масса твердого вещества (льда) (кг) в момент времени t (с); $\alpha_{\text{субл}}$ – безразмерный коэффициент сублимации; M – молярная масса льда (кг/моль); $T_{\text{лед}}$ – температура льда (К); $P_{\text{равн}}$, $P_{\text{пар}}$ – давление насыщенного пара вещества (Па) и текущее давление в данной среде соответственно, R – универсальная газовая постоянная (Дж/моль·К), S – площадь поверхности сублимации (м^2), ε – пористость частицы, $\rho_{\text{лед}}$ – плотность льда при температуре $T_{\text{лед}}$ ($\text{кг}/\text{м}^3$).

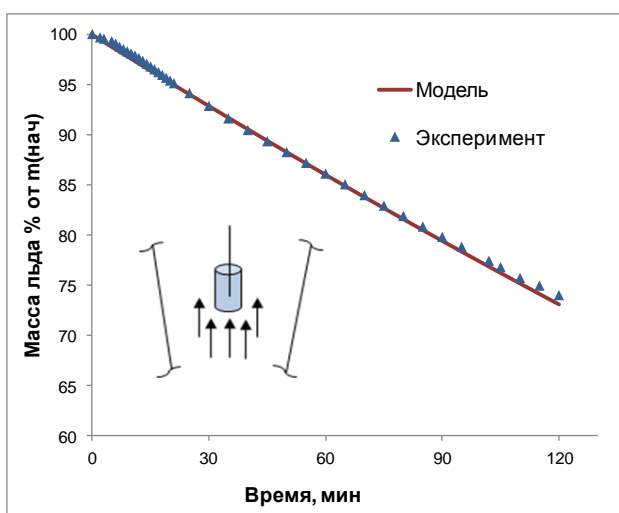


Рис. 10. Результаты эксперимента и расчеты по модели кинетики АСС льда

Так как в процессе сушки частиц гидрогеля влажность в камере непрерывно уменьшается, решение уравнения (8) получается численным интегрированием с использованием неявного метода Эйлера с прогнозом – коррекцией. Проведенные эксперименты по атмосферной сублимационной сушке льда и частиц гидрогелей ($d = 1$ мм) были обработаны по уравнению Герца-Кнудсена (Рис. 10 и Рис. 12), определены коэффициенты

сублимации, составившие для чистого льда $\alpha_{\text{субл}} = 3,40 \cdot 10^{-4}$, для сублимации льда из частиц гидрогелей $\alpha_{\text{субл}} = 3,15 \cdot 10^{-4}$. Уравнение (8) адекватно описывает кинетику сублимации чистого льда, может использоваться для частиц $d \leq 1$ мм при моделировании атмосферной сублимационной сушки при различных температурах. Однако было экспериментально обнаружено, что для частиц с $d > 1$ мм данные кинетики сушки не могут быть с достаточной точностью обработаны по уравнению (8), что обусловлено влиянием молекулярной диффузии.

Для анализа влияния диффузии в процессе сушки, используя 2-й закон Фика, была проведена оценка изменения парциального давления водяного пара в масштабе единичной поры частицы при различных значениях коэффициента диффузии. Было сделано допущение, что правый конец поры находится в центре частицы, а массообмен с сушильным агентом осуществляется на левом конце поры (Рис. 11 а). Распределение концентрации водяного пара вдоль поры получено численным решением одномерного

уравнения Фика (9) (Рис. 11 б). Первое граничное условие отвечает непрерывному изменению концентрации водяного пара (давления) в камере. Значения функции $c_k(t)$ определяется на основе экспериментальных данных. Второе граничное условие следует из непроницаемости льда (текущее положение льда задается координатой ξ) по отношению к диффузии пара. Сублимация льда вызывает смещение границы льда к центру частицы, а молекулярная диффузия обеспечивает транспорт пара к ее поверхности.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial r^2},$$

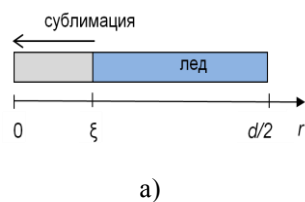
$$0 < \xi < \frac{d}{2}; \quad 0 < r < \xi. \quad (9)$$

Начальное и граничные условия:

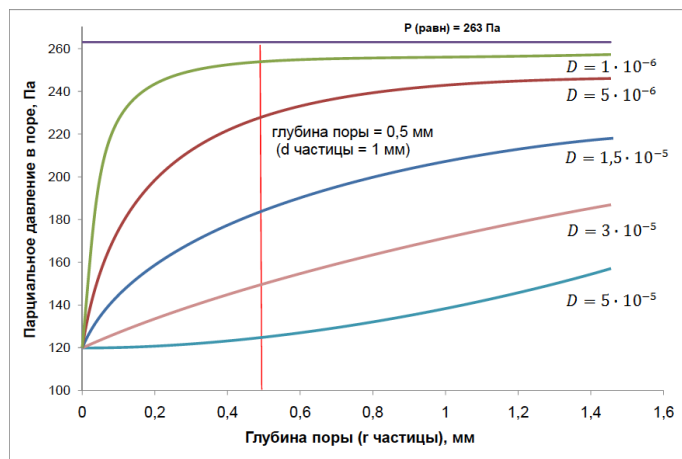
$$c(r, 0) = c_k(0);$$

$$c(0, t) = c_k(t);$$

$$\left. \frac{\partial c(r, t)}{\partial r} \right|_{r=\xi} = 0;$$



где $c_k(t)$ – концентрация водяного пара в сушильной камере ($\text{кг}/\text{м}^3$), ξ – координата границы льда, движущаяся по мере сублимации (м), r – координата вдоль поры частицы (м), D – коэффициент молекулярной диффузии водяного пара в воздухе, $\text{м}^2/\text{с}$.



б)

Рис. 11. а) Схема расчета парциального давления в поре при сублимации; б) зависимость парциального давления пара в поре в процессе атмосферной сублимационной сушки

Расчеты показали, что для значений коэффициента диффузии водяного пара $3 - 5 \cdot 10^{-5} \text{ м}^2/\text{с}$ давление водяного пара в поре в процессе сушки частиц ($d \leq 1 \text{ мм}$) остается постоянным или меняется незначительно (рис. 11 б). Однако при сублимации льда из поры длиной более 0,5 мм (частицы с $d > 1 \text{ мм}$) диффузионное торможение начинает лимитировать процесс сублимации, что экспериментально показано (Рис. 12) для сушки частиц $d = 3 \text{ мм}$.

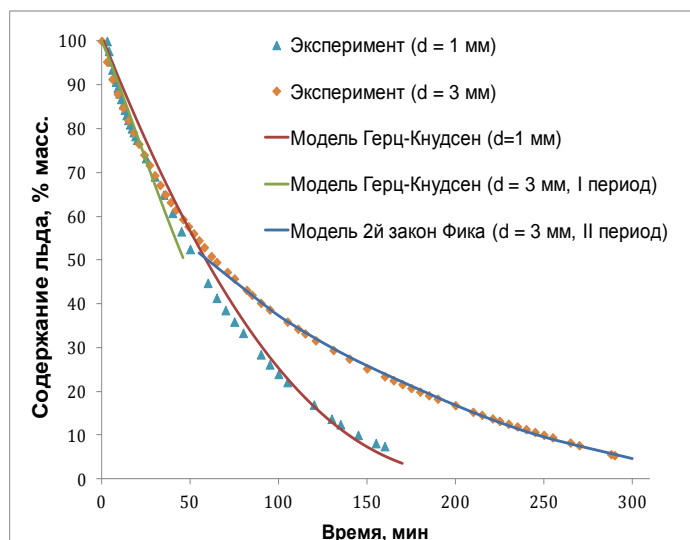


Рис. 12. Результаты экспериментов и расчеты по моделированию кинетики АСС частиц гидрогелей $d = 1 \text{ мм}$ и $d = 3 \text{ мм}$

Кинетика сушки таких частиц была описана с использованием уравнения Герца-Кнудсена для I-го периода и 2-го закона Фика для II-го периода сушки ($c t > 50$ мин), записанного в сферических координатах:

$$\frac{1}{D_{эфф}} \cdot \frac{\partial W}{\partial t} = \frac{\partial^2 W}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{\partial W}{\partial r} \quad (10)$$

где W – влагосодержание материала, кг/кг; t – время, с; $D_{эфф}$ – эффективный коэффициент молекулярной диффузии пара в воздухе, м²/с; r – расстояние от центра частицы, м.

Представленное математическое описание позволило рассчитать параметры процесса для лабораторной установки атмосферной сублимационной сушки: скорость, влажность, температуру сушильного агента, изменение массы льда в высушиваемых частицах (кинетику сушки) во времени.

В пятой главе рассмотрена возможность организации процесса получения макропористых частиц гидрогелей в асептических условиях. В качестве одного из возможных автономных решений, не требующих наличия развитой инфраструктуры чистых помещений, в главе на концептуальном уровне предложена организация процесса получения частиц гидрогелей с использованием изолятора (Рис. 13). В первой части главы подробно изложено устройство изоляторной установки, различных режимов ее работы, приведено описание типового цикла обеззараживания изолятора. Во второй части представлены рекомендации по организации процесса получения частиц гидрогелей в асептических условиях. В этом случае предложено использовать ультразвуковые форсунки, не требующие сжатого воздуха, заменить инициирующую систему, необходимую для сшивки, исключив тетраметилэтилендиамин, использовать вакуумную сублимационную сушку в виду необходимости очистки большого количества воздуха, требуемого для процесса атмосферной сублимационной сушки.

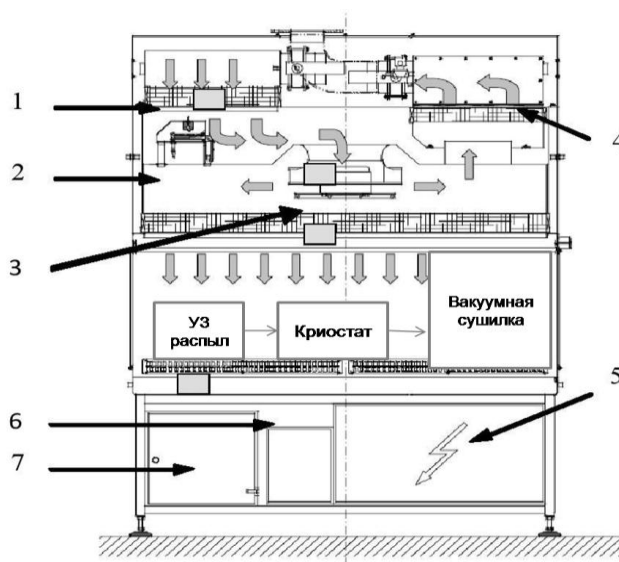


Рис. 13. Концептуальная схема организации процесса получения частиц гидрогелей в асептических условиях с использованием изолятора. Основные блоки изолятора: 1 – блок подачи воздуха в изолятор, 2 – блок нагревательной пластины, 3 – рециркуляционный блок, 4 – блок выходящего воздуха, 5 – блок энергоснабжения и центральный процессор, 6 – блок распределения давления, 7 – блок весов и подачи перекиси водорода, УЗ-распыл – узел распыления с применением ультразвуковой форсунки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

1. Разработан и практически реализован процесс получения частиц гидрогелей на основе поливинилового спирта, позволяющий в лабораторных условиях получать сферические макропористые частицы заданного гранулометрического состава (100 – 3000 мкм).
2. Проведен комплекс экспериментальных исследований, включающий исследования процессов диспергирования с использованием двух типов форсунок (пневматической и ультразвуковой) и процессов сублимационной сушки в двух типах аппаратов (вакуумной сублимационной сушилке и аппарате для атмосферной сублимационной сушки собственной конструкции).
3. Проведен комплекс исследований физико-химических свойств и структуры полученных частиц гидрогелей (оценка гранулометрического состава, пористости, распределения пор по размерам, изучение кинетики адсорбции из водного раствора красителя, набухаемости, определение остаточного влагосодержания), показавший, что частицы могут быть использованы в химии, биотехнологии и медицине.
4. Разработана математическая модель процесса атмосферной сублимационной сушки с учетом непрерывно изменяющейся площади поверхности сублимации, изменяющейся влажности в сушильной камере и гидродинамического режима в аппарате. Разработан комплекс программ, позволяющий проводить вычислительные эксперименты и выдавать рекомендации для режимов ведения процессов (скорость и влажность сушильного агента, время проведения процесса).
5. Проведен анализ степени влияния молекулярной диффузии в пористом каркасе частицы гидрогеля на процесс сублимации при атмосферной сублимационной сушке, установлена зависимость изменения парциального давления водяного пара в поре от диаметра частицы.
6. На основании экспериментальных данных и вычислительного эксперимента установлены основные параметры проведения различных стадий процесса (заморозки, сушки в аппарате собственной конструкции и вакуумной сублимационной сушки), а также минимальное время процесса.
7. Представлены рекомендации по организации процесса в асептических условиях с использованием изоляторной установки.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Троянкин А.Ю., Диденко А.А., Каталевич А.М., Меньшутина Н.В. Экспериментальные и аналитические исследования тонкодисперсных порошков, полученных методом сублимационной сушки в условиях активной гидродинамики // Вестник МИТХТ. – 2011. Т. 6. № 1. С. 74–78.
2. Диденко А.А., Троянкин А.Ю., Каталевич А.М., Меньшутина Н.В. Сравнение двух способов сублимационной сушки // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2011. Т. 54. Вып. 11. С. 122–125.
3. Троянкин А.Ю., Диденко А.А., Гусева Е.В., Каталевич А.М., Риффье П. Изоляторы – новое оборудование для химической и фармацевтической промышленности России. // Химическая промышленность сегодня, 11. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2010, С. 43–47.
4. Каталевич А.М., Троянкин А.Ю., Диденко А.А., Зеркаев А.И., Леуенбергер Х. Тонкодисперсные фармацевтические порошки, полученные методом атмосферной сублимационной сушки в условиях активной гидродинамики // Инновационные материалы и технологии в химической и фармацевтической отраслях промышленности: Сборник докладов Международной конференции с элементами научной школы для молодежи / Под ред. проф. Меньшутиной. - 2010. - С.102–104.
5. Zerkaev A., Strashnov P., Troyankin A., Menshutina N. Molecular dynamics modelling of protein behaviour during freezing // CD-ROM Proceedings of 20th European Symposium on Computer Aided Process Engineering – ESCAPE20 / S. Pierucci and G. Buzzi Ferraris (Editors), Elsevier B.V. - 2010. - 1611-1614 pp.
6. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В., Гордиенко М.Г., Гусева Е.В., Троянкин А.Ю. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. – Т.2. – М.: Издательство БИНОМ, 2012. – С.225 – 252.
7. Рюффье П., Троянкин А.Ю. Изоляторные технологии – новое оборудование фармацевтических предприятий // Инновации и инвестиции для модернизации и технологического перевооружения экономики России. Сб. материалов – ФГУ НИИ РИНКЦЭ, НП «Инноватика», 2010. – С. 230–231.
8. Каталевич А.М., Троянкин А.Ю., Диденко А.А., Зеркаев А.И., Леуенбергер Х. Атмосферная сублимационная сушка в фонтанирующем слое как процесс для получения фармацевтических микропорошков с заданной структурой // Инновации и инвестиции для модернизации и технологического перевооружения экономики России. Сб. материалов – ФГУ НИИ РИНКЦЭ, НП «Инноватика», 2010. – С. 232–234.
9. Каталевич А.М., Троянкин А.Ю., Диденко А.А. Атмосферная сублимационная сушка как инновационный метод получения тонкодисперсных фармацевтических порошков // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXIV, № 1 (106). – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2010. – С. 23–26.
10. Троянкин А.Ю., Гузев О.Ю., Меньшутина Н.В. Анализ влияния условий атмосферной двух стадийной сушки протеина в псевдооживленном слое на качество продукта. порошков // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXII, № 1 (81). – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2010. – С. 67–72.
11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011 611 343 «Программа визуализации трехмерных структур высокопористых тел» / Иванов С.И., Гуриков П.А., Троянкин А.Ю., Меньшутина Н.В.
12. H. Leuenberger, A.Y.Troyankin, M.N. Puchkov, N. Menshutina. Mathematical modeling as approach to design of drying process. The proceedings of the 5th Asia-Pacific Drying Conference, Hong Kong, China, August 13–15, 2007, vol. 2, p. 1249–1254
13. Troyankin A., Kozlov A., Voinovskiy A., N.Menshutina. Quality by design approach in drying process organization. Proceedings of 19th European Symposium of Computer Aided Process Engineering (ESCAPE 2009). – 2009. – P. 291–296.