

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи



Мохова Елизавета Константиновна

**Интенсификация и моделирование вакуумной сублимационной
сушки материалов различной структуры
(на примере биополимерных матриц и суспензий)**

2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:
Доктор технических наук, доцент
Гордиенко Мария Геннадьевна

Москва – 2024

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Литературный обзор.....	14
1.1 Типы материалов, получаемых методом вакуумной сублимационной сушки	14
1.1.1 Классификация материалов с точки зрения структуры-свойства	15
1.1.2 Характеристики материалов в области тканевой инженерии.....	29
1.1.3 Классификация полимеров и методы формирования гидрогелей.....	31
1.2 Процесс вакуумной сублимационной сушки.....	33
1.3 Установки для проведения процесса вакуумной сублимационной сушки.....	39
1.4 Способы интенсификации вакуумной сублимационной сушки	44
1.4.1 Интенсификация стадии предварительной заморозки	45
1.4.2 Проведение процесса вакуумной сублимационной сушки с электромагнитным излучением.....	50
1.4.3 Проведение процесса вакуумной сублимационной сушки с ультразвуковым воздействием.....	53
1.5 Математическое моделирование этапов вакуумной сублимационной сушки	55
1.5.1 Математическое описание процесса предварительной заморозки	55
1.5.2 Математическое описание процесса вакуумной сублимационной сушки	57
1.6 Постановка задачи исследования.....	60
Глава 2. Экспериментальные исследования процессов получения полимерных материалов	63
2.1 Термолабильные материалы с различной структурой.....	63
2.2 Исследование кинетики этапа предварительной заморозки полимерных матриц	70
2.2.1 Методика эксперимента и анализ температурных кривых заморозки	70
2.2.2 Экспериментальное определение криоскопической температуры растворов	72
2.2.3 Микроскопическое исследование размеров кристаллов льда	73
2.3 Лабораторная вакуумная сублимационная установка	77
2.4 Методы аналитических исследований характеристик полученных образцов	79
Глава 3. Экспериментальные исследования интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки	84
3.1 Экспериментальные исследования интенсификации процесса предварительной заморозки	84
3.1.1 Разработка установки для проведения процесса предварительной заморозки с ультразвуковым воздействием.....	85
3.1.2 Исследование кинетики процесса предварительной заморозки с использованием ультразвукового воздействия.....	90
3.1.3 Исследование влияния ультразвука на распределение по размерам образующихся кристаллов льда.....	94

3.2	Экспериментальные исследования интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки	98
3.2.1	Исследование влияния давления водяных паров на кинетику вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры.....	99
3.2.2	Разработка устройства вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным нагревом и ультразвуковым воздействием в объеме рабочей камеры.....	103
3.2.3	Исследование кинетики вакуумной сублимационной сушки с инфракрасным нагревом и ультразвуковым воздействием	111
Глава 4.	Математическое моделирование этапов процесса вакуумной сублимационной сушки с учетом особенностей строения материалов	142
4.1	Описание структуры математической модели кинетики этапа предварительной заморозки с учетом и без учета ультразвукового воздействия.....	142
4.1.1	Основные уравнения математической модели.....	142
4.1.2	Результаты расчета.....	149
4.2	Математическое моделирование кинетики вакуумной сублимационной сушки	156
4.2.1	Математическое описание кинетики сублимационной сушки материалов различной структуры	160
4.2.2	Результаты математического моделирования кинетики сушки	165
4.3	CFD моделирование процесса вакуумной сублимационной сушки.....	168
4.3.1	Построение геометрии лабораторного лиофилизатора Coolsafe 100-9	169
4.3.2	Построение геометрии промышленного лиофилизатора LP30 (SCM2)	170
4.3.3	Создание расчетной области	172
4.3.4	Результаты CFD-моделирования газодинамики в лабораторном лиофилизаторе и исследование влияния давления на кинетику сушки	174
4.3.5	Результаты CFD-моделирования газодинамики в промышленном лиофилизаторе и исследование влияния давления на кинетику сушки	177
4.4	Математическое моделирование кинетики вакуумной сублимационной сушки с инфракрасным нагревом и ультразвуковым воздействием	184
4.5	Апробация математической модели вакуумной сублимационной сушки на расчете пилотной установки Labsonco	191
Глава 5.	Анализ энергетической и экономической эффективности процесса вакуумной сублимационной сушки	199
5.1	Расчет энергопотребления вакуумной сублимационной установкой	199
5.1.1	Предварительная заморозка	199
5.1.2	Первый и второй периоды сушки	202
5.1.3	Расчет энергетических затрат на работу компрессора	203
5.1.4	Разморозка конденсатора	205
5.1.5	Расчет эксплуатационных и капитальных затрат	206
5.2	Результаты расчета экономической эффективности процесса	206
Заключение	211
Список литературы	214

Приложение 1. Алгоритмы работы микроконтроллера	233
Приложение 2. Алгоритм работы программного модуля	234
Приложение 3. Блок-схема алгоритма расчета кинетики сушки	235
Приложение 4. Патент на полезную модель	236
Приложение 5. Свидетельства о регистрации полезных программ для ЭВМ.....	237

Введение

Актуальность темы исследования. Согласно постановлению правительства Российской Федерации от 22 октября 2021 года № 1814 об утверждении государственной программы «Научно-технологическое развитие Российской Федерации», а также в соответствии с прогнозом Высшей школы экономики о научно-технологическом развитии России до 2030 года, разработка технологий получения новых биodeградируемых, композиционных и дисперсных полимерных материалов является актуальным и приоритетным направлением развития медицины и смежных сфер науки. К такого рода материалам можно отнести матрицы и сухие частицы, как носители активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Матрицы – это высокопористые материалы как правило состоящие из биополимеров и обладающие рядом свойств, определяющих их применение в медицине, в том числе регенеративной, тканевой инженерии и биотехнологии. Благодаря развитой поверхности и наличию пор различного размера биополимерные матрицы находят широкое применение как подложки для культивирования клеток, что особенно важно в области регенеративной медицины при разработке материалов для восстановления пораженных тканей и органов. Кроме того, благодаря свойствам биосовместимости и биodeградации матрицы широко применяются в качестве местных перевязочных материалов и кровоостанавливающих средств. В свою очередь, сухие частицы, как носители АФИ, до сушки могут быть получены в форме суспензии – дисперсной системы, в которой твердые частицы изначально диспергированы в непрерывной жидкой фазе. Высушенные микропорошки применяются в качестве средств доставки лекарственных препаратов при лечении социально значимых заболеваний, таких как туберкулез, астма, хроническая обструктивная болезнь легких и другие. Перечисленные виды материалов получают методом вакуумной сублимационной сушки (ВСС), позволяющим сохранить форму и исходные свойства высушиваемых объектов, без потери их структурной целостности и биологической активности. Однако, метод вакуумной сублимационной сушки

является одним из наиболее энерго- и ресурсозатратных процессов сушки, т.к. протекает при пониженных температурах. В соответствии с выше указанным постановлением правительства Российской Федерации в 2019 году объем внутренних затрат на исследования и разработки по научным тематикам «Энергоэффективность» и «Энергосбережение» составил 110.37 млрд. рублей. В следствии высоких энергетических затрат, исследование и интенсификация процесса вакуумной сублимационной сушки является актуальным и важным направлением с целью повышению энергоэффективности и увеличения производительности в сфере получения полимерных материалов биомедицинского назначения.

Данная диссертационная работа посвящена экспериментальным исследованиям по получению материалов различной структуры и изучению их характеристик, а также теоретическим и экспериментальным исследованиям интенсификации вакуумной сублимационной сушки на каждой стадии ведения процесса: от предварительной заморозки до непосредственно самой сушки.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках научной тематики FSSM-2022-0004.

Степень разработанности темы. Интенсификация химико-технологических процессов, в том числе процессов сушки – это важная задача для химической и химико-фармацевтической отраслей промышленности. Исследованию классических химико-технологических процессов, а также изучению способов энерго- и ресурсосбережения, и оптимизации процессов уделялось большое внимание в научных трудах таких отечественных авторов как В.В. Кафарова [1], В.П. Мешалкина [2], И.Н. Дорохова [3]. Стоит отметить, что одним из наиболее энергозатратных процессов сушки, требующим поиска новых способов повышения энергоэффективности процесса, является вакуумная сублимационная сушка. Во многих книгах и научных публикациях вопросам исследования кинетики, динамики, расчету и оптимизации вакуумной сублимационной сушки уделялось внимание следующих отечественных авторов:

А.В. Лыковым [4], Б.П. Камовниковым, Л.С. Малковым, В.А. Воскобойниковым [5]. Вопросы массопереноса в системах с твердой фазой, а также процессы диффузии подробно рассмотрены в трудах С.П. Рудобашты [6,7]. За рубежом большой вклад в теоретическое и практическое исследование промышленных процессов сушки внес А.С. Муджумдар [8].

Не смотря на существующие работы в области вакуумной сублимационной сушки, в современной литературе практически отсутствуют работы по ее интенсификации на каждой стадии ведения процесса: от предварительной заморозки до непосредственно самой сушки материалов с учетом особенностей их структуры и свойств.

Цель работы заключалась в интенсификации и математическом моделировании процесса вакуумной сублимационной сушки с учетом особенностей строения материалов.

Задачи работы. Для осуществления указанной цели были поставлены следующие научно-технические задачи.

1. Экспериментальные исследования процессов получения материалов различной структуры.
2. Интенсификация процесса вакуумной сублимационной сушки на различных стадиях: разработка установки для проведения процесса заморозки с ультразвуковым воздействием; исследование влияния давления на кинетику сушки; модернизация конструкции установки вакуумной сублимационной сушки; разработка системы управления процессом вакуумной сублимационной сушки.
3. Математическое моделирование этапов вакуумной сублимационной сушки с учетом особенностей строения материалов.
4. Анализ энергетической и экономической эффективности процесса вакуумной сублимационной сушки.

Научная новизна. Выделены типы материалов в зависимости от физической структуры и технологии их получения. Исследовано влияние ультразвуковых колебаний, примененных на стадии предварительной заморозки, на морфологию кристаллов льда и последующую структуру, и морфологию

материалов после вакуумной сублимационной сушки.

Исследованы способы интенсификации вакуумной сублимационной сушки на различных этапах ведения процесса: изучено влияние ультразвука на кинетику заморозки и последующей вакуумной сублимационной сушки; исследовано влияние градиентов давления, а также инфракрасного излучения и ультразвукового воздействия на кинетику вакуумной сублимационной сушки.

Разработана математическая модель описания кинетики заморозки полимерных материалов, в том числе с учетом ультразвукового воздействия. В модели, с помощью методов оптимизации, подобраны коэффициенты эмпирического уравнения, описывающего распределение кристаллов льда по размерам.

Предложен подход для учета особенностей строения материала при расчете скорости тепло- и массопереноса в процессе вакуумной сублимационной сушки, заключающийся в различном расположении компонентов материала и распределении физико-химических свойств в расчетной области. Разработана математическая модель для расчета вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры с учетом неравномерного распределения водяных паров по объему рабочей камеры. Исследовано влияние давления водяных паров на кинетику сушки при организации процесса в лабораторной и промышленной установках. Разработана математическая модель кинетики вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры с учетом ультразвукового и инфракрасного воздействия.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получен большой объем экспериментальных и аналитических данных для полимерных материалов различной структуры. Апробированы методики получения материалов, в количестве 17 различных образцов, которые могут быть использованы как матриксы или подложки для культивирования клеток, а также как системы доставки лекарственных препаратов.

Предложена конструкция установки для проведения процесса предварительной заморозки с ультразвуковым воздействием. Предложена

конструкция установки для проведения ВСС с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием в объеме рабочей камеры, с целью интенсификации процесса (Патент РФ № 218559), что было осуществлено впервые для ВСС полимерных матриц и суспензий.

Разработана система контроля и автоматизации процесса вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием, а также программный модуль для определения влагосодержания и температуры материала в процессе сушки. Программный модуль был использован при проведении экспериментальных работ по исследованию кинетики ВСС.

Проанализирован большой объем данных по кинетике замораживания и вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры (81 эксперимент). Даны рекомендации по проведению процесса вакуумной сублимационной сушки с ультразвуковым и инфракрасным воздействием.

Разработан и зарегистрирован ряд программ для ЭВМ, позволяющих рассчитать кинетику заморозки и вакуумной сублимационной сушки. ПО может использоваться для подбора режимов ведения процесса.

Проведен анализ экономической эффективности процесса вакуумной сублимационной сушки. Подтверждено сокращение энергетических затрат при организации процесса с инфракрасным излучением и ультразвуковым воздействием в установках лабораторного и промышленного масштабов.

Методология и методы исследования. Для достижения цели диссертационной работы были использованы методы: сканирующей электронной микроскопии для исследования морфологии поверхности материалов; гелиевой пикнометрии для определения истинной плотности; культивирования клеток и определения цитотоксичности материалов; методы математического моделирования, основанные на механике сплошных сред; методы визуализации математических данных. При разработке математической модели для расчета кинетики сублимационной сушки материалов различной структуры использовался итерационный подход, основанный на передаче расчетных данных между программой для расчета кинетики, написанной на языке

программирования Python, и программным пакетом Ansys Fluent, применяемого для расчета газодинамики.

Аналитические исследования полученных материалов выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования имени Д.И. Менделеева, кафедры химии и технологии кристаллов РХТУ имени Д.И. Менделеева. Микроскопические исследования кристаллов льда проводились во Всероссийском научно-исследовательском институте холодильной промышленности – филиал ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН. Работы по культивированию клеток фибробластов были проведены в Институте биологии развития Н.К. Кольцова РАН, а также в Федеральном научно-клиническом центре физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина.

Положения, выносимые на защиту. Результаты экспериментальных исследований процессов получения материалов различной структуры. Результаты исследования кинетики заморозки. Результаты аналитических исследований полученных материалов.

Способ и устройство для проведения процесса заморозки с ультразвуковым воздействием. Результаты исследования влияния ультразвуковых колебаний на кинетику заморозки и морфологию образующихся кристаллов льда в различных растворах полимеров.

Устройство для интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки с одновременным регулированием инфракрасного нагрева и сменного источника ультразвука в объеме рабочей камеры. Система контроля процесса и программный модуль для исследования кинетики сушки.

Результаты исследования интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки: исследование влияние давления водяных паров на кинетику процесса сушки; исследование влияния ультразвука, примененного на стадии предварительной заморозки, на кинетику процесса сушки; исследование влияния инфракрасного излучения и ультразвука на кинетику процесса сушки.

Математическая модель для расчета кинетики заморозки и распределения кристаллов льда по размерам для материалов различной природы.

Исследование влияния давления водяных паров в объеме рабочей камеры на кинетику вакуумной сублимационной сушки, при организации процесса в лабораторной и промышленной установках, с использованием итерационного подхода, основанного на передаче расчетных данных между программой для расчета кинетики сушки, написанной на языке программирования Python, и программным пакетом Ansys Fluent для расчета газодинамики и распределения водяных паров в объеме рабочей камеры.

Математическая модель для расчета кинетики вакуумной сублимационной сушки с инфракрасным и ультразвуковым воздействием.

Исследование влияния режимов вакуумной сублимационной сушки на экономическую и энергетическую эффективность при организации процесса в лабораторной и промышленной установках.

Степень достоверности результатов подтверждается достаточным объемом экспериментальных и аналитических данных, полученных с помощью современного оборудования и стандартизированных методик. Расчетные данные, полученные с помощью математической модели кинетики заморозки и математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки были апробированы, путем сравнения с экспериментальными данными.

Апробация результатов. Основные результаты диссертационной работы были представлены на XVI, XVII Международных конгрессах молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2020 г, 2021 г); Российско-Швейцарском онлайн-семинаре «Вызовы времени: инновационные технологии и оборудование для фармацевтической промышленности и медицины» (Москва, 2020 г); I Школе молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2021 г); VII Международной научно-практической конференции «Биотехнология: наука и практика» (Крым, 2021 г); XXII Международной научно-методической конференции «Информатика: проблемы, методы, технологии» (Воронеж, 2022 г); Всероссийской научной конференции с международным участием «IV Байкальский материаловедческий форум» (Улан-Удэ, 2022 г);

V Международном симпозиуме «Innovations in life sciences» (Белгород, 2023 г); XIX Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы» (Эльбрус, 2023 г).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в постановке и осуществлении задач исследований, планировании и проведении экспериментальных работ, подготовке образцов к аналитическим исследованиям, а также анализе полученных результатов. Автор принимал непосредственное участие в разработке способа и устройства для проведения процесса заморозки с ультразвуковым воздействием, в разработке конструкции вакуумной сублимационной сушки для проведения процесса с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием, а также в разработке системы управления процессом и программного модуля. Автор является разработчиком математической модели кинетики заморозки полимерных материалов, математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки, а также ряда программных комплексов. Автор проводил интерпретацию и анализ полученных результатов, формулировал выводы, готовил необходимые материалы для научных публикаций и ряда международных и российских конференций.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 5 в журналах, рецензируемых в Web of Science и/или Scopus, и 1 в журнале из перечня ВАК. Получен 1 патент. Получено 5 свидетельств о регистрации программ для ЭВМ.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, списка литературы из 194 наименований, 5 приложений. Общий объем работы составляет 241 страницу печатного текста, включая 35 таблиц и 94 рисунка.

Благодарности

Автор выражает искреннюю признательность и глубокую благодарность руководителю работы д.т.н., доценту, профессору кафедры химического и фармацевтического инжиниринга Гордиенко М.Г. за научное становление,

мотивацию и оказанную поддержку, и помощь при выполнении диссертационной работы, а также за обучение работе на ряде технологических установок.

Особая благодарность выражается заведующему кафедрой химического и фармацевтического инжиниринга, д.т.н., профессору Меньшутиной Н.В., сотрудникам и аспирантам кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, принимавшим участие в обсуждении диссертационной работы.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Типы материалов, получаемых методом вакуумной сублимационной сушки

Метод вакуумной сублимационной сушки (лиофилизации) востребован в различных областях промышленности и науки: пищевой, фармацевтической, биотехнологии и тканевой инженерии [9]. Данный метод сушки основан на сублимации (возгонке) растворителя, находящегося в замороженном состоянии, из структуры материала. Условия процесса: низкие температуры и вакуум, способствуют сохранению биологической активности высушиваемых объектов, предотвращают усадку материала и способствуют образованию пористой структуры [10]. По классификации ИЮПАК пористые материалы можно разделить в зависимости от диаметра пор на: микропористые (<2 нм), мезопористые (>2 и <50 нм) и макропористые (>50 нм) [11–13]. Метод вакуумной сублимационной сушки применяется для получения широкого спектра макропористых и дисперсных материалов [14,15].

В последние годы исследовалась возможность использования метода вакуумной сублимационной сушки как способа получения новых пористых материалов, в том числе различных структурно-ориентированных пористых материалов [16,17]. Метод сублимационной сушки также использовался для получения дисперсных материалов [18]: эмульсий (прямые, обратные, множественные, наноэмульсии и микроэмульсии), суспензий (коллоидные суспензии), различного рода вспененных материалов.

Размер и морфология пор в формирующемся материале зависят от множества факторов и условий: концентрации раствора, природы растворителя и растворенного вещества, температуры замораживания [17]. При этом размер, морфология и характер расположения пор влияют как на структурные, так и на функциональные свойства материала. Поэтому исследование факторов, влияющих на структуру материалов является актуальной задачей, решение которой будет способствовать разработке новых композиционных материалов с

различными свойствами. Расширение свойств полимерных пористых материалов, в зависимости от формирования их структуры, позволит увеличить и разнообразить возможности применения данных материалов.

1.1.1 Классификация материалов с точки зрения структуры-свойства

Существует взаимосвязь между структурой материала и его свойствами. В зависимости от способа получения и организации структуры получаемого материала, его физико-химические свойства и термодинамическая стабильность будут отличаться. Это позволяет получать широкий спектр материалов, подходящих для конкретных применений.

В настоящее время метод вакуумной сублимационной сушки является завершающей стадией получения различного рода пористых и дисперсных материалов [19–22]:

- структурно-ориентированных пористых материалов;
- эмульсий;
- суспензий;
- вспененных материалов.

Структурно-ориентированные пористые материалы представляют собой системы, на основе различных природных и синтетических полимеров или их комбинаций, в которых поры имеют однонаправленный характер или формируют определенную иерархическую структуру [23]. Ориентация пор в пространстве закладывается на стадии предварительной заморозки материалов. Контролируя скорость замерзания растворителя можно ориентировать рост кристаллов в определенном направлении, данный процесс называется направленным замораживанием или криоструктурированием [17]. Проведение процесса заморозки при относительно высоких градиентах температуры способствуют непрерывному росту кристаллов растворителя, образуя взаимосвязанные или дендритные пористые структуры, при этом кристаллы растут от более низкой температуры к более высокой. С другой стороны, когда теплоперенос относительно низок, он отрицательно влияет на диффузию молекул растворителя,

и поэтому наблюдаются низкие скорости роста кристаллов. В последнем случае поры чаще имеют овальную структуру. Путем контроля направленного замораживания и температурного градиента, можно достичь выровненных каналов в структуре материала [24]. Необходимо отметить, что при отсутствии градиента температуры направленный (анизотропный) рост не наблюдается и получается однородная (изотропная) микроструктура (рисунок 1.1).

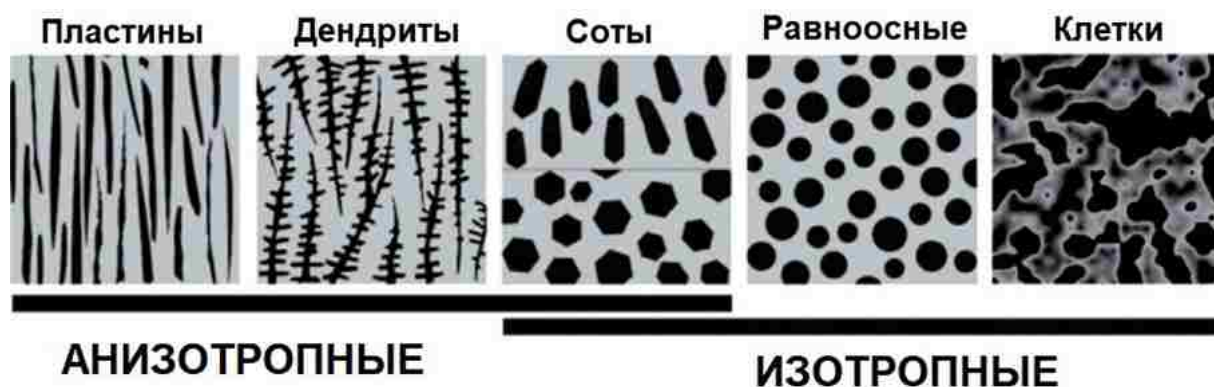


Рисунок 1.1 – Типы анизотропных и изотропных микроструктур, которые можно получить путем заморозки и последующей сублимационной сушки

Изотропные микроструктуры представляют собой гомогенные, ячеистые материалы со взаимосвязанными порами [25]. Данный тип материалов часто получают путем сублимационной сушки, в условиях неконтролируемой предварительной заморозки. Изотропная микроструктура получается в условиях, при которых допускается минимальный температурный градиент при заморозке по всему объему образца [24].

Помимо скорости заморозки на морфологию, микроархитектуру, физические и механические свойства матричных структур также влияют: природа и концентрация растворенного вещества, природа растворителя и условия pH. В работе [26] проведены исследования влияния молекулярной массы поливинилового спирта и скорости заморозки на морфологию и структуру пор. Показано, что направленное замерзание оказывает большое влияние на морфологию пор и соответственно микроархитектуру образца. Увеличение молекулярной массы поливинилового спирта и скорости заморозки приводило к образованию более мелких пор (рисунок 1.2).

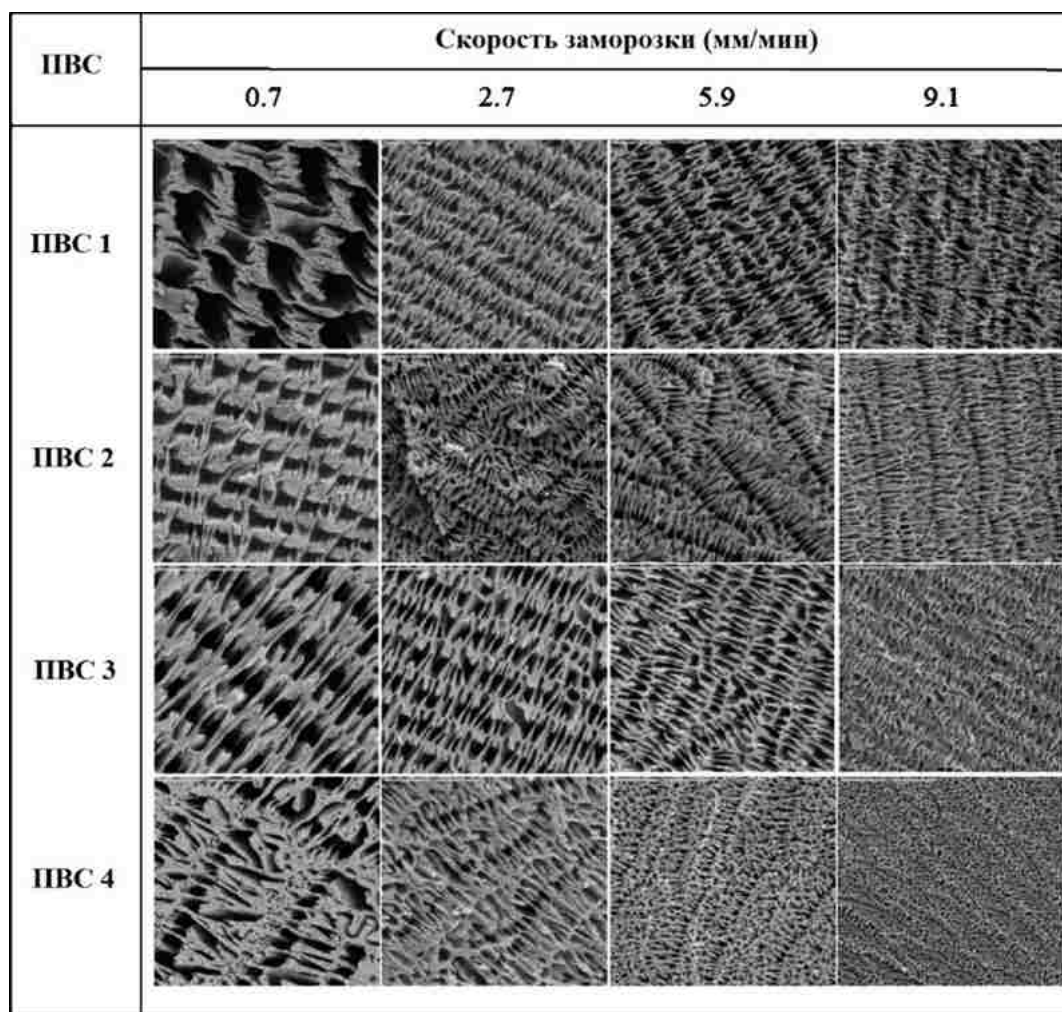


Рисунок 1.2 – Микрофотографии поперечного сечения монолитов поливинилового спирта (ПВС) с различной молекулярной массой: ПВС 1 (13000 – 23000), ПВС 2 (72000), ПВС 3 (89000 – 98000), ПВС 4 (132000), путем обработки при различной скорости замораживания

В литературе известны следующие способы управления ростом и морфологией кристаллов льда [27–30]: замораживание жидким азотом, влияние магнитным и электрическим полем, расширением под высоким давлением, а также ультразвуковая обработка. Замораживание жидким азотом, за счет низкой температуры (77.15 К) приводит к быстрому образованию зародышей льда и росту мелких кристаллов [31,32]. Применение магнитного и электрического поля в процессе замораживания приводит к увеличению скорости роста и среднего диаметра кристаллов льда. Процесс кристаллизации под высоким давлением (400 и 600 МПа) рассматривался в работах [28,33], в которых исследовалось влияние высокого давления на микроструктуру образцов. В обеих работах

отмечается, что применение высокого давления в процессе кристаллизации уменьшает период фазового перехода, улучшает микроструктуру и качество материалов. Довольно часто для контролируемой кристаллизации применяют ультразвуковую обработку. В работах [34,35] отмечено, что выходная мощность ультразвука влияла на степень переохлаждения раствора, необходимой для начала зародышеобразования. Высокая выходная мощность ультразвуковой обработки способствовала эффективному снижению степени переохлаждения и образованию кристаллов льда определенного размера.

Последующее удаление ориентированных кристаллов льда, путем сублимационной сушки приводит к формированию определенной пористой структуры [36]. По сравнению с изотропными пористыми материалами со случайно ориентированной пористой и микроархитектурой материалы с хорошо упорядоченной морфологией пор и выровненной микроархитектурой обладают значительно улучшенными физико-химическими и механическими свойствами. Материалы с выровненной микроархитектурой обладают высокой пористостью, большой площадью удельной поверхности и улучшенным анизотропным механическим поведением. Что позволяет использовать данный тип материалов в качестве матриц или каркасов в области регенеративной медицины и тканевой инженерии [37–40].

В последнее время широкое распространение в области фармацевтики и биомедицины получили дисперсные системы. Все дисперсии представляют собой двухфазные системы, состоящие из дисперсной и непрерывной фаз, которые могут быть твердыми, жидкими или газообразными [41]. К дисперсным системам относятся: эмульсии, суспензии и вспененные материалы.

Эмульсии – это двухфазные системы, представляющие собой дисперсии типа жидкость-жидкость, при этом одна из жидкостей, не растворимая в другой, представляет непрерывную фазу, а вторая дисперсную фазу [42]. Эмульсии широко применяются в фармацевтической и косметической промышленности за счет способности инкапсулировать и доставлять биологически активные компоненты, такие как витамины, противомикробные препараты, лекарства и

антиоксиданты [43]. Применение эмульсий в качестве лекарственных форм обеспечивает целевую доставку активных веществ и их пролонгированное высвобождение. В зависимости от размера капель дисперсной фазы эмульсии разделяют на: микроэмульсии (>5 и <50 нм), наноэмульсии (>20 и <100 нм) и макроэмульсии ($>0,1$ и <5 мкм) [44]. По расположению фаз друг в друге эмульсии разделяют на: прямые, обратные, множественные и смешанные (рисунок 1.3).

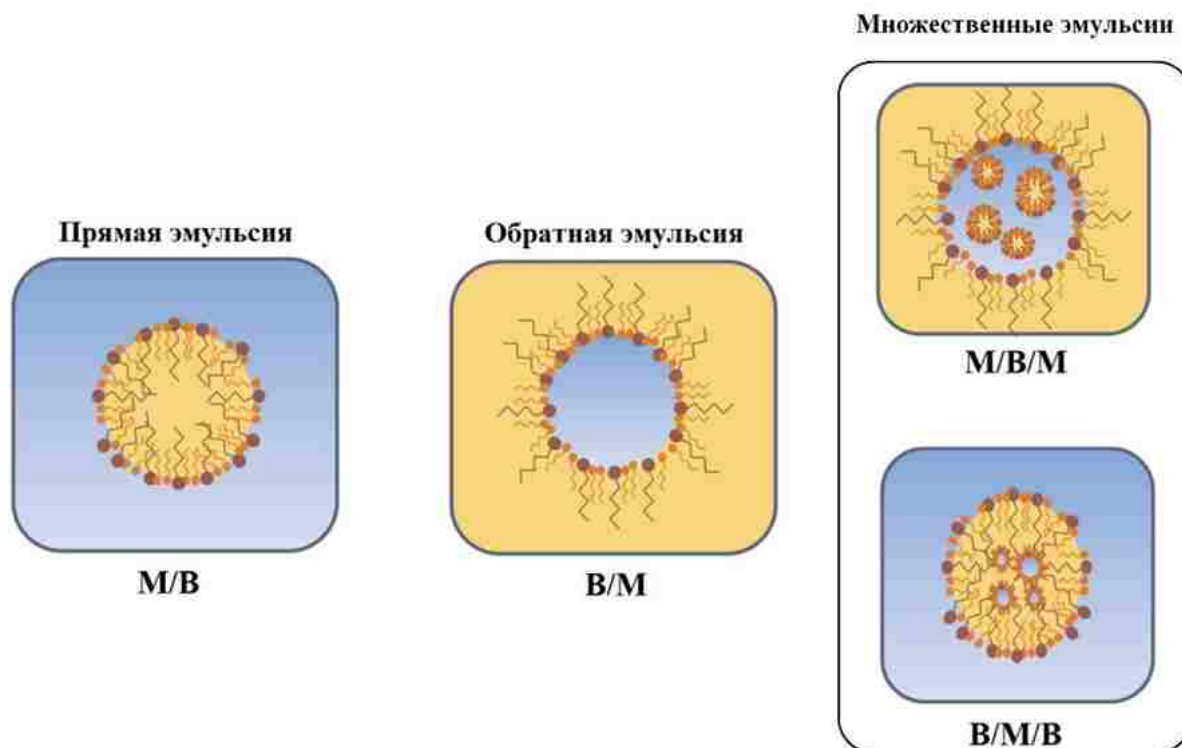


Рисунок 1.3 – Типы эмульсионных систем по расположению фаз

Прямые эмульсии представляют тип коллоидной дисперсии, состоящей из мелких капель масла, диспергированных в непрерывной водной фазе (M/V) [45]. В то время как обратные эмульсии состоят из водной фазы, диспергированной в масляной фазе (V/M). Множественные эмульсии, включающие воду в масле в воде (V/M/V) и масло в воде в масле (M/V/M), представляют собой сложные эмульсии, содержащие другие эмульсии внутри своих капель [46]. Множественные эмульсии являются подходящими системами для микроинкапсуляции в пищевой и фармацевтической промышленности из-за способности контролировать высвобождение второстепенных веществ, таких как красители, минералы, витамины и антиоксидантные соединения. Смешанные

эмульсии – это системы, состоящие из двух различных дисперсных капель, которые не смешиваются в сплошной среде.

Эмульсии термодинамически нестабильны и поэтому со временем имеют тенденцию разрушаться из-за различных физико-химических механизмов, включая гравитационное разделение, флокуляцию, коалесценцию, созревание по Оствальду и фазовое разделение [47]. По этой причине в составы эмульсий включают стабилизаторы для улучшения их долгосрочной стабильности, такие как эмульгаторы, модификаторы текстуры и ингибиторы созревания [48].

Стабилизаторы обычно представляют собой амфифильные молекулы, которые имеют как гидрофильные, так и гидрофобные группы на одной молекуле, такие как низкомолекулярные поверхностно-активные вещества, фосфолипиды, белки, полисахариды и другие поверхностно-активные полимеры [49,50]. Для стабилизации также могут использоваться и другие вещества, такие как твердые частицы (так называемые эмульсии Пикеринга). В таблице 1.1 представлены наиболее часто использующиеся стабилизаторы.

Таблица 1.1 – Применяемые стабилизаторы эмульсионных систем

№	Наименование эмульгатора	Концентрация и применение	Источник
1	Карбоксиметилцеллюлоза	0.25 – 1.0%	[51]
2	Лаурилсульфат натрия	Анионный эмульгатор образует самоэмульгирующиеся основы с жирными спиртами 0.5 – 2.5%	[52]
3	Каррагинан	0.1 – 0.5%	[53,54]
4	Метилцеллюлоза	1.0 – 5.0%	[55]
5	Полоксамер	Обычно 0.3%	[56]
6	Стеариновая кислота	Используется в качестве эмульгатора в препаратах для местного применения	[57]
7	Гидроксипропилцеллюлоза	В качестве эмульгатора в гелях и мазях для местного применения	[58]
8	Холестерин	0.3–5.0% масс./масс. для местных фармацевтических препаратов	[59]
9	Бентонит	1.0%	[60]

Помимо применения эмульгаторов для стабилизации эмульсий применяют технологию вакуумной сублимационной сушки, поскольку в сухом состоянии реакции флокуляции, коалесценции и фазового разделения замедляются [43]. Большинство эмульгированных систем, используемых в фармацевтической промышленности, лиофилизируют из водного раствора, поскольку вода является основным растворителем, используемым для производства фармацевтических препаратов. Однако некоторые системы могут содержать органические растворители, в этом случае необходимы более низкие температуры замораживания [61]. Использование органического растворителя в эмульгированных лиофилизированных системах может иметь некоторые преимущества. К ним относятся повышенное смачивание лекарственного средства, растворимость лекарственного средства и химическая стабильность.

Первым этапом процесса сублимационной сушки является замораживание. Изменение физических свойств, вызванное образованием кристаллов льда, приводит к агрегации капель в эмульгированных системах и изменению рН из-за кристаллизации буферных солей, что делает этот этап наиболее важным для целостности конечного продукта [62]. Скорость замораживания является параметром, который следует контролировать, поскольку разные скорости приводят к образованию разных типов кристаллов льда, как было отмечено выше. Быстрое замораживание приводит к образованию мелких и многочисленных кристаллов льда, тогда как медленное замораживание приводит к образованию более крупных и менее многочисленных кристаллов [63]. Площадь поверхности этих кристаллов будет влиять на дальнейшие этапы лиофилизации.

В процессе заморозки вода переходит в твердое агрегатное состояние – лед, отделяясь от других компонентов эмульсии. После этого высококонцентрированные капли могут начать необратимо агрегировать и сливаться, что приводит к дестабилизации эмульсии. Для предотвращения дестабилизации и повреждения эмульсии к системе добавляют соответствующие криопротекторы. Криопротекторы – это соединения, используемые для предотвращения повреждений, возникающих в липидных бислоях на стадиях

замораживания и последующей сублимационной сушки [64]. При низкой скорости замораживания криопротектор может мигрировать в концентрированную жидкую фазу и предотвращать агрегацию капель. Этот механизм не может реализоваться при быстром замораживании, когда криопротекторы не успевают полностью диффундировать, что приводит к плохому редиспергированию. Однако добавление подходящего количества криопротектора при высокой скорости замораживания позволяет решить данную проблему [65,66].

Удаление воды на этапах сублимационной сушки вызывает фазовый переход полностью гидратированного фосфолипида из жидкой фазы в гелевую. Расстояние между головными группами фосфолипидов уменьшается, что приводит к увеличению температуры фазового перехода из-за более сильных Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий. Однако при регидратации происходит еще один фазовый переход фосфолипидов из геля в жидкую фазу, приводящий к временной перестройке фосфолипидов, что может вызвать агрегацию [61]. Это является одной из первостепенных причин утечки лекарственных веществ из структуры эмульсий (рисунок 1.4).

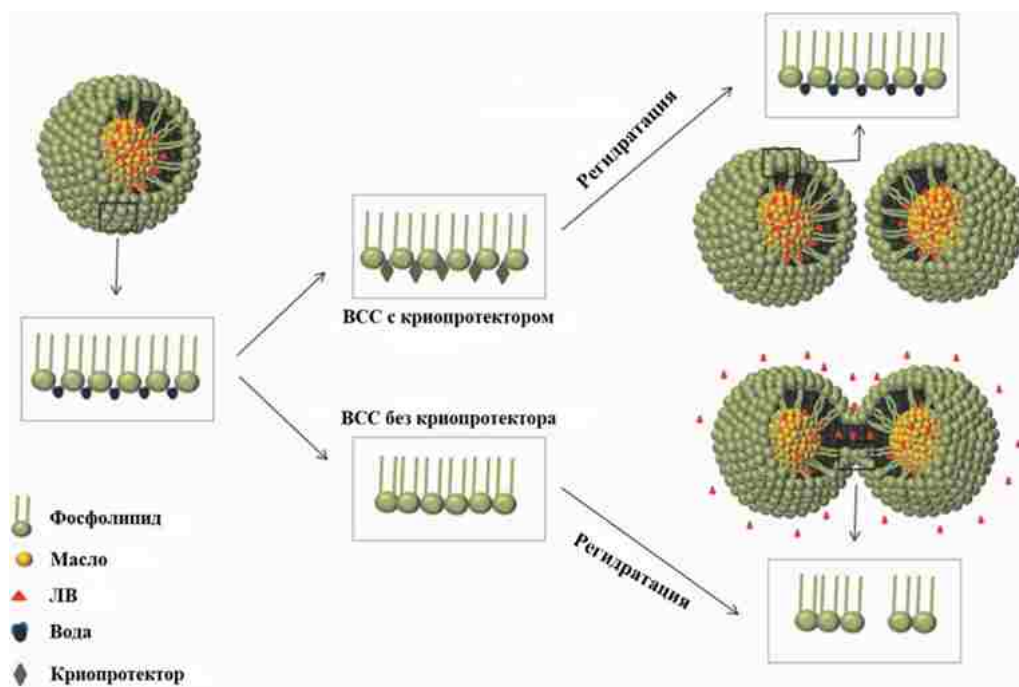


Рисунок 1.4 – Влияние вакуумной сублимационной сушки (ВСС) с и без криопротектора на перегруппировку фосфолипидов, размер капель и утечку лекарственного вещества (ЛВ)

Добавление криопротектора приводит к уменьшению взаимодействия между углеводородными цепями, путем увеличения расстояния между ними, за счет его встраивания между липидами [67]. Следовательно, силы притяжения Ван-дер-Ваальса уменьшаются, что снижает температуру фазового перехода. Кроме того, в процессе сушки водородная связь воды с фосфолипидом заменяется водородной связью криопротекторов, что уменьшает фазовый переход, позволяя избежать перегруппировки фосфолипидов и связанной с этим потери лекарственного вещества [68].

По механизму действия криопротекторы делят на проникающие и непроникающие [69]. Первый тип криопротекторов проникает в кристаллическую решетку и вызывают дегидратацию, в то время как второй тип криопротекторов не проникает в кристаллы, а покрывает кристаллическую решетку. Различные типы криопротекторов перечислены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Применяемые криопротекторы в технологии сублимационной сушки эмульсионных систем

Проникающие криопротекторы			Источник
Сахара	Концентрация, %	Глюкоза, трегалоза, сахароза, мальтоза, ксилит, раффиноза, эритрит, инозитол	[70,71]
	25 – 50		
Полиолы	Концентрация, %	Глицерин, этиленгликоль, диэтиленгликоль, пропиленглицерин, 1,2-пропандиол	[72]
	25 – 50		
ПЭГ	Концентрация, %	ПЭГ 200, ПЭГ 400, ПЭГ 600	[73]
	25 – 50		
Непроникающие криопротекторы			
ПЭГ	Концентрация, %	ПЭГ 3350, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000	[73]
	25 – 50		
Масла	Концентрация, %	Парафиновое масло, оливковое масло, масло канолы, перфторполиэфирное масло	[74]
	–		
Соли	Концентрация, %	Ацетат лития, формиат лития, ацетат магния, хлорид натрия, сульфат аммония	[75]
	50 – 90		
Спирты	Концентрация, %	Метанол, этанол, изопропанол	[76]
	–		

В последние годы широкое распространение получили дисперсные системы в виде эмульсионных гелей [77]. Эмульсионный гель представляет гелевую матрицу, наполненную эмульсией, в которой по меньшей мере одна фаза (либо непрерывная фаза, либо дисперсная фаза) эмульсии образует трехмерную сетчатую структуру, приводящую к образованию геля [78,79]. Эмульсионные гели обладают устойчивостью к химическим реакциям (например, гидролизу и окислению), физическим процессам (обращению фаз и/или разделению), а также устойчивостью к изменениям окружающей среды, таким как pH, температура и ионная сила, по сравнению с традиционными эмульсиями, которые со временем разрушаются за счет гравитационного разделения и агрегации капель [80]. Микроскопическое изображение и внешний вид эмульсионных гелей представлен на рисунке 1.5.

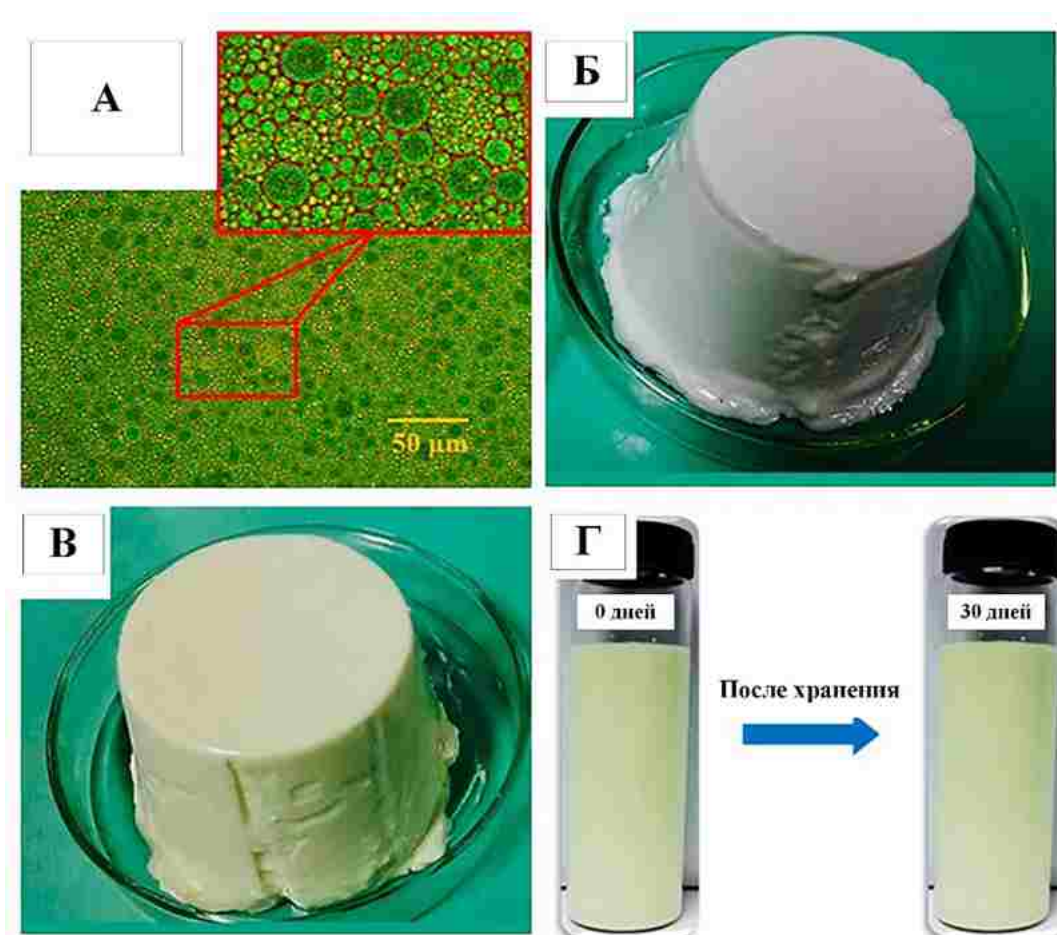


Рисунок 1.5 – Микроскопическое изображение и внешний вид эмульсионных гелей: капли эмульсии (А); пустой эмульсионный гель (Б); эмульсионный гель, содержащий биоактивные вещества (В); стабильность эмульсионного геля в течении 30 дней (Г)

Эмульсионные гели эффективно используются для инкапсулирования, защиты, целевого и пролонгированного высвобождения функциональных ингредиентов и нутрицевтиков [81]. Широко используются и эмульсионные гели на основе биополимеров (например, полисахаридов и белков), полученные различными способами гелеобразования. В сочетании с широким спектром функциональных возможностей, эмульсионные гели обладают способностью образовывать сложные микроструктуры, такие как однофазные, двухфазные, гомогенные и гетерогенные, что делает их разнообразными биоматериалами и эффективными средствами для доставки лекарственных веществ [82].

К следующему типу дисперсных систем относятся суспензии, в которых твердые частицы диспергированы в непрерывной жидкой фазе [83]. Суспензии могут быть как водными, так и неводными. Суспензионные дисперсные системы разделяют на грубодисперсные с размером частиц более 100 нм, и мелкодисперсные, также называемые коллоидными суспензиями, с размером частиц от 1 до 100 нм [84,85]. Примерами коллоидных дисперсий являются взвеси микроорганизмов, изолированные клетки в культурах, лекарственные формы в виде нано- или микрочастиц.

В последние годы в медицине и фармацевтике в качестве систем доставки лекарственных веществ широко применяются липосомальные системы. Липосомы представлены в виде разбавленных коллоидных суспензий [86]. Их использование в области фармацевтики во многом связано с хорошей биосовместимостью и способностью инкапсулировать как гидрофильные, так и гидрофобные лекарственные средства в водном ядре и в бислое соответственно. Лекарственные вещества, инкапсулированные в липосомы, защищены от ранней инактивации и деградации. Однако также, как и эмульсии, коллоидные дисперсии в виде липосом проявляют физическую и химическую нестабильность при длительном хранении, приводящей к окислению фосфолипидов, агрегации липосом и повышенной проницаемости бислоя. Одним из способов стабилизации липосомальных систем является сублимационная сушка, применяющаяся для получения липосом в виде сухого порошка с низким содержанием остаточной

влаги [87]. Однако использование технологии сублимационной сушки может привести к физическим изменениям состава, связанным с увеличением размера липосом в результате слияния фосфолипидных мембран, которое может произойти на стадиях замораживания, сушки или регидратации. Поэтому часто требуется добавление криопротекторов в состав липосомальных систем. Наиболее часто используются молекулы сахара [88], поскольку они химически инертны и могут создавать стекловидную матрицу, способную предотвращать агрегацию частиц (рисунок 1.6).

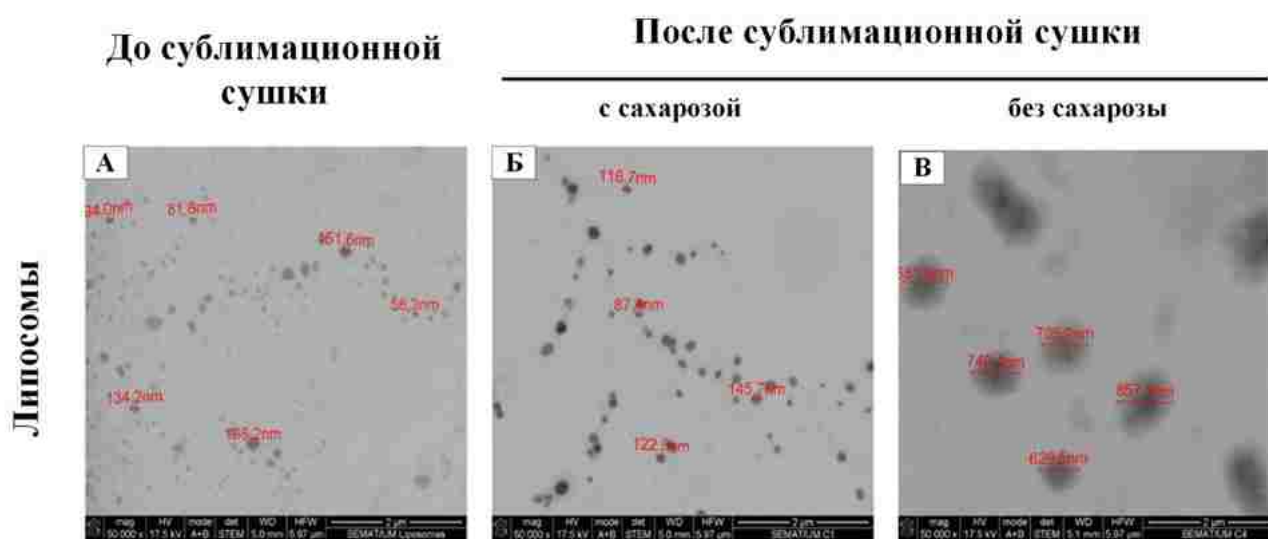


Рисунок 1.6 – Морфологический профиль липосом: липосомальная система до лиофилизации (А), после лиофилизации с сахарозой (массовое соотношение 8:1) (Б), после лиофилизации без сахарозы (В)

Морфологический профиль показывает, что лиофилизированные липосомы, содержащие сахарозу, более стабильны, сохраняют сферическую форму и не увеличиваются в размере (рисунок 1.6 Б). Данная структура липосом способствует сохранению и контролируемому высвобождению включенных лекарственных веществ, поскольку обеспечивается минимальный контакт с водной средой, что способствует наиболее длинному пути диффузии активного вещества [89,90]. Значительные изменения в структуре и размере были отмечены при регидратации лиофилизированных липосом, полученных без защитного действия сахарозы (рисунок 1.6 В). Липосомы представляют слитые или

агрегированные везикулы цилиндрической формы, при этом диаметр липосом намного больше.

Основной особенностью сублимационной сушки как метода получения сухих порошкообразных коллоидных систем является то, что полученные частицы имеют высокую пористость. Пористость и плотность получаемых частиц регулируются содержанием твердого вещества в исходной коллоидной суспензии, тогда как распределение частиц по размерам зависит от вязкости и содержания твердого вещества в исходной коллоидной суспензии. На сегодняшний день суспензии широко используются при разработке составов ингаляторных лекарственных препаратов, необходимых для лечения широкого спектра социально значимых заболеваний [91–93].

К следующему типу дисперсных систем относятся вспененные материалы или гидрогелевые пены [83]. Данный тип материалов относится к классу макропористых материалов, в которых дисперсной фазой является газ, а сплошной фазой – гидрогель [22]. Однако, для раскрытия особых характеристик гидрогелевых пен, необходимо представить определенные различия между макропористыми гидрогелями и гидрогелевыми пенами. Макропористые гидрогели – это широкое определение пористых материалов с размером пор более 50 нм, в которых газ диспергирован в матрице гидрогеля. Гидрогелевые пены представляют собой подгруппу макропористых гидрогелей с узким распределением пор по размерам и пористостью более 64% [94]. Однако, помимо пористости специфика гидрогелевых пен определяется их структурой. Размеры пор обычно находятся в диапазоне от 150 до 300 мкм [95], что намного больше чем у макропористых гидрогелей, а форма пор определяется эффектами поверхностного натяжения в жидком состоянии. При этом отношение между диаметром пор и толщиной стенки должно быть достаточно большим, чтобы отнести материал к гидрогелевым пенам.

На рисунке 1.7 представлены микрофотографии вспененного желатина, отображающие внешний вид материалов в набухшем и сухом состояниях [96].

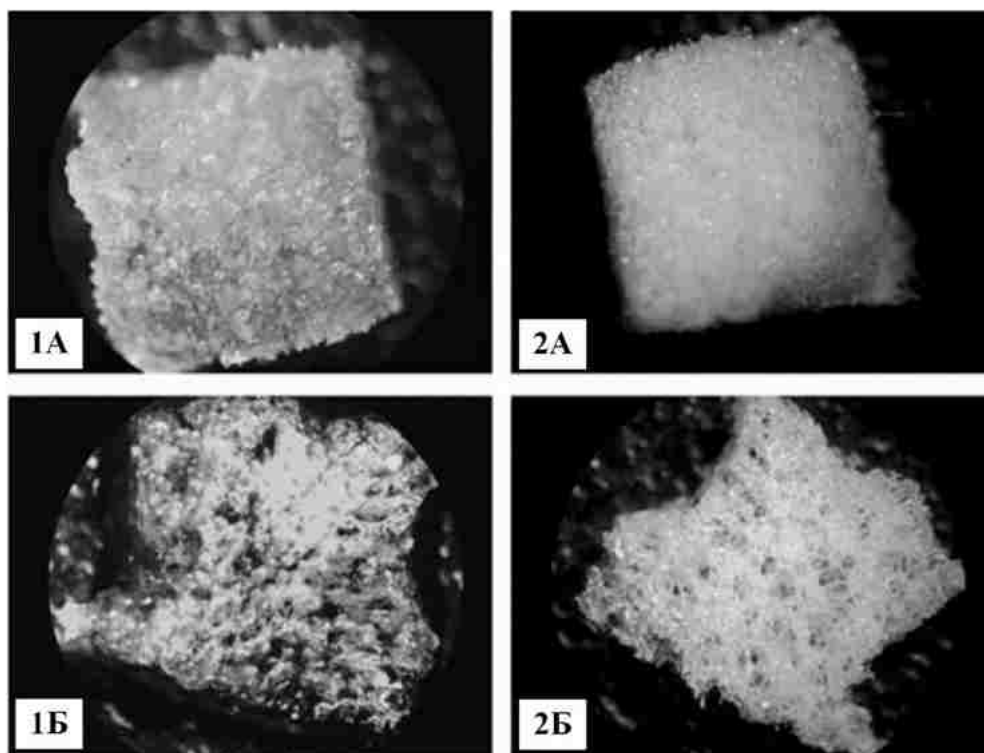


Рисунок 1.7 – Световые микрофотографии гелей желатиновой пены: в набухшем (1) и в сухом состоянии (2); объемы пор 85% (А) и 90% (Б)

Гидрогелевые пены имеют большое значение во многих областях биомедицины, тканевой инженерии и применяются в качестве каркасов для культивирования клеток, различного рода перевязочных материалов, а также для инкапсуляции лекарственных веществ [97]. Широкое применение гидрогелевых пен во многом связано с их развитой пористой структурой, большим отношением поверхности к объему, низкой плотностью и регулируемыми механическими свойствами [98]. Для получения раствора консистенции пены необходимо сформировать двухфазную систему жидкость-газ с применением соответствующего поверхностно-активного вещества. При этом преимуществом использования гидрогелей по сравнению с другими полимерами является их эластичная, гибкая структура, высокая биосовместимость, простота включения терапевтических молекул в их сеть, и способность сочетать свойства различных полимеров [99].

Каждое конкретное применение гидрогелевой пены накладывает определенные ограничения на пористую структуру. Основными

микроструктурными и архитектурными параметрами, которые необходимо контролировать, являются распределение пор по размерам, пористость и связность соседних пор [100,101]. Более того, каждое применение требует определенного выбора полимерного материала, из которого состоит гидрогель. Частыми критериями для этого выбора являются потребность в биосовместимости и/или биоразлагаемости полимеров, их антибактериальная и/или противогрибковая активность, низкая токсичность, сильная абсорбирующая способность [102]. Следовательно, необходимо точно управлять как свойствами самого гидрогеля, так и структурой пены для создания эффективных гидрогелевых пен с желаемыми свойствами и функциональностью.

1.1.2 Характеристики материалов в области тканевой инженерии

На сегодняшний день решения существующих задач в области тканевой инженерии направлены на замену или облегчение восстановления поврежденных тканей или органов путем применения комбинации биополимерных матриц, клеток и биоактивных молекул (факторы роста, антибиотики, витамины и т.д.) [103,104]. Каждый день в мире выполняются тысячи клинических процедур по замене или восстановлению тканей в организме человека, которые были повреждены в результате болезни или травмы [104]. В настоящее время в медицинской практике поврежденные ткани замещаются донорскими трансплантатами, однако данный подход имеет ряд недостатков, связанных с нехваткой доноров, донорских участков или тканей, отторжением трансплантатов, возможностью возникновения негативных иммунных реакций в организме [105]. По сравнению с заменой поврежденных тканей трансплантатами от доноров, в регенеративной медицине и тканевой инженерии существует подход восстановления пораженных тканей путем разработки биосовместимых матриц, способствующих адгезии и пролиферации клеток и тканей в объеме трехмерной структуры [106]. Большинство материалов, перечисленных в разделе 1.1.1 как пористых, так и дисперсных, подходят для применения в качестве биосовместимых матриц. Данные матрицы используются для

доставки клеток, лекарств и генов в организм, при этом клетки предварительно засевают в полимерный каркас, способный поддерживать формирование трехмерной ткани [107]. В таблице 1.3 приведены основные свойства, которыми должны обладать полимерные матрицы для успешного применения в области регенеративной медицины и тканевой инженерии.

Таблица 1.3 – Описание основных свойств полимерных матриц, используемых в тканевой инженерии [36,103–107]

Свойства матриц	Определение
Биосовместимость	Способность матрицы выполнять заданные функции в организме пациента, не вызывая иммунного ответа или побочных воспалительных реакций.
Биодеградируемость	Продукты деградации полимерного матрикса не должны быть токсичными и должны легко выводиться из места имплантации, для предотвращения дополнительного хирургического вмешательства по удалению каркасов; скорость деградации должна соотноситься со скоростью регенерации ткани.
Механическая прочность	Механические свойства каркаса должны быть достаточными для защиты клеток от механических повреждений и для выживания в физиологических условиях.
Структура	Матрикс должен иметь воспроизводимую макроскопическую структуру с высоким отношением поверхности к объему, подходящим для адгезии клеток.
Пористость	Матрикс должен обладать открытой и взаимосвязанной сетью пор с высокой степенью пористости (> 90%). Такая пористая структура матрикса будет способствовать росту клеток и их васкуляризации, а также транспорту метаболитов.
Адгезия и пролиферация	Матрикс должен способствовать адгезии и пролиферации клеток, облегчая межклеточный контакт и миграцию клеток.

Функция полимерных матриц заключается в направлении роста клеток как засеянных внутрь пористой структуры матрикса, так и мигрирующих из окружающих тканей. Большинство клеток млекопитающих не могут развиваться без наличия субстрата, необходимого для их закрепления [108]. Следовательно, матрицы должны обладать высокими адгезивными свойствами, способствующими прикреплению, пролиферации, дифференцировке и миграции клеток. Кроме того, матрицы должны обладать достаточной проницаемостью и развитой пористой структурой для обеспечения транспорта питательных веществ, в том числе кислорода, необходимых для роста и развития клеток, а также способствовать выведению метаболитов из своей структуры [109]. Биодegradация матриц должна протекать с контролируемой скоростью, совпадающей со скоростью естественной регенерации тканей и вызывать минимальную иммунную реакцию *in vivo*.

1.1.3 Классификация полимеров и методы формирования гидрогелей

С точки зрения происхождения полимеров их разделяют на синтетические полимеры, например, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полимолочная кислота или природные полимеры [110,111]. Природные полимеры бывают животного происхождения, например, коллаген, фибрин, хитозан, гиалуроновая кислота, шелк или растительного происхождения: альгинат, пектин, каррагинан [112–114].

Сочетание свойств полимеров различного происхождения способствует разработке новых гибридных и композиционных материалов. Например, альгинат натрия, обладающий высокой сорбционной емкостью, способен образовывать полиэлектролитные комплексы с хитозаном, обладающим в свою очередь бактерицидными свойствами, связанными с наличием в молекуле хитозана большого количества свободных аминогрупп [115]. Способность хитозана к образованию большого количества водородных связей позволяет связывать органические водорастворимые вещества, в том числе бактериальные токсины [116,117]. Сочетание свойств альгината натрия и хитозана в одном материале

позволило разработать гемостатические средства в виде губок, а также каркасы для инженерии нервной ткани. В свою очередь сочетание свойств коллагена и хитозана, а также желатина и хитозана способствовало разработке каркасов для регенерации кожи и матриц для культивирования клеток *in vitro* соответственно [40,118]. При разработке новых материалов широко используются комбинации из полимеров синтетического и природного происхождения. Комбинация из полилактида и хитозана привела к разработке каркасов для инженерии костной ткани [110]. А добавление поливинилового спирта к другим природным полимерам приводит к формированию композиционных материалов с повышенными механическими свойствами.

Перечисленные полимеры широко используются при производстве матриц медицинского назначения и различного рода композиционных материалов для культивирования клеток и регенеративной медицины, а также для создания систем доставки лекарственных средств.

В настоящее время используется несколько подходов для формирования химически и физически сшитых полимерных гидрогелей. Процесс химической сшивки полимеров приводит к необратимому образованию ковалентных связей двумя способами: 1 – сшивание в процессе полимеризации мономеров (конденсационная полимеризация, свободнорадикальная полимеризация); 2 – сшивание уже существующих полимерных цепей [119]. Процесс физической сшивки протекает с обратимым взаимодействием между полимерными цепями. К данным взаимодействиям относятся: ионные и гидрофобные взаимодействия, кристаллизация, образование водородных связей [120]. Процесс физической сшивки можно контролировать с помощью широкого спектра параметров, включая изменение pH, ионную силу или колебания температуры, например, криогенная обработка [121]. Ионная сшивка достигается путем агрегации или соединения противоположно заряженных полимеров. Сшивка амфифильных или привитых полимеров, содержащих гидрофобные блоки, может происходить за счет гидрофобных взаимодействий при снижении общей растворимости молекул за счет внешних раздражителей таких как температура, pH или ионная сила.

Взаимодействия водородных связей рассматриваются как физические поперечные связи, но часто сопровождаются образованием других типов взаимодействий, например, пептидных и сложноэфирных связей [122].

1.2 Процесс вакуумной сублимационной сушки

Вакуумная сублимационная сушка – это технологический процесс высушивания предварительно замороженного материала путем сублимации растворителя, которым чаще всего является вода [123,124]. В процессе сублимации происходит фазовый переход первого рода «лед-пар», который протекает при определенных параметрах температуры и давления (ниже 611 Па и 273.15 К) [125]. Такие условия процесса позволяют сохранить форму и размеры высушиваемых объектов, предотвратить денатурацию белков, сохранить биологическую активность веществ, а также способствуют образованию макропористой структуры материала.

Процесс сублимационной сушки можно разделить на три основных этапа – рисунок 1.8: 1 – предварительное замораживание [126], 2 – первый период сушки (сублимация льда) [127], 3 – второй период сушки (десорбция незамороженной влаги) [128].

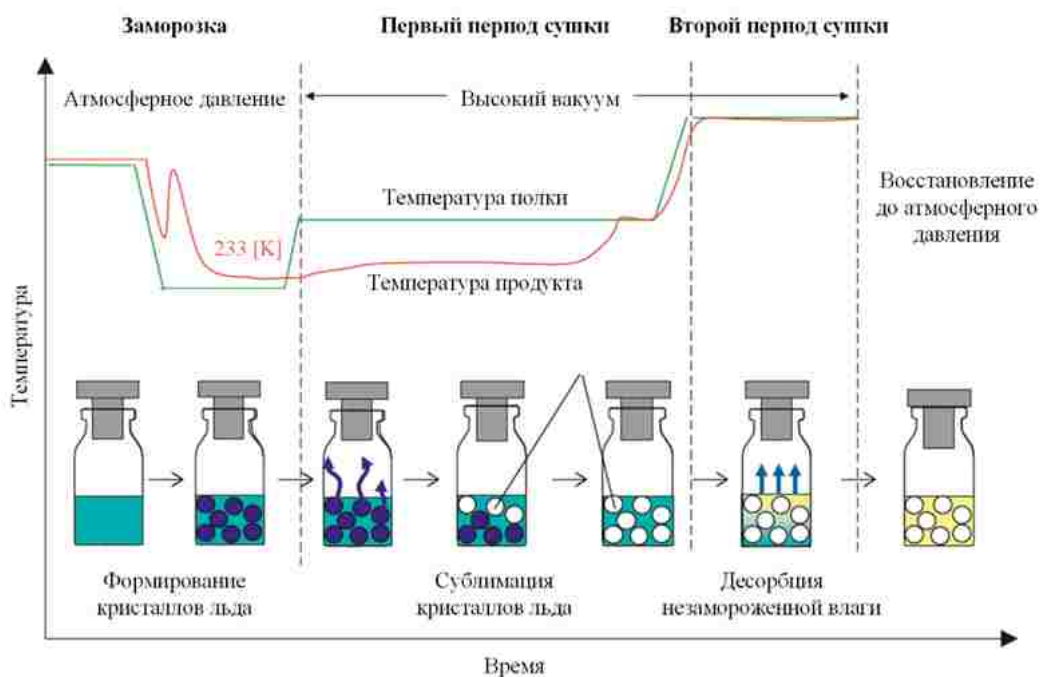


Рисунок 1.8 – Стадии вакуумной сублимационной сушки

В таблице 1.4 приведены основные критические характеристики материала, параметры процесса, а также атрибуты качества получаемого продукта, на которые необходимо обращать внимание при организации работы цикла вакуумной сублимационной сушки.

Таблица 1.4 – Критические характеристики материала и параметры процесса сушки [129–131]

Критические характеристики материала	Критические параметры процесса	Критические атрибуты качества конечного продукта
Температура стеклования	Температура заморозки	Содержание связанных веществ
Эвтектическая температура	Скорость заморозки	
Температура разрушения		
Температура продукта	Температура, давление и время первого периода сушки	Содержание влаги
Паропроницаемость высушенного слоя или его сопротивление	Температура, давление и время второго периода сушки	Время восстановления

Первым этапом при организации процесса вакуумной сублимационной сушки является предварительная подготовка материалов, включающая перевод имеющейся влаги в кристаллическое состояние для создания условий, способствующих фазовому переходу из твердого агрегатного состояния в газообразное на стадии сушки [130].

Кристаллизация при замораживании материалов – это теплофизическое явление, протекающее с фазовым переходом первого рода, при котором вещество переходит из жидкого состояния в твердое [132]. Процесс кристаллизации начинается при достижении некоторого предельного состояния, например, переохлаждения жидкости, при этом возникает множество мелких зародышей – центров кристаллизации [133]. На скорость образования центров кристаллизации и их количество в значительной мере влияет степень переохлаждения раствора [134]. Переохлажденное состояние раствора является неустойчивым, а сам раствор имеет температуру ниже температуры

кристаллизации при нормальном давлении.

Процесс замораживания делится на три основные стадии: охлаждение раствора от начальной температуры до температуры переохлаждения, зародышеобразование, рост кристаллов льда [135]. Теоретическая кривая кинетики заморозки приведена на рисунке 1.9.

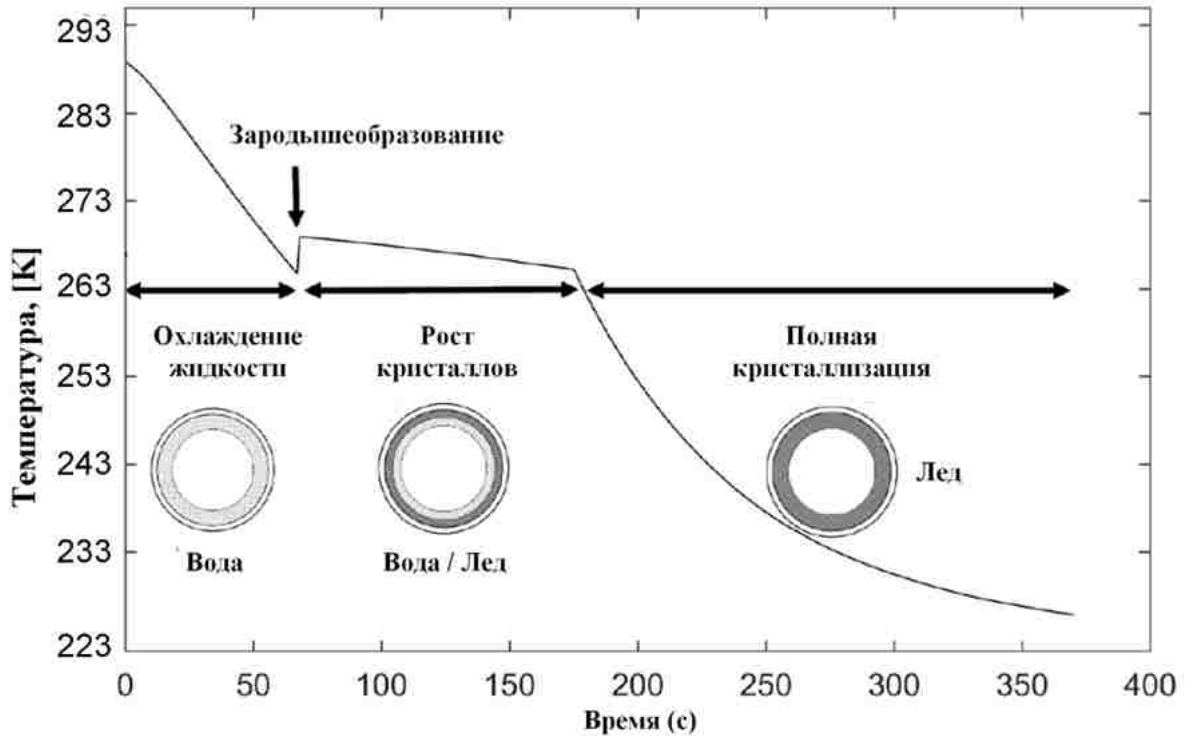


Рисунок 1.9 – Теоретическая кривая кинетики заморозки растворов

На стадии охлаждения раствор может оставаться в жидком состоянии даже при достижении температуры лежащей много ниже температуры кристаллизации. На второй стадии, при достижении переохлаждения раствора в нем начинают образовываться новые зародыши кристаллов, т.е. движущая сила зародышеобразования определяется степенью переохлаждения [136]. При этом зародышеобразование может быть, как первичным, т.е. зарождение кристалла в растворе без ранее существовавших кристаллов, так и вторичным в присутствии в растворе кристаллов той же природы, что и кристаллизующееся вещество. После того как зародыши образовались на следующей стадии происходит рост кристаллов, пока раствор остается пересыщенным. Стадии зародышеобразования и роста кристаллов могут протекать одновременно. Температура переохлаждения,

является важным параметром, от которого зависит количество и размер образующихся кристаллов льда, а также скорость заморозки [137]. При кристаллизации выделяется теплота и температура переохлажденной жидкости начинает повышаться до криоскопической температуры – температуры начала кристаллизации чистого растворителя. Некоторое время температура остается постоянной (период фазового перехода), до тех пор, пока все вещество не закристаллизуется. После чего температура вновь начинает падать до тех пор, пока рост кристаллов становится невозможным.

На рисунке 1.10 схематически представлено различие между процессами заморозания жидкости с высокой и низкой степенью переохлаждения.

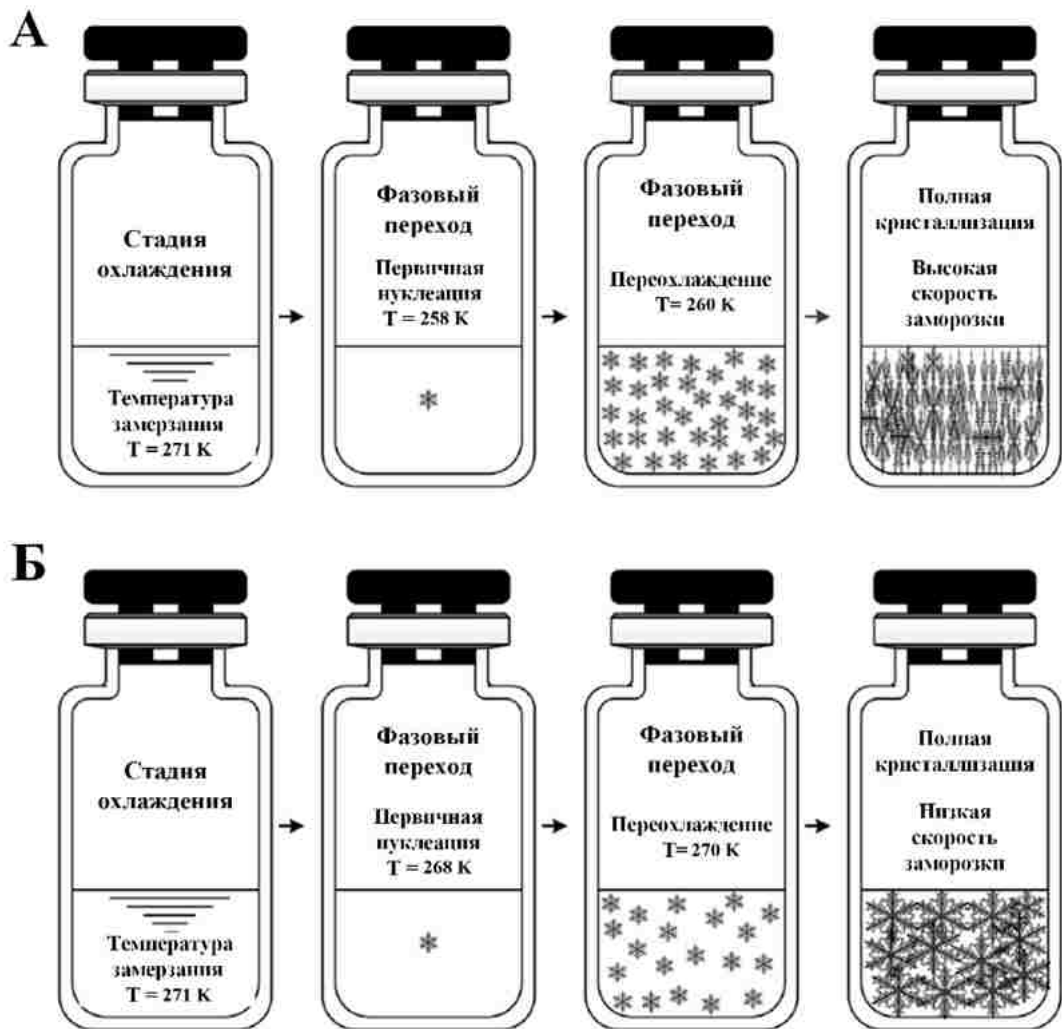


Рисунок 1.10 – Влияние степени переохлаждения на размер, количество и морфологию кристаллов льда: замораживание раствора с высокой степенью переохлаждения (А); замораживание раствора с низкой степенью переохлаждения (Б)

Если раствор имеет низкую степень переохлаждения, т.е. разница между равновесной температурой замерзания и температурой зародышеобразования является невысокой, то только небольшое количество теплоты кристаллизации может быть поглощено переохлажденной жидкостью. Это приводит к мгновенному замерзанию лишь небольшого объема жидкости и, следовательно, к образованию всего нескольких кристаллов льда. При данных условиях скорость роста кристаллов льда будет невысокой. Однако, более высокая степень переохлаждения приводит к образованию большого количества кристаллов льда с большей скоростью.

На этапе предварительной заморозки формируется будущая структура конечного продукта, которая зависит от размеров образующихся кристаллов льда. Необходимо отметить, что размер кристаллов льда влияет на кинетику сублимационной сушки, что в итоге сказывается на стоимости технологии. Так, например, при медленном замораживании образуются кристаллы льда большого размера, которые легко поддаются возгонке на этапе сублимации, однако данные кристаллы могут повредить клеточную стенку, что приведет к снижению качества продукта. При быстрой заморозке образующиеся кристаллы льда имеют небольшие размеры и не приводят к снижению качества конечного продукта, но при этом кинетика последующей сублимационной сушки снижается, а стоимость технологической операции возрастает [138].

Основным этапом процесса вакуумной сублимационной сушки является первый период сушки [124,127,128]. На данном этапе замороженный растворитель сублимируется в условиях низких температур и высокого вакуума в рабочей камере. В первом периоде сушки влага удаляется с поверхностных слоев материала, постоянное сопротивление тепло- и массопереносу сосредоточено на поверхности, поэтому этап характеризуется постоянной скоростью сушки. Движущей силой сублимации является разница парциального давления водяного пара над поверхностью материала и над поверхностью змеевика конденсатора. Процесс сублимации является эндотермическим, поэтому в процессе сушки необходимо поводить тепло для стимулирования возгонки кристаллов льда.

Тепло к образцу можно подводить тремя различными способами: 1 – теплопроводностью, 2 – излучением, 3 – конвекцией. Подводимое тепло должно быть достаточно высоким, чтобы способствовать сублимации льда, однако температура образца должна оставаться ниже температуры стеклования, чтобы предотвратить разрушение высушенного слоя материала. В процессе сушки важно поддерживать давление в камере ниже давления насыщенного пара льда в течении всего процесса, чтобы стимулировать сублимацию [139]. Более низкое давление увеличивает разницу давлений пара между поверхностью льда и конденсором, но значительно снижает поток тепла за счет конвекции, что замедляет сублимацию.

После удаления замороженной влаги наступает второй период сушки, направленный на удаление связанной или незамороженной влаги все еще присутствующей в материале [128]. Количество незамерзшей воды может быть значительным от 20 до 30%. Второй период характеризуется падением скорости сушки. Это связано с образованием пористого слоя, создающего сопротивление и снижающего скорость отвода водяных паров из структуры материала. В отличие от первого периода сушки, второй период сушки протекает при положительных температурах, поскольку лед был удален в первом периоде риск таяния или разрушения материала минимален [140]. Однако, повышение температуры нагревательных элементов необходимо выполнять с медленными линейными изменениями (≤ 1 К/мин), чтобы избежать разрушения материала. Как правило, остаточное содержание влаги в конечном продукте после завершения второго периода сушки должно составлять 0.5–3%, однако данный показатель может быть индивидуальным для разных материалов. На скорость второго периода сушки в значительной степени влияет давление в рабочей камере. При организации процесса в установке с высоким вакуумом (5 Па) скорость десорбции воды во втором периоде сушки увеличивается. При этом организация процесса с более низким вакуумом, несмотря на улучшенную теплопередачу, приводит к снижению скорости десорбции.

Технология вакуумной сублимационной сушки, несмотря на ряд

преимуществ, является дорогостоящей из-за низкой производительности, т.к. процесс протекает в условиях вакуума (от 5 до 100 Па) при пониженных температурах (от 223.15 до 173.15 К). Поэтому поиск новых способов интенсификации, а также проектирование новых установок и организация процесса являются перспективными направлениями развития данной технологии.

1.3 Установки для проведения процесса вакуумной сублимационной сушки

В настоящее время процесс вакуумной сублимационной сушки проводится в специальных установках различного масштаба. Типовыми элементами вакуумной сублимационной установки являются: рабочая камера (сублиматор) с нагревательными полками служащими для размещения высушиваемого материала, датчики температуры и давления, система охлаждения, включающая конденсатор водяных паров (десублиматор), компрессор и трубки холодильного контура, вакуумный насос, регулирующие вентили и дроссельный клапан [141].

Основные конструкционные отличия установок для проведения процесса вакуумной сублимационной сушки заключаются в расположении конденсатора по отношению к рабочей камере, способе подвода тепла к высушиваемому материалу, а также объеме рабочего пространства (лабораторный, пилотный и промышленный масштабы).

По типу расположения конденсатора установки бывают:

- с горизонтальным расположением конденсатора;
- с нижним расположением конденсатора;
- с двухуровневым расположением конденсатора.

Пример принципиальной схемы установки с горизонтальным расположением конденсатора приведен на рисунке 1.11. Данное оборудование состоит из вакуумной сублимационной камеры, в которой образцы помещаются на охлаждающие/нагревательные полки для выполнения этапов предварительной заморозки, непосредственно в объеме сублимационной установки, и последующей сушки [142].

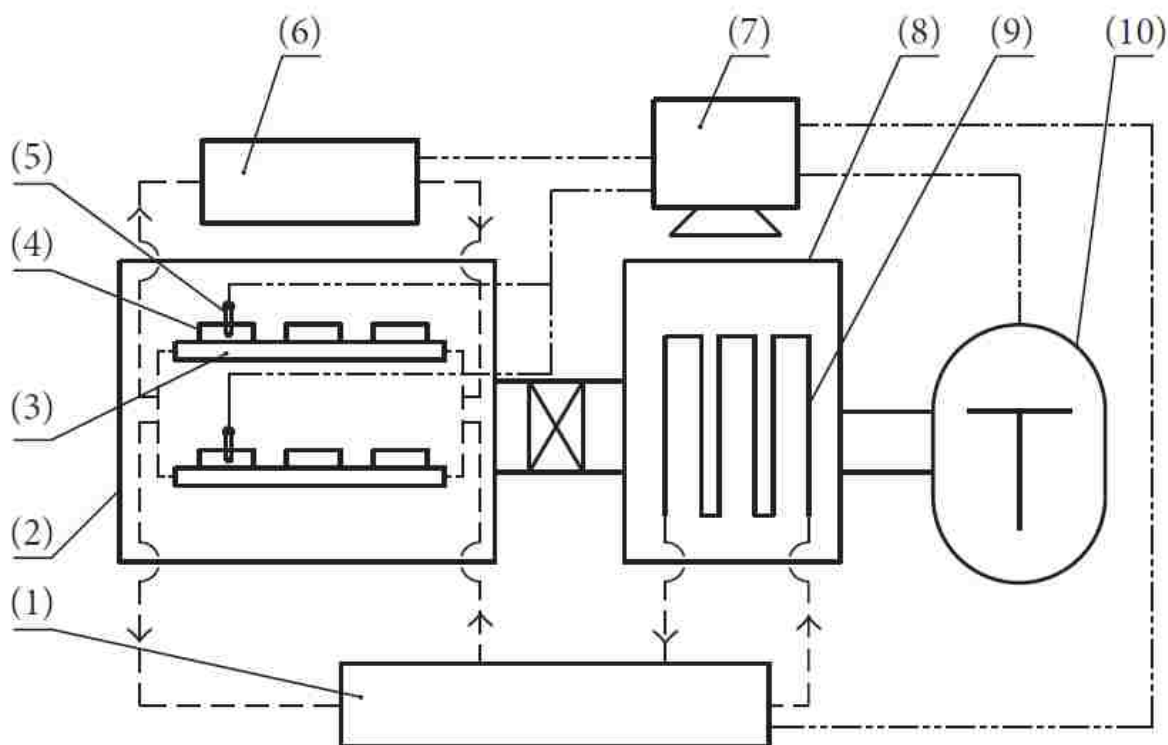


Рисунок 1.11 – Принципиальная схема устройства вакуумной сублимационной установки с горизонтальным расположением конденсатора: 1 – холодильная машина; 2 – камера сублимационной сушки; 3 – полки охлаждения/нагрева; 4 – высушиваемые образцы; 5 – датчики температуры; 6 – нагревательная машина; 7 – система управления; 8 – холодная ловушка; 9 – змеевик конденсатора; 10 – вакуумный насос

В процессе предварительной заморозки или этапа сушки температура охлаждающих/нагревательных полок регулируется холодильной или нагревательной машинами. Температура образцов контролируется датчиками температуры – термопарами. Холодильная машина также обеспечивает поддержание низкой температуры на определенном уровне в конденсаторе водяных паров. Состояние разряжения в рабочей камере установки поддерживается за счет работы вакуумного насоса.

В работе [143] представлена принципиальная схема лабораторной вакуумной сублимационной установки с нижним расположением конденсатора – рисунок 1.12. Установка представляет собой цилиндрическую сушильную камеру из нержавеющей стали. Габариты установки составляют: длина – 0.4 м; диаметр – 0.4 м.

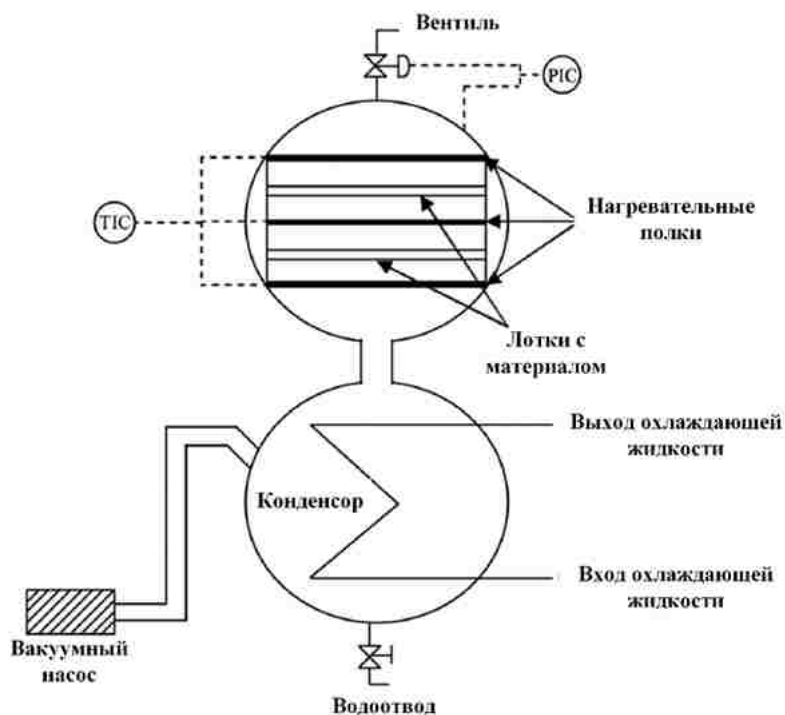


Рисунок 1.12 – Принципиальная схема устройства вакуумной сублимационной установки с нижним расположением конденсатора: TIC – датчик температуры показывающий, регулирующий; PIC – датчик давления показывающий, регулирующий

В установке (рисунок 1.12) предусмотрены 3 нагревательные полки с общей площадью поверхности нагрева 0.25 м^2 , конденсатор с площадью поверхности 0.25 м^2 и максимальной емкостью до 1.8 кг льда за цикл сушки. Предельная температура конденсатора составляет 238.15 К. Вакуумирование рабочей камеры осуществляется за счет работы вакуумного насоса (Precise Vacuum Systems Ltd., Индия) с производительностью по воздуху равной $16 \text{ м}^3/\text{ч}$. Для измерения давления в рабочей камере используются вакуумметры Пирани, при этом регулирование давления осуществляется за счет работы электромагнитного клапана. Для измерения температуры образцов в установке используются термопары PT-100, а температура нагревательных полок регулируется при помощи встроенного контроллера.

Чаще всего в промышленных масштабах используются установки с горизонтальным расположением конденсатора, в то время как в лабораторных и пилотных установках конденсатор находится внутри корпуса установки в нижнем положении по отношению к рабочей камере.

В зависимости от используемого способа подвода тепла к высушиваемому образцу в конструкционном плане вакуумные сублимационные установки также могут отличаться между собой. Передача тепла к образцу в процессе сублимационной сушки может производиться двумя принципиально отличающимися по механизму теплопередачи способами: 1 – путем теплопроводности, 2 – путем излучения.

Передача тепла по механизму теплопроводности осуществляется путем контакта образца с нагревательной полкой, температурный режим работы которой регулируется контроллером. Пример установок с нагревательными полками приведен на рисунках 1.11 и 1.12.

Передача тепла за счет излучения может осуществляться за счет работы источников микроволнового или инфракрасного нагрева. В работе [144] представлена установка с двумя рабочими камерами, в одной из которых образец прогревается за счет работы источника микроволн (рисунок 1.13).

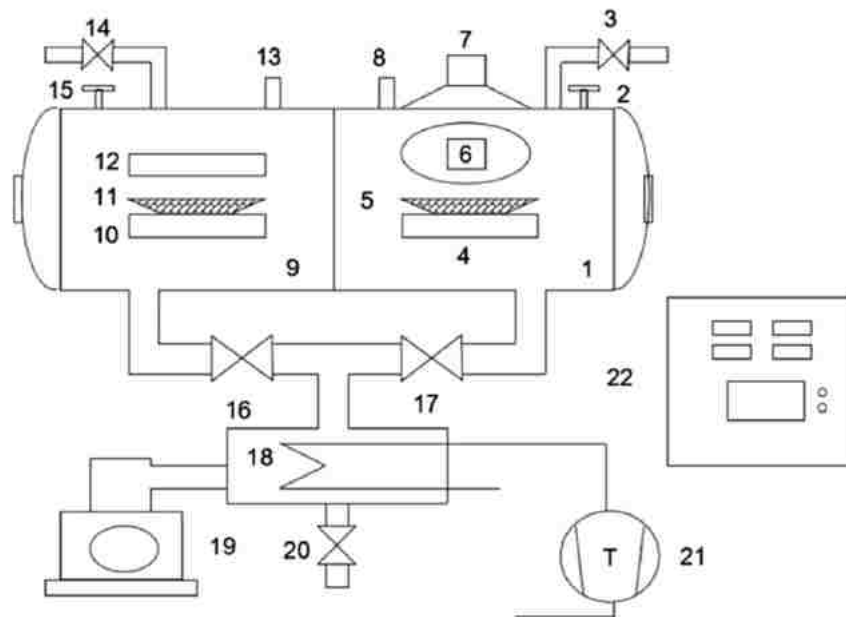


Рисунок 1.13 – Принципиальная схема устройства вакуумной сублимационной установки с микроволновым нагревом: 1 – рабочая камера с микроволновым нагревом; 2, 15 – датчик температуры; 3, 14 – вакуумный предохранительный клапан; 4 – опорная пластина для образца; 5, 11 – образец; 6, 7 – источник микроволн; 8, 13 – датчик давления; 9 – камера сублимационной сушки; 10, 12 – нагревательные полки; 16, 17 – вакуумный клапан; 18 – конденсатор; 19 – вакуумный насос; 20 – дренажный клапан; 21 – холодильный компрессор; 22 – система управления

Авторы работы [144] проводили сравнение потребления энергии при классической сублимационной сушке и сублимационной сушке с микроволновым нагревом (рисунок 1.13). Результаты исследования показали, что при мощности нагревательной полки равной 400 Вт для реализации процесса сублимационной сушки энергопотребление составило $35.73 \cdot 10^6$ Дж (9.92 кВт·ч), при затрачиваемом времени на сушку 10 часов. При установленном потоке мощности источника микроволнового нагрева равном 1 Вт/г энергопотребление составило $26.76 \cdot 10^6$ Дж (6.57 кВт·ч), а общее время сушки заняло 6 часов. Таким образом, применение источников микроволнового нагрева вместо нагревательных полок позволило сэкономить 33.8% энергопотребления и 40% времени сушки.

Авторы [145] предложили конструкцию вакуумной сублимационной установки с импульсным инфракрасным нагревом (рисунок 1.14). Длина волны инфракрасного излучателя составляет 3 мкм, время истечения 0.3 секунды, а временной интервал – 20 минут.

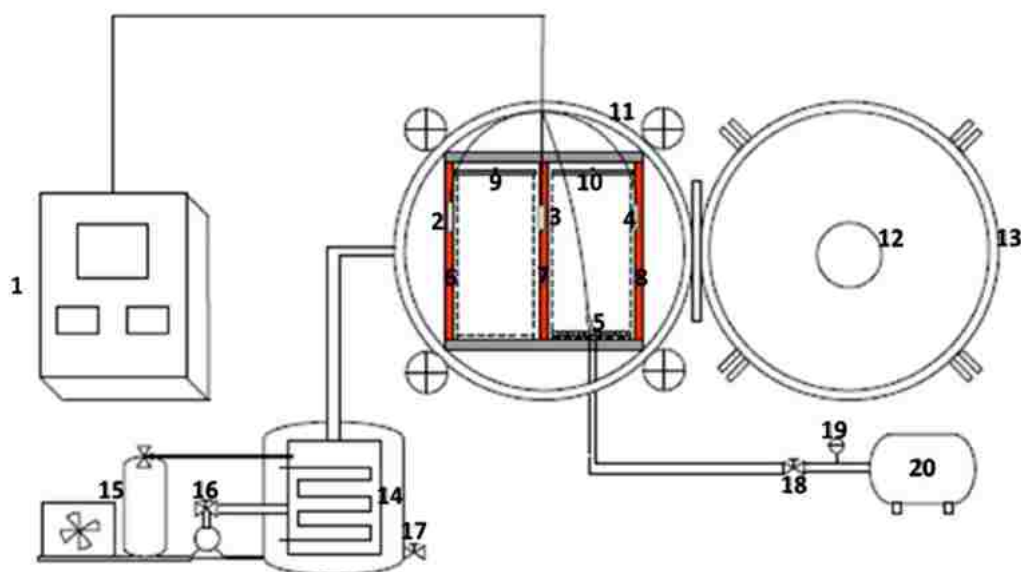


Рисунок 1.14 – Принципиальная схема устройства вакуумной сублимационной установки с инфракрасным нагревом и двухуровневым конденсатором: 1 – панель управления; 2, 3, 4 – датчик температуры для определения нагрева инфракрасных ламп; 5 – датчик для определения температуры образца; 6, 7, 8 – система инфракрасных трубок; 9, 10 – поддон для образца; 11 – сушильная камера; 12 – смотровое окно; 13 – дверь сушильной камеры; 14 – конденсатор; 15 – холодильник и система вентиляции; 16 – вакуумный насос; 17 – клапан; 18 – клапан регулировки расхода газа; 19 – индикатор давления газа; 20 – источник газа

В данной установке (рисунок 1.14) температура конденсатора водяных паров составляет 231.15 К, а давление в рабочей камере поддерживается на уровне 100 Па. Источники инфракрасного нагрева располагаются вертикально по обеим сторонам внутренних стенок и в центре сушильной камеры.

1.4 Способы интенсификации вакуумной сублимационной сушки

По оценке всемирной исследовательской и консалтинговой организации Precedence Research [146], размер мирового рынка биополимеров оценивался в 13.7 млрд. долларов в 2021 году и, как ожидается, достигнет около 35.25 млрд. долларов к 2030 году, при этом среднегодовые темпы роста рынка в период с 2022 по 2030 год составят 11.07% (рисунок 1.15).



Рисунок 1.15 – Оценка мирового рынка потребления биополимеров с 2021 по 2030 годы

Основными сферами потребления биополимеров являются медицина и смежные области науки. В данных сферах деятельности существует потребность в промышленном производстве биodeградируемых, композиционных и дисперсных полимерных материалов. Как было отмечено в разделе 1.1 данные материалы получают путем вакуумной сублимационной сушки. Однако, ограниченная скорость тепло- и массопереноса, ввиду протекания сублимационной сушки в условиях пониженных температур, обычно приводит к длительному времени сушки и низкой производительности процесса в целом [124]. Продолжительность

сублимационной сушки может составлять 24 часа и более. Кроме того, процесс является энерго- и ресурсозатратным, а использование дополнительного оборудования, необходимого для осуществления процесса вакуумной сублимационной сушки, такого как: вакуумный насос, компрессорные установки и холодильная техника, ведет к удорожанию технологии и конечного продукта, поэтому интенсификация данного процесса является актуальной задачей на сегодняшний день.

Интенсификация процессов, в том числе процессов сушки, – это набор инновационных принципов, применяемых при проектировании оборудования и организации процессов, которые вносят значительные преимущества с точки зрения повышения эффективности процессов, снижения капитальных и операционных затрат, повышения качества продукции [147,148].

Основными путями интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки являются новые энергоэффективные способы подвода тепла к высушиваемым образцам, включающие: инфракрасный нагрев [149], микроволновой нагрев [150], возможность генерации ультразвуковых импульсов в процессе сушки [151], а также их возможные комбинации. Также широко используются методы интенсификации, включающие оптимизацию режимов нагрева полок и циклическое изменение давления в вакуумной камере.

Необходимо отметить, что кроме интенсификации непосредственно стадии сублимационной сушки, в последние десятилетия широко развиваются методы интенсификации стадии предварительной заморозки [137].

1.4.1 Интенсификация стадии предварительной заморозки

Исследование и интенсификация процесса кристаллизации полимеров природного и синтетического происхождения в рамках развития технологии сублимационной сушки являются актуальными направлениями на сегодняшний день. С целью получения более качественных продуктов и снижения стоимости технологии получения полимерных материалов различной структуры на основе данных полимеров.

Морфология кристаллов льда и распределение по размерам, влияющие на конечный вид и качество материала после сублимационной сушки, закладываются на стадии зародышеобразования [152]. Стоит отметить, что зародышеобразование является стохастическим явлением, происходящем в широком диапазоне температур [153]. Для образцов одинакового состава температура зародышеобразования может отличаться, это может привести к различному среднему диаметру образующихся кристаллов льда. Таким образом, на последующей стадии сублимационной сушки образцам в одной партии потребуется разное время для достижения целевого влагосодержания. Что в последствии приводит к неоднородности получаемой партии образцов не только по целевому влагосодержанию, но и по удельной площади поверхности материалов, механической прочности, а также потребительским свойствам. Поэтому еще одной важной задачей является достижение контролируемого зародышеобразования.

Существуют различные способы влияния на размер кристаллов льда, не только интенсифицирующие процесс кристаллизации, но позволяющие контролировать стадию зародышеобразования: влияние магнитным и электрическим полем, расширение под высоким давлением, а также ультразвуковая обработка.

В работе [154] отмечено, что действие магнитного поля позволило повысить растворимость полиамида и увеличить время индукции (период задержки между созданием переохлаждения и появлением первых зародышей кристаллов) зародышеобразования. В следующей работе [27] говорится, что электрическое поле постоянного тока имеет тенденцию вызывать образование кристаллов льда при более низкой степени переохлаждения раствора. Отмечается, что электрическое поле переменного тока увеличивает время индукции зародышеобразования, также, как и действие магнитного поля. Поэтому последние два фактора, влияющие на зародышеобразование, не подходят для интенсификации технологии сублимационной сушки, т.к. увеличивают время этапа предварительной заморозки. А для реализации метода

электрозамораживания с постоянным током необходим контакт электрода или трубки с раствором, что является прямым недостатком, т.к. присутствие посторонних элементов во флаконе или поддоне при замораживании и последующей сублимационной сушке, например, в фармацевтике запрещен. Кроме того, при трансфере технологии от лаборатории к промышленности потребуется контакт электродов со всеми флаконами в партии, что приведет к усложнению технологии и удорожанию конечного продукта.

В работе [155] исследовалось влияние высокого давления (400 МПа) на микроструктуру смеси мороженого. Отмечается, что применение высокого давления в процессе кристаллизации уменьшает период фазового перехода, улучшает микроструктуру и качество продукта. Однако, для осуществления данного метода требуются компрессионные установки, что также ведет к удорожанию технологии, особенно в промышленном масштабе.

Наиболее востребованным методом интенсификации и контролируемого зародышеобразования на сегодняшний день является ультразвуковое воздействие [156–158]. Во-первых, для осуществления ультразвукового замораживания (сонокристаллизации) не требуется контакта посторонних элементов непосредственно с раствором, а передача ультразвукового воздействия осуществляется путем создания акустического давления на стенке емкости, содержащей раствор, за счет колебаний, продуцируемых пьезоэлементом. Для реализации технологии сонокристаллизации требуется подключить пьезоэлемент к ультразвуковому генератору, что намного дешевле компрессионных установок. Во-вторых, отмечается положительное влияние ультразвука на процесс кристаллизации: зарождение кристаллов начинается при низких значениях переохлаждения жидкости; сокращение времени индукции зародышеобразования; узкое распределение кристаллов льда по размерам [159]. В-третьих, при ультразвуковой обработке создаются поверхностные напряжения в капиллярах, в результате чего образуются микроканалы, способствующие более легкому удалению влаги из материала при последующей вакуумной сублимационной сушке.

При ультразвуковой заморозке под действием внешнего давления происходит колебание микропузырьков, наполненных газом – это явление называется акустической кавитацией. В работе [160] при помощи высокоскоростной камеры Phantom Miro M310 (3200 кадр/с) были зафиксированы размеры кавитационных пузырьков, радиусы которых составили от 5 до 31 мкм (рисунок 1.16).

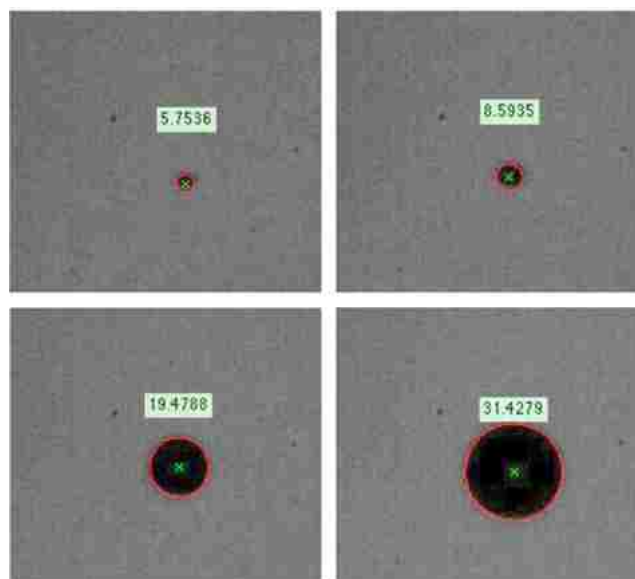


Рисунок 1.16 – Акустические кавитационные пузырьки в квадратной ячейке, значение внутри изображения указывает на радиус пузырька в мкм

В другой работе [161] с использованием высокоскоростной камеры авторы смогли подтвердить наличие кавитационного потока, образующегося вокруг кавитационного пузырька в растворе сахарозы в процессе заморозки (рисунок 1.17 А).

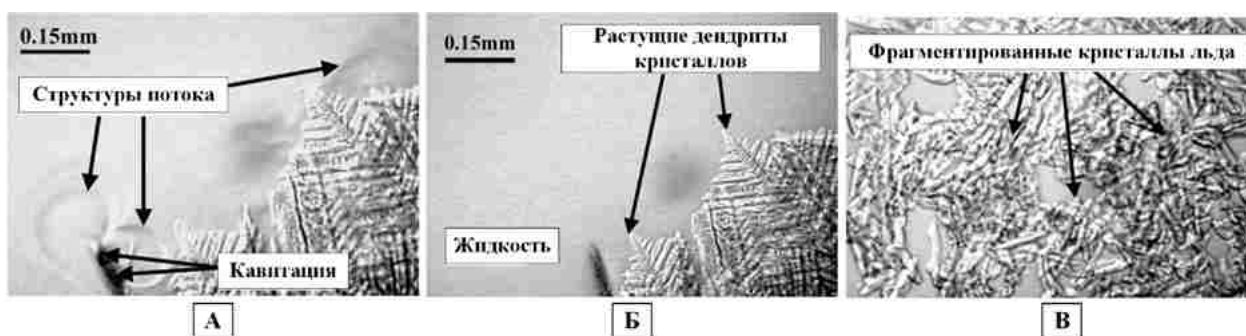


Рисунок 1.17 – Исследование замораживания раствора сахарозы с применением ультразвука: образование кавитационного потока (А); рост дендритных кристаллов льда (Б); фрагментация кристаллов при воздействии ультразвуком (В)

Движение кавитационных пузырьков способно ускорить процесс тепло- и массопереноса. Существует ряд гипотез, описывающих процесс сонокристаллизации [156–159]. Наиболее широко используемой считается теория акустической кавитации Хиклинга [162]. Теория предполагает, что ультразвуковое воздействие приводит к сильному схлопыванию кавитационных пузырьков, тем самым создавая высокое локальное давление за короткий период времени. В результате происходит коллапс, ведущий к высокой степени переохлаждения раствора, после которого сразу наступает стадия зародышеобразования. Однако теория не учитывает время индукции зародышеобразования. Стоит отметить, что эффект сжатия и растяжения, вызванный ультразвуком, приводит к образованию мелких кристаллов льда (первичное зародышеобразование). Однако, затем при распространении ударной волны, ранее образовавшиеся дендритные структуры (рисунок 1.17 Б) могут разрушиться. При этом мелкие и разрушенные кристаллы льда могут выступать в качестве затравки (рисунок 1.17 В), способствуя образованию новых кристаллов (вторичное зародышеобразование). Это приводит к сокращению времени заморозки.

В работе [163] приводится классификация по применению ультразвуковых волн в зависимости от частоты и мощности (рисунок 1.18).

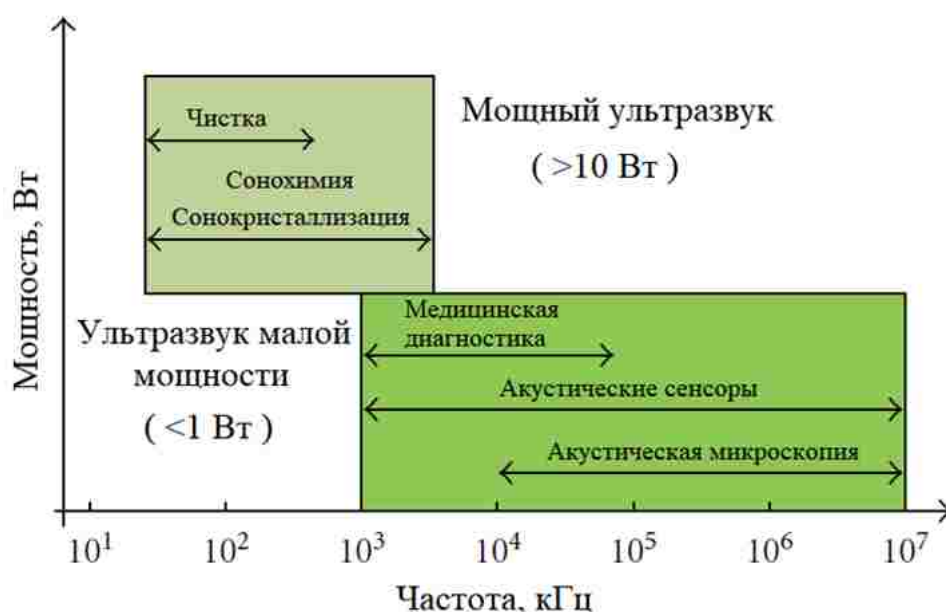


Рисунок 1.18 – Классификация ультразвуковых волн в зависимости от частоты и мощности

В соответствии с данной классификацией ультразвуковые волны в диапазоне от 20 до 100 кГц определяются как «мощный ультразвук». Данные ультразвуковые волны, при высоком уровне мощности (>10 Вт), способны действовать на среду, в которой они распространяются, и модифицировать ее, в следствии возникновения акустической кавитации, ведущей к макроскопическим эффектам. Поэтому мощный ультразвук находит широкое применение в сонохимии, а также используется для интенсификации тепло- и массообменных процессов. Напротив, ультразвук малой мощности (<10 Вт), находящийся в частотном диапазоне выше 1 МГц, в основном используется в медицинской диагностике, и не влияет на среду распространения.

Применение мощного ультразвука на стадии заморозки материалов позволяет воздействовать на форму кристаллов льда и влиять на их направленность, в соответствии с этим могут быть получены материалы анизотропной формы (раздел 1.1.1). Исследование перечисленных аспектов может способствовать развитию как теоретического, так и практического знания о связи между структурой и свойствами получаемых материалов, а также ускорить разработку материалов с различной структурой и направленностью пор и расширить области их применения.

1.4.2 Проведение процесса вакуумной сублимационной сушки с электромагнитным излучением

Электромагнитное излучение состоит из волн электромагнитного поля, которые распространяются в материальной среде и несут импульс и электромагнитную лучистую энергию [164]. Электромагнитные волны представляют собой синхронизированные колебания электрического и магнитного полей. В зависимости от частоты колебаний создаются различные длины волн электромагнитного спектра, который включает: радиоволны, микроволны, инфракрасное излучение, видимый свет, ультрафиолетовое излучение, рентгеновские лучи и гамма лучи (рисунок 1.19).

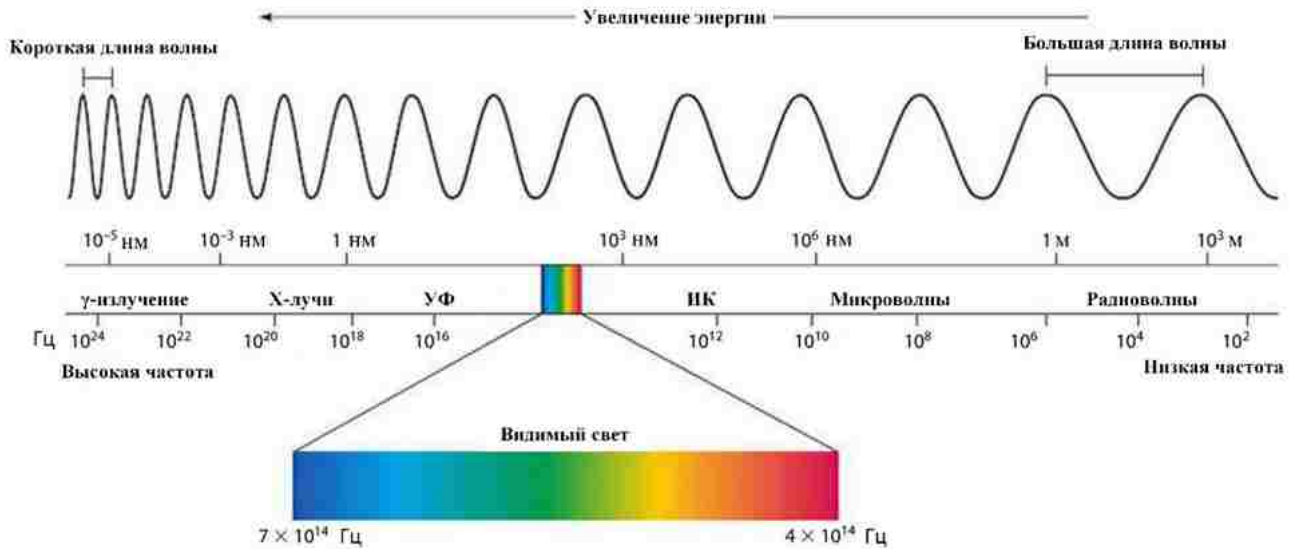


Рисунок 1.19 – Длины волн электромагнитного спектра

Слева от видимого света находятся высокочастотные типы излучения: ультрафиолетовое излучение, рентгеновские и гамма лучи, которые являются ионизирующими. Поскольку отдельные фотоны на высокой частоте обладают достаточной энергией для ионизации молекул или разрыва химических связей. Поэтому высокочастотные виды излучения способны вызывать химические реакции и повреждать живые клетки, неся ущерб для здоровья человека и живых систем. Справа от видимого света находятся типы излучения с меньшей частотой и, следовательно, большей длиной волны, чем видимый свет. К данным типам излучения относятся инфракрасное излучение (тепловые волны, испускаемые тепловыми телами), микроволны и радиоволны. Низкочастотные типы излучения, в том числе и видимый свет, также называют неионизирующим излучением, т.к. его фотоны по отдельности не обладают достаточной энергией для ионизации атомов или молекул, или разрыва химических связей. Воздействие данных типов излучения на химические системы или живые ткани в первую очередь вызвано эффектами нагрева в результате комбинированной передачи энергии многих фотонов. Поэтому низкочастотные виды излучения являются безопасными для здоровья человека. Следовательно, для интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки подходят низкочастотные типы электромагнитного излучения.

Часто для сокращения цикла сублимационной сушки используют метод микроволнового нагрева, основанного на передаче микроволн в диапазоне от 300 МГц до 300 ГГц материалу, при этом электромагнитная энергия преобразуется в тепловую непосредственно в высушиваемом материале, тем самым происходит прогрев всего объема образца [150]. Однако микроволновая обработка в процессе вакуумной сублимационной сушки имеет ряд ограничений, связанных с неравномерным распределением температуры, возникновением высоких пиков мощности микроволн, а также возникновением коронных разрядов (газовый разряд), особенно при давлении, характерном для процесса сублимационной сушки [165,166]. Возникновение подобного рода разрядов, ведет к избыточному потреблению энергии и снижению качества высушиваемых материалов [167]. В следствии чего, применение микроволнового нагрева в вакуумных сублимационных установках, особенно в промышленных масштабах, весьма ограничено.

Еще одним способом интенсификации процесса сублимационной сушки является использование источников инфракрасного нагрева внутри объема рабочей камеры [168–170]. Инфракрасное излучение, также, как и микроволновое относится к электромагнитному излучению, и занимает спектральную область между красным концом видимого света и микроволновым излучением. Длина волны инфракрасного излучения колеблется от 380 до 750 нм [171]. Инфракрасное излучение, также, как и микроволновое, способно проникать внутрь материалов и напрямую передавать тепловую энергию на определенную глубину. Однако, глубина проникновения инфракрасного излучения обычно зависит от поглощающей способности материалов. Экспериментальные исследования показали, что коэффициент поглощения льда существенно меняется в зависимости от длины волны падающего излучения. Соответственно варьированием длины волны инфракрасного излучения можно добиться достижения необходимых температурных профилей в высушиваемом материале, не допуская его перегрева.

1.4.3 Проведение процесса вакуумной сублимационной сушки с ультразвуковым воздействием

Кроме использования источников электромагнитного излучения в технологии вакуумной сублимационной сушки, в настоящее время широко исследуются способы механического воздействия, также ведущие к сокращению времени сушки. Одним из перспективных способов воздействия является применение ультразвуковых импульсов, способствующих активному тепло- и массопереносу [172,173]. Ультразвуковые волны вызывают сжатие-растяжение материала и способствуют образованию микроканалов, повышающих эффективность массопереноса влаги на внешнюю поверхность материала. Механические методы интенсификации влияют на направленность процесса, и при этом не приводят к перегреву высушиваемых образцов, однако могут повлиять на их структуру и внешний вид.

В работе [174] предложена конструкция вакуумной сублимационной установки с контактным ультразвуком (рисунок 1.20).

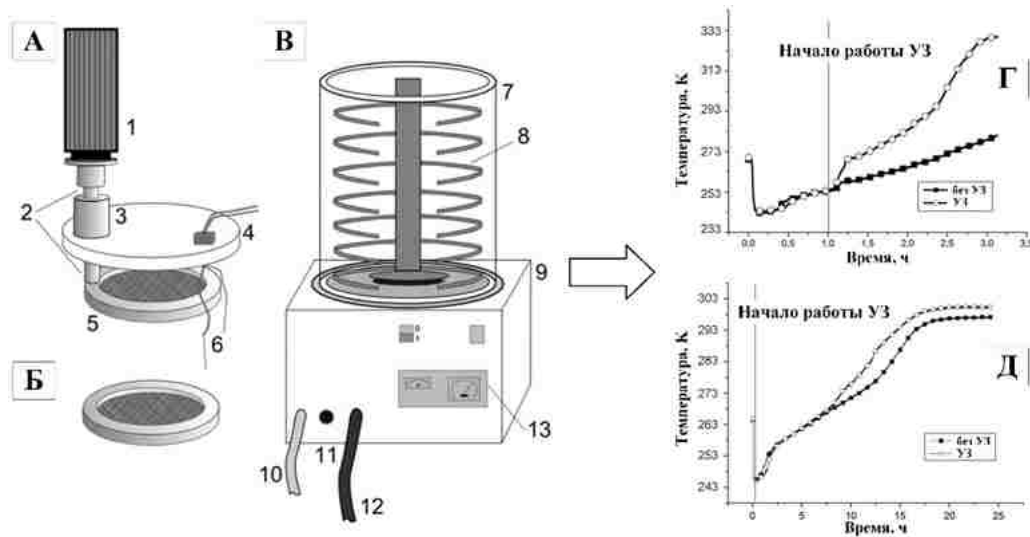


Рисунок 1.20 – Конструкция сублимационной установки с контактным ультразвуком: акриловая крышка с ультразвуковой системой (А); поддон для образцов (Б); сублимационная установка (В), включающая: 1 – ультразвуковой процессор UIP1000, 2 – соноотроды BS2d34, 3 – безвибрационный фланец, 4 – акриловую крышку, 5 – поддон, 6 – термопары, 7 – сушильную камеру, 8 – металлический каркас, 9 – корпус, 10 – патрубок для слива, 11 – регулятор вакуума, 12 – вакуумную трубку, дисплей; вид температурных кривых с постоянной обработкой ультразвуком (Г); с импульсной обработкой ультразвуком (Д)

Механические способы воздействия в процессе сушки в литературе также называют нетермическими, поскольку вызываемые первичные эффекты напрямую не связаны с нагревом образца. Однако, звуковые волны, передаваемые образцу, подвержены затуханию, в следствии возникновения трения между частицами, а также вязкого поглощения, что приводит к частичному преобразованию ультразвуковой (механической) энергии в тепловую. В процессе сублимационной сушки перегрев образца происходит, когда количество энергии, передаваемой образцу, превышает количество энергии, необходимой для совершения фазового перехода. В работе [174] авторы сравнили два режима ультразвуковой обработки в процессе сублимационной сушки: 1 – постоянная обработка ультразвуком (рисунок 1.20 Г); 2 – импульсная ультразвуковая обработка (рисунок 1.20 Д), время импульса составляет 10 секунд, интервал – 90 секунд. Авторы пришли к выводу, что при обоих режимах работы температура образца была выше, чем в образце контроля. Однако, в случае первого режима с постоянной обработкой ультразвуком, механическая энергия активно преобразовывалась в тепловую, что приводило к перегреву и таянию образца. Во втором режиме работы, импульсная обработка ультразвуком позволила интенсифицировать процесс вакуумной сублимационной сушки без потери качества образца. Графики показали, что образцы, обработанные ультразвуком, достигли конечной температуры контрольных образцов (249.05 К) уже через 16.2 часа. При этом затраты на потребление энергии источником ультразвука, по сравнению с первым режимом, были снижены.

В литературных источниках часто приводятся результаты интенсификации процесса сублимационной сушки с применением одного из факторов интенсификации по отдельности: инфракрасное или микроволновое излучение, а также ультразвуковое воздействие. Однако, комбинации сразу нескольких факторов, воздействующих на кинетику сублимационной сушки, рассмотрены в довольно редких работах.

1.5 Математическое моделирование этапов вакуумной сублимационной сушки

Математическое моделирование – это совокупность инструментов и подходов, позволяющих описать, с использованием математического аппарата, поведение реальных физических систем [175]. Методы математического моделирования широко используются в различных областях науки и техники. Адекватное математическое описание реального объекта или системы позволяет исследовать различные физические или физико-химические явления, протекающие в данной системе или влияющие на объект исследования.

В химической технологии, в том числе в области исследования процессов сушки, широко применяются методы математического моделирования [176]. Данные методы позволяют заменить реальный физический объект на математическое описание данного объекта, с целью его исследования. Поэтому использование методов математического моделирования в области исследования и интенсификации вакуумной сублимационной сушки позволяет существенно сократить материальные, энергетические и временные затраты на эксперимент.

Для каждого из этапов вакуумной сублимационной сушки существуют различные математические подходы, однако в общем счете, математическое описание этапов сублимационной сушки строится на описании тепло- и массопереноса [177].

1.5.1 Математическое описание процесса предварительной заморозки

Как было описано в разделе 1.2 этап предварительной заморозки делится на три основные стадии. Для математического описания первой стадии – охлаждения жидкости, в литературных источниках используют уравнение теплопроводности (1.1), приведенное далее в общем виде [178]:

$$\frac{\partial T}{\partial \tau} = \frac{\lambda}{\rho \cdot C_p} \cdot \nabla^2 T + \frac{q_v}{\rho \cdot C_p} \quad (1.1)$$

где T – температура раствора, К; τ – время, с; λ – теплопроводность раствора, Вт/(м·К); ρ – массовая плотность раствора, кг/м³; C_p – удельная теплоемкость

раствора, Дж/(кг·К); ∇^2 – оператор Лапласа; q_v – внутренний источник теплоты, Вт/м.

Оператор Лапласа, приведенный в уравнении (1.1) можно расписать как показано ниже:

$$\nabla^2 T = \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \quad (1.2)$$

где x, y, z – пространственные координаты, м.

Необходимо отметить, что существуют частные случаи уравнения теплопроводности (1.1), к ним относятся: уравнение Фурье и уравнение Пуассона. В случае уравнения Фурье отсутствуют внутренние источники теплоты, поэтому $q_v=0$ и уравнение (1.1) преобразуется в уравнение (1.3):

$$\rho \cdot c_p \left(\frac{\partial T}{\partial \tau} \right) = \nabla(\lambda \nabla T) \quad (1.3)$$

В случае уравнения Пуассона подразумевается решение стационарной задачи теплопроводности, в которой зависимость температуры от времени не учитывается, т.е. $\frac{\partial T}{\partial \tau} = 0$, тогда уравнение (1.1) преобразуется в уравнение (1.4):

$$\frac{\lambda}{\rho \cdot c_p} \cdot \nabla^2 T + \frac{q_v}{\rho \cdot c_p} = 0 \quad (1.4)$$

Однако, для корректного описания последующих стадий этапа заморозки (фазовый переход и полная кристаллизация раствора) уравнения (1.3) и (1.4) не подходят, т.к. необходимо учитывать скрытую теплоту, выделяемую в результате образования кристаллов льда Q_n , и скрытую теплоту, выделяемую в результате кристаллизации льда Q_k , а также зависимость температуры от времени [179]:

$$\rho \cdot c_p \left(\frac{\partial T}{\partial \tau} \right) = \nabla(\lambda \nabla T) + Q_n + Q_k \quad (1.5)$$

где Q_n – скрытая теплота образования кристаллов, Вт/м³; Q_k – скрытая теплота кристаллизации льда, Вт/м³.

Скрытую теплоту образования кристаллов льда можно представить следующим уравнением [180]:

$$Q_n = \Delta H_k k (T_k - T^*) \quad (1.6)$$

где ΔH_k – энтальпия процесса кристаллизации, Дж/кг; k – константа скорости

зародышеобразования, $\text{кг}/(\text{м}^3 \cdot \text{с} \cdot \text{К})$; T_k – криоскопическая температура, К; T^* – температура переохлажденной жидкости, К.

Тогда как скрытую теплоту кристаллизации льда можно рассчитать по уравнению (1.7):

$$Q_k = \Delta H_k \frac{\partial}{\partial \tau} (\rho X_{\text{лед}}) \quad (1.7)$$

где $X_{\text{лед}}$ – доля образовавшихся кристаллов льда.

Помимо приведенных уравнений для описания этапа кристаллизации часто используют модель Планка (1.8), которая позволяет предсказать изменение температуры раствора с точностью от 10 до 40%:

$$T_{\text{Планк}} = \frac{\rho_{\text{ТВ}} \cdot \Delta H_{\text{п}}}{T_z \cdot T_{\text{окр}}} \left[\frac{P \cdot R}{h} + \frac{Q \cdot R^2}{\lambda_{\text{ТВ}}} \right] \quad (1.8)$$

где $T_{\text{Планк}}$ – температура по Планку, К; $\rho_{\text{ТВ}}$ – плотность замороженного материала, $\text{кг}/\text{м}^3$; $\Delta H_{\text{п}}$ – энтальпия плавления, Дж/кг; T_z – температура замораживания, К; $T_{\text{окр}}$ – температура окружающей среды, К; h – коэффициент теплоотдачи, $\text{Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$; $\lambda_{\text{ТВ}}$ – коэффициент теплопроводности замороженного материала, $\text{Вт}/(\text{м} \cdot \text{К})$; R – характеристический размер, м; P, Q – факторы формы.

1.5.2 Математическое описание процесса вакуумной сублимационной сушки

Важными характеристиками для процесса вакуумной сублимационной сушки, описывающими качество материала, являются его температура и влагосодержание. Поэтому математическое описание стадий сублимационной сушки в первую очередь направлено на прогнозирование температуры и изменения массы образца [181].

Анализ научно-технической литературы показал, что большая часть математических моделей сублимационной сушки строится на представлении объекта сушки, как прямоугольной пластины, разделенной фронтом сублимации на две зоны: замороженную и высушенную [182]. Для каждой из которых записываются уравнения изменения температуры и влагосодержания.

Для высушенной зоны в перенос водяного пара вносят вклад как диффузия, так и конвекция, поэтому уравнение изменения массы для высушенного слоя

может быть записано следующим образом:

$$\left(\frac{\partial \varepsilon c}{\partial \tau}\right) + \nabla \cdot (c \cdot u) = \nabla \cdot \left(\frac{\varepsilon}{s} D \nabla c\right) \quad (1.9)$$

где c – молярная концентрация водяного пара в высушенной зоне, моль/м³; ε – пористость; s – извилистость; D – коэффициент диффузии, м²/с; u – скорость водяного пара, м/с.

Скорость водяного пара можно рассчитать по уравнению Дарси:

$$u = -\frac{K}{\mu} \nabla P \quad (1.10)$$

$$\mu = 0.011 \frac{(T/273)^{1.5}}{(T + 961)} \quad (1.11)$$

где μ – динамическая вязкость, Па·с; P – давление водяного пара, Па; K – проницаемость, м².

Значение проницаемости может быть получено из уравнения Эргуна:

$$K = \frac{\varepsilon^3 d^2}{150(1 - \varepsilon)^2} \quad (1.12)$$

Однако, для описания изменения массы образца в процессе сублимационной сушки могут использоваться и эмпирические уравнения, приведенные в таблице 1.5.

Таблица 1.5 – Ряд эмпирических моделей для описания изменения массы образца в процессе сублимационной сушки

Наименование модели	Математическое выражение	Номер
Модель Ньютона	$M = \exp(-kt)$	(1.13)
Модель Пейджа	$M = \exp(-kt^n)$	(1.14)
Модель Хендерсона и Пабиса	$M = a \cdot \exp(-kt)$	(1.15)
Логарифмическая	$M = a \cdot \exp(-kt) + c$	(1.16)
Приближение диффузии	$M = a \cdot \exp(-kt) + (1 - a) \cdot \exp(-kbt)$	(1.17)

Замороженная зона в основном состоит из кристаллов льда и твердой матрицы, поэтому при математическом описании сушки, потоком водяного пара в данной области пренебрегают для упрощения расчетов. Теплопередача в замороженной зоне описывается уравнением (1.1).

При расчете сублимационной сушки необходимо уделять большое внимание границе раздела фаз сублимации [183]. Кристаллы льда на границе раздела фаз возгоняются и переходят в водяной пар, поступающий в высушенную зону. Тепловой поток на границе фронта сублимации можно записать следующим образом:

$$\lambda_I \frac{\partial T_I}{\partial z} = \lambda_{II} \frac{\partial T_{II}}{\partial z} + \Delta H_c N_{\text{пар}} M_v \quad (1.18)$$

где индексы I , II представляют высушенную и замороженную зоны соответственно; ΔH_c – энтальпия сублимации, Дж/кг; z – пространственная координата, м; $N_{\text{пар}}$ – молярный поток водяного пара в высушенную зону, моль/(м²·с); M_v – молекулярная масса воды, кг/моль.

Помимо прогнозирования качественных характеристик материала, существует необходимость прогнозирования распределения потока водяных паров в объеме рабочей камеры установки [184,185]. Данной проблемой занимается раздел механики, посвященный движению сплошных сред: газообразных, жидких и твердых деформируемых тел [186,187]. Одним из подразделов механики сплошных сред является вычислительная гидродинамика (CFD). Данный подраздел направлен на прогнозирование движения и вычисления характеристик потока сплошной среды (жидкостей и газов). Вычислительная гидродинамика строится на совокупности математических и численных методов, которые базируются на решении основных законов сохранения: массы, импульса и энергии соответственно:

$$\frac{\partial \rho}{\partial \tau} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \quad (1.19)$$

$$\frac{\partial (\rho \vec{v})}{\partial \tau} + \nabla \cdot (\rho \vec{v} \vec{v}) = -\nabla p + \nabla \cdot (\bar{\tau}) + \rho \vec{g} \quad (1.20)$$

$$\frac{\partial (\rho E)}{\partial t} + \nabla \cdot (\vec{v} (\rho E + p)) = \nabla \cdot (\lambda \nabla T) \quad (1.21)$$

где ρ – плотность газовой смеси, кг/м³; ∇ – оператор Набла; \vec{v} – вектор скорости газа, м/с; p – статическое давление, Па; $\bar{\tau}$ – тензор вязких напряжений; \vec{g} – ускорение свободного падения, м/с²; E – полная удельная энергия, Дж/кг; T – температура газовой смеси, К.

1.6 Постановка задачи исследования

Из приведенного литературного обзора видно, что вакуумная сублимационная сушка является важным для многих областей промышленности, но дорогостоящим и энергозатратным технологическим процессом, требующим новых подходов к интенсификации на всех стадиях ведения процесса для снижения стоимости производства конечного продукта. При этом существует необходимость подбора режимов сушки материалов, используемых в области тканевой инженерии, с учетом особенностей их структуры и свойств.

В соответствии с выше сказанным была сформулирована цель работы, заключающаяся в интенсификации и математическом моделировании вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры. Для осуществления указанной цели были поставлены следующие научно-технические задачи, стратегия решения которых приведена на рисунке 1.21:

1. Экспериментальные исследования процессов получения материалов различной структуры:

- определение признаков (характеристик) отнесения материалов к группе условно гомогенных, гетерогенных и структурированных;
- получение материалов различной структуры: макропористые и структурноориентированные полимерные материалы, суспензии, эмульсии, вспененные материалы;
- исследование кинетики предварительной заморозки и вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры.

2. Интенсификация процесса вакуумной сублимационной сушки на различных стадиях:

- разработка установки для проведения процесса предварительной заморозки с ультразвуковым воздействием и подбор режимов;
- исследование влияния ультразвуковых колебаний на кинетику процесса замораживания различных полимерных материалов;
- исследование влияния давления на кинетику вакуумной сублимационной

сушки материалов различной структуры;

- разработка устройства вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным нагревом и ультразвуковым воздействием в объеме рабочей камеры;
- исследование влияния ультразвука и инфракрасного излучения на кинетику вакуумной сублимационной сушки.

3. Математическое моделирование этапов вакуумной сублимационной сушки с учетом особенностей строения материалов:

- разработка математической модели кинетики заморозки различных материалов с учетом и без учета ультразвукового воздействия и ее программная реализация на языке программирования Python;
- разработка математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры (Python);
- разработка математической модели вакуумной сублимационной сушки для материалов различной структуры с учетом неравномерного распределения водяных паров по объему рабочей камеры (лабораторный и промышленный масштабы);
- разработка математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры с инфракрасным нагревом и ультразвуковым воздействием (Python).

4. Анализ энергетической и экономической эффективности процесса вакуумной сублимационной сушки.

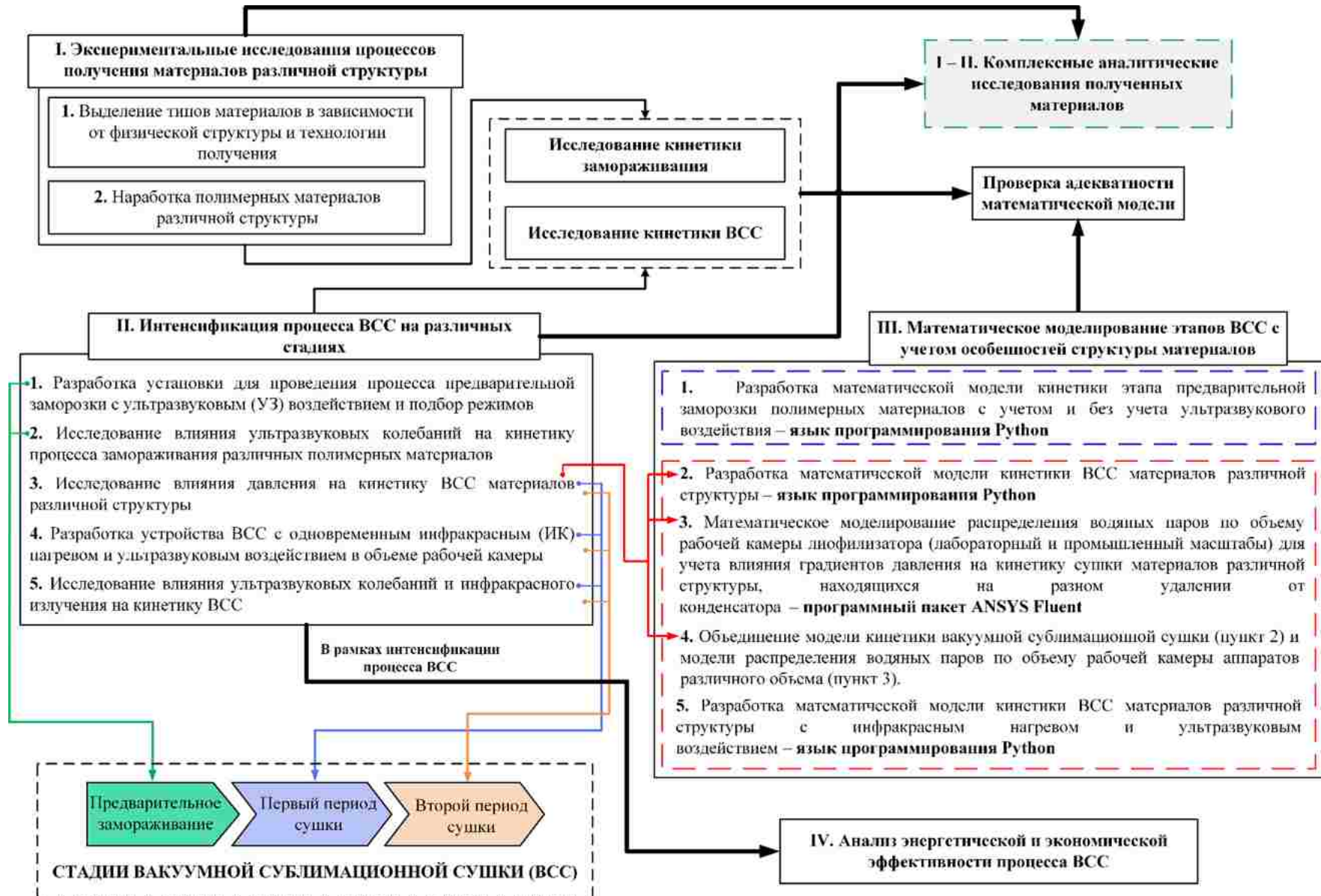


Рисунок 1.21 – Стратегия решения поставленных задач

Глава 2. Экспериментальные исследования процессов получения полимерных материалов

2.1 Термолабильные материалы с различной структурой

Для материалов, структура которых существенно отличается между собой, процесс вакуумной сублимационной сушки может протекать с различной скоростью. Для выявления взаимосвязи между структурой и кинетикой сублимационной сушки необходимо выделение типов материалов в зависимости от их физической структуры. Выделение типов материалов позволит не только исследовать корреляцию между структурой и кинетикой сушки, но и составить полноценную математическую модель, описывающую кинетику вакуумной сублимационной сушки для различных типов материалов.

В соответствии со стратегией решения поставленных задач диссертационной работы (рисунок 1.21 – задача I) в Главе 2 приведены экспериментальные исследования по получению и изучению характеристик полимерных материалов различной структуры высушенных методом вакуумной сублимационной сушки.

В зависимости от физической структуры и технологии получения были выделены следующие три типа материалов (рисунок 2.1): 1 – условно гомогенные, 2 – условно гетерогенные, 3 – структурированные (материалы, внутренние каналы которых были структурноориентированны ультразвуком на этапе заморозки).



Рисунок 2.1 – Типы структур исследуемых материалов

К условно гомогенным материалам относятся матриксы на основе альгината натрия, поливинилового спирта, альгинат-хитозана и альгинат-желатина, размер пор которых лежит в диапазоне макропористых тел, т.е. от 50 нм до 150 мкм.

К условно гетерогенным относятся неоднородные по структуре материалы, содержащие крупные включения, распределенные по всему объему матрицы. К таким материалам были отнесены вспененный желатин (матрица, содержащая пустоты от 150 до 300 мкм, заполненные воздухом; рисунок 2.2), затвердевшая эмульсия или суспензия (твердая матрица, содержащая крупные включения другого твердого компонента).

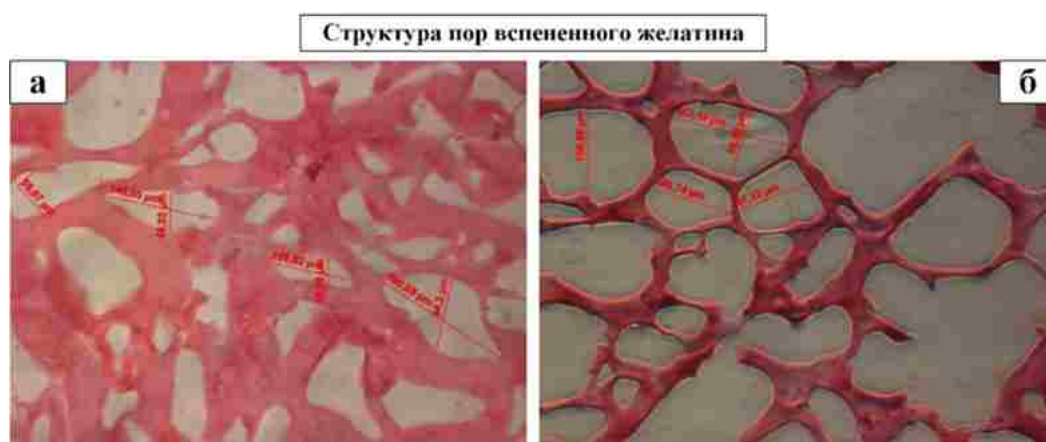
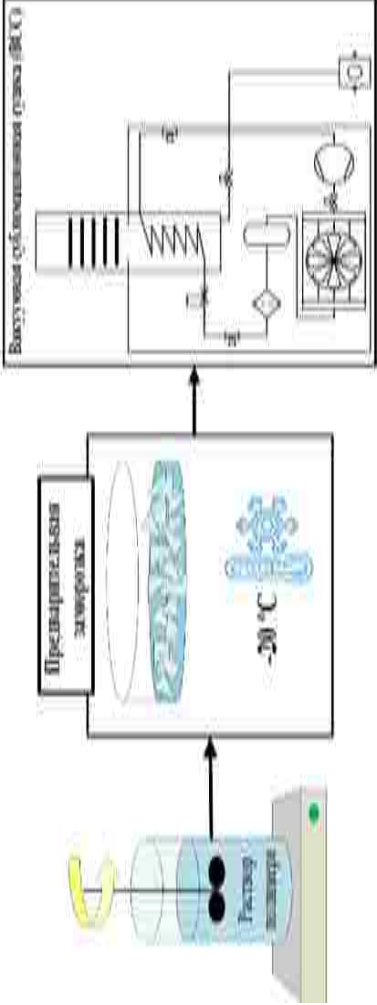







Рисунок 2.2 – Фотографии срезов вспененного желатина: увеличение 400 (а) и 200 (б) раз

На рисунке 2.2 представлены микрофотографии срезов желатинового матрикса. Максимальный размер пор составил ~180 мкм, что указывает на формирование вспененного материала.

К структурированным материалам относятся матриксы, внутренняя структура которых представлена полыми широкими микроканалами, имеющими направленный или параллельный характер расположения в объеме полимерного каркаса. Одним из способов получения структурированных материалов является замораживание с ультразвуковым воздействием перед сублимационной сушкой. В данной работе к структурированным материалам относятся матриксы: поливинилового спирта, альгинат-хитозана и альгинат-желатина, обработанные ультразвуком на этапе заморозки. Методики получения и спецификации образцов приведены в таблице 2.1.


Таблица 2.1 – Методики получения исследуемых типов материалов

Тип	Графическое представление методики получения материалов	Образец	Состав образцов		Условия обработки	Внешний вид образцов	Ссылка
			Вещества	Содержание			
Условно гомогенный материал		Алг	Альгинат натрия	1.5 %	Сшивка альгината натрия хлоридом кальция. Заморозка при 253 К		[115, 177, 188]
			Хлорид кальция	0.05 %			
		Хт	Хитозан	1 %	Сшивка хитозана в растворе щелочи. Заморозка при 247 К		
			Гидроксид натрия	1.5 М			
		Алг-Хт	Альгинат натрия	1.5 %	Образование полиэлектrolитного комплекса. Заморозка при 247 К		
			Хитозан	1 %			
		Алг-Ж	Альгинат натрия	1.5 %	Растворение желатина при 323 К с добавлением 0.5 % агара. Заморозка при 247 К		
Желатин	1.5 %						
сПВС	Поливиниловый спирт	3%	Сшивка цепей полимера путем заморозки-оттаивания. Заморозка при 247 К				

Продолжение таблицы 2.1

Тип	Графическое представление методики получения материалов	Образец	Состав образцов		Условия обработки	Внешний вид образцов	Ссылка
			Вещества	Содержание			
Условно гетерогенный (вспененный желатин)		ВЖ	Желатин	20 мас.%	<p>Желатин растворяли в 200 мл дистиллированной воды при температуре 323 К. При остывании раствора желатина вводили гидрокарбонат натрия в качестве порообразователя. Уксусную кислоту добавляли для инициирования химической реакции, идущей с выделением углекислого газа.</p> <p>Предварительная заморозка при 253 К. Толщина слоя каждого образца составляла 0.01 м</p>		[177, 188]
			Гидрокарбонат натрия	0.5 мас.%			
			Уксусная кислота	5 мл			

Продолжение таблицы 2.1

Тип	Графическое представление методики получения материалов	Образец	Состав образцов		Условия обработки	Внешний вид образцов	Ссылка
			Вещества	Содержание			
Условно гетерогенный (затвердевшая эмульсия)		Эм-ГВ	Вода (водная фаза)	50 мл	<p>Для получения затвердевшей эмульсии смешивали 50 мл дистиллированной воды с 50 мл глицерина. Гомогенизировали при 3000 об/мин.</p> <p>Предварительная заморозка при 253 К. Толщина слоя каждого образца составляла 0.01 м</p>	 	[177]
			Глицерин (органическая фаза)	50 мл			

Продолжение таблицы 2.1

Тип	Графическое представление методики получения материалов	Образец	Состав образцов		Условия обработки	Внешний вид образцов	Ссылка
			Вещества	Содержание			
Условно гетерогенный (суспензия твердых частиц)		C1	Карбонат аммония (пороген)	–	Гомогенизация – 3000 об/мин. Время обработки – 1 мин. Заморозка при 247 К		[189]
		C2	Полилактическая кислота (ПМК) / Поликапролактон (ПКЛ)	4 мас.% (1:1)	Гомогенизация – 3000 об/мин. Время обработки – 0.5 мин. Заморозка при 247 К		
		C3	Поливиниловый спирт (ПВС)	1 мас.%	Гомогенизация – 4500 об/мин. Время обработки – 0.75 мин. Заморозка при 247 К		
		C4	Растворители: вода и хлористый метилен	–	Гомогенизация – 6000 об/мин. Время обработки – 1 мин. Заморозка при 247 К		
		C5	–	–	Гомогенизация – 6000 об/мин. Время обработки – 0.5 мин. Заморозка при 247 К		

Продолжение таблицы 2.1

Тип	Графическое представление методики получения материалов	Образец	Состав образцов		Условия обработки	Внешний вид образцов	Ссылка
			Вещества	Содержание			
Структурированный материал		Алг-УЗ	Альгинат натрия	1.5 %	Методика получения структурированных материалов аналогична методике получения условно гомогенных материалов. Для образования микроканалов в полимерном каркасе образцы обрабатывали импульсным ультразвуком с частотой 40000 Гц и мощностью 50 Вт на стадии заморозки. Для структурированных образцов в наименование добавлялась аббревиатура US, обозначающая обработку ультразвуком (УЗ) на стадии заморозки		[36, 137]
			Хлорид кальция	0.05 %			
		Хт-УЗ	Хитозан	1 %			
			Гидроксид натрия	1.5 М			
		Алг-Хт-УЗ	Альгинат натрия	1.5 %			
			Хитозан	1 %			
		Алг-Ж-УЗ	Альгинат натрия	1.5 %			
			Желатин	1.5 %			
		сПВС-УЗ	Поливиниловый спирт	3%			

Необходимо отметить, что при составлении математического описания процесса вакуумной сублимационной сушки, приведенного в 4 Главе диссертационной работы, в зависимости от состава и структуры материала, принимались определенные допущения.

2.2 Исследование кинетики этапа предварительной заморозки полимерных матриц

Этап замораживания является одним из наиболее важных для технологии вакуумной сублимационной сушки, поскольку способ заморозки может повлиять как на структуру, свойства и стабильность конечного продукта, так и на продолжительность цикла сублимационной сушки. На этапе предварительной заморозки материал необходимо охладить ниже значения температуры тройной точки растворителя (точка сосуществования трех фаз: твердой, жидкой и газообразной). Соблюдение данного условия позволяет гарантировать, что на последующем этапе вакуумной сублимационной сушки произойдет сублимация, а не плавление. Исследования изменения температуры материала во время заморозки имеют важный практический характер, т.к. позволяют избежать вскипания образцов во время сублимационной сушки.

2.2.1 Методика эксперимента и анализ температурных кривых заморозки

Исследование кинетики предварительной заморозки проводилось для ряда условно гомогенных материалов: ПВС, альгината натрия, хитозана и полиэлектролитного комплекса альгинат-хитозана. А также для ряда структурированных материалов, результаты исследования которых приведены в Главе 3.

Для проведения исследований кинетики предварительной заморозки соответствующие растворы полимеров заливали в чашки Петри диаметром 0.06 м так, чтобы толщина слоя составляла 0.003 м. В объем исследуемого раствора опускали термопару для фиксации изменений значений температуры во время проведения эксперимента. Чашку Петри с закрепленной термопарой помещали в

морозильную камеру с заданной температурой 247.15 К. Сигнал от термопары передавался к регистратору температуры и по интерфейсу RS-485 информация об изменении температуры раствора записывалась на персональный компьютер. В ходе экспериментальной работы использовалась бескорпусная термопара ДТПЛ011 (хромель-копель) компании ОВЕН с диапазоном измерения температуры от 233 К до 573 К, а также двуканальный регистратор температуры ТРМ202 компании ОВЕН.

Полученные кинетические кривые замораживания для условно гомогенных материалов, а также средние температуры фазового перехода и предполагаемые температуры начала зародышеобразования приведены на рисунке 2.3.

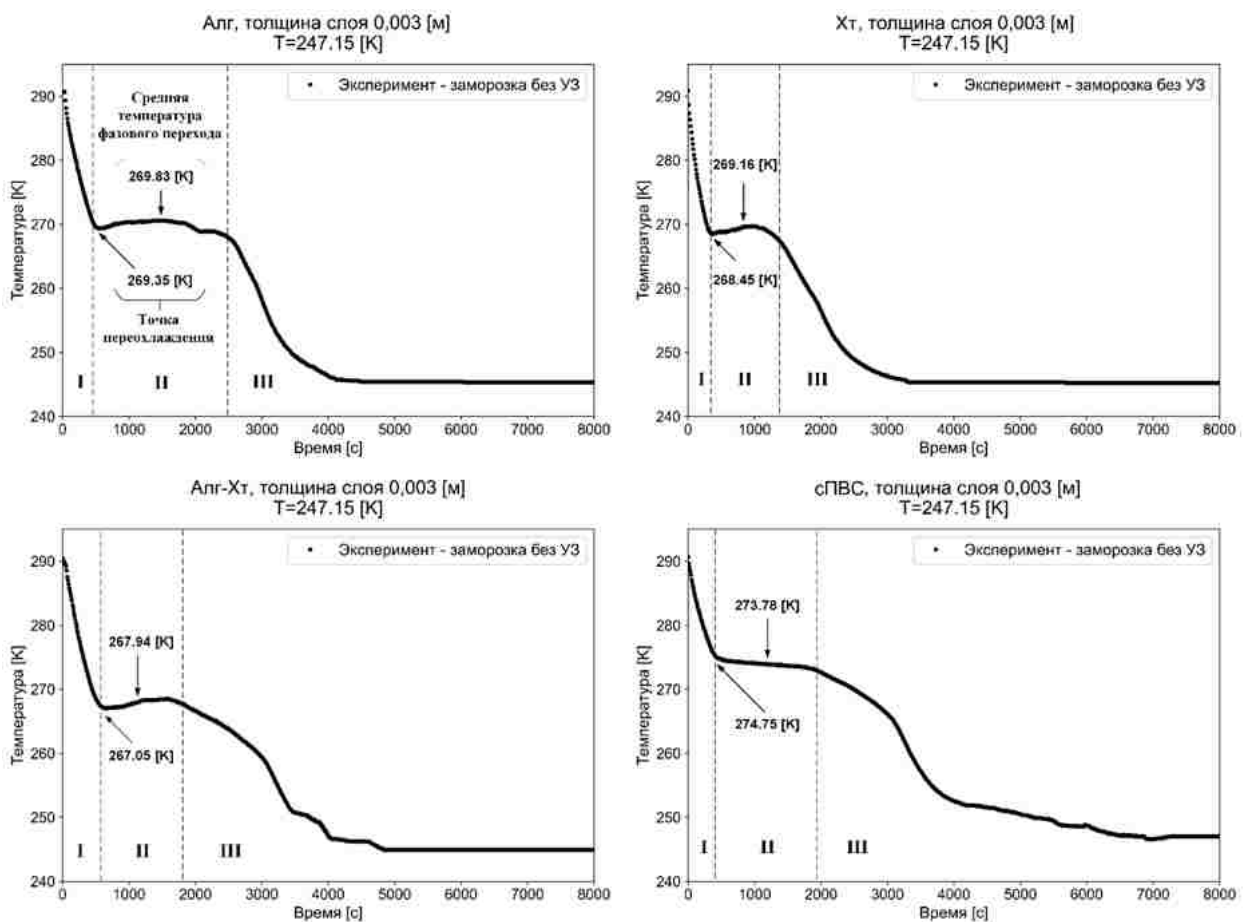


Рисунок 2.3 – Кинетика предварительной заморозки ряда условно гомогенных материалов: охлаждение раствора (I); фазовый переход с образованием зародышей кристаллов льда (II); полная кристаллизация раствора (III)

Анализ температурных кривых заморозки условно гомогенных материалов позволил определить длительность каждой стадии процесса заморозки:

I – охлаждение раствора, II – фазовый переход, III – полная кристаллизация раствора.

Для образца Алг температура начала зародышеобразования составила 269.35 К, а средняя температура фазового перехода была равной 267.94 К. Для образца Хт значения температур начала зародышеобразования и фазового перехода составили 268.45 К и 269.16 К соответственно. При этом время фазового перехода для образца Алг было в 2 раза больше чем для образца Хт, что связано с большей вязкостью раствора альгината натрия, по сравнению с раствором хитозана. Для образца полиэлектролитного комплекса Алг-Хт температура начала зародышеобразования составила 267.05 К, а температура фазового перехода 267.94 К. Время фазового перехода для Алг-Хт по сравнению с Алг сократилось, однако скорость изменения температуры при переходе на III этап (полная кристаллизация) значительно уменьшилась, что выражается видом кривой, представленной на рисунке 2.3. Температуры зародышеобразования и фазового перехода для образца сПВС намного больше чем для остальных образцов, и составляют 274.75 К и 273.78 К соответственно. Предполагается, что в процессе замораживания образца сПВС происходит разделение фаз: воды в замороженном состоянии (льда) и цепей поливинилового спирта. В процессе замораживания образца сПВС, образующиеся кристаллы льда начинают отталкивать цепи поливинилового спирта друг к другу, в следствии чего, образуется насыщенная поливиниловым спиртом фаза, которая отделяется от водной фазы.

2.2.2 Экспериментальное определение криоскопической температуры растворов

Для подтверждения полученных данных о температуре фазового перехода, представленной в разделе 2.2.1, был проведен эксперимент по определению криоскопической температуры (температура замерзания раствора) исследуемых полимеров с помощью осмометра-криоскопа ОСКР-1 (Россия). Принцип действия прибора основан на точном измерении температуры фазового перехода раствора при замерзании по сравнению с температурой замерзания чистого растворителя.

Измерения проводятся следующим образом. Исследуемый раствор охлаждается до более низкой температуры, чем истинная температура замерзания. После чего под действием механического воздействия, например, интенсивным перемешиванием, инициируется процесс кристаллизации, в результате температура раствора скачкообразно повышается (экзотермический процесс) до равновесной, характерной для исследуемого раствора и принимаемой за температуру замерзания. Электронная часть прибора, управляемая от встроенного контроллера, обеспечивает слежение за температурой замерзания и вывод информации на дисплей.

В таблице 2.2 приведены результаты сравнения измерений температуры замерзания исследуемых образцов, определенных по кинетическим кривым, приведенным в разделе 2.2.1 и определенным с помощью прибора ОСКР-1.

Таблица 2.2 – Сравнение измерений температуры замерзания исследуемых образцов

Образец	Криоскопические температуры, К	
	Обработка кинетических кривых	Осмометр-криоскоп ОСКР-1
Алг	269	273
Хт	269	273
Алг-Хт	267	273
сПВС	273	273

Полученные экспериментальные значения криоскопических температур использовались при последующем математическом моделировании этапа предварительной заморозки, представленном в Главе 4 диссертационной работы. Экспериментальные значения криоскопических температур сравнивали с рассчитанными для определения относительной ошибки. Это необходимо для установления соответствия экспериментальных данных расчетным.

2.2.3 Микроскопическое исследование размеров кристаллов льда

Для микроскопического анализа размеров кристаллов льда в исследуемых условно гомогенных материалах использовался световой микроскоп

Olympus CX 41 с фотокамерой и охлаждающим столиком PE 120 (предельная температура охлаждения 255.15 К). Микроскопические исследования проводились во Всероссийском научно-исследовательском институте холодильной промышленности – филиал ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН.

Из каждого исследуемого образца: Алг, Хт, Алг-Хт, сПВС дозатором отбирался 1 мл. Далее каждый из растворов объемом 1 мл наносили на предметные стекла, которые по очереди помещали на предварительно охлажденный до 255.15 К рабочий столик микроскопа. С помощью фотокамеры микроскопа изображения образующихся кристаллов льда выводились на экран компьютера и сохранялись в памяти. В результате работы были получены микрофотографии кристаллов льда для исследуемых растворов полимеров (рисунок 2.4).

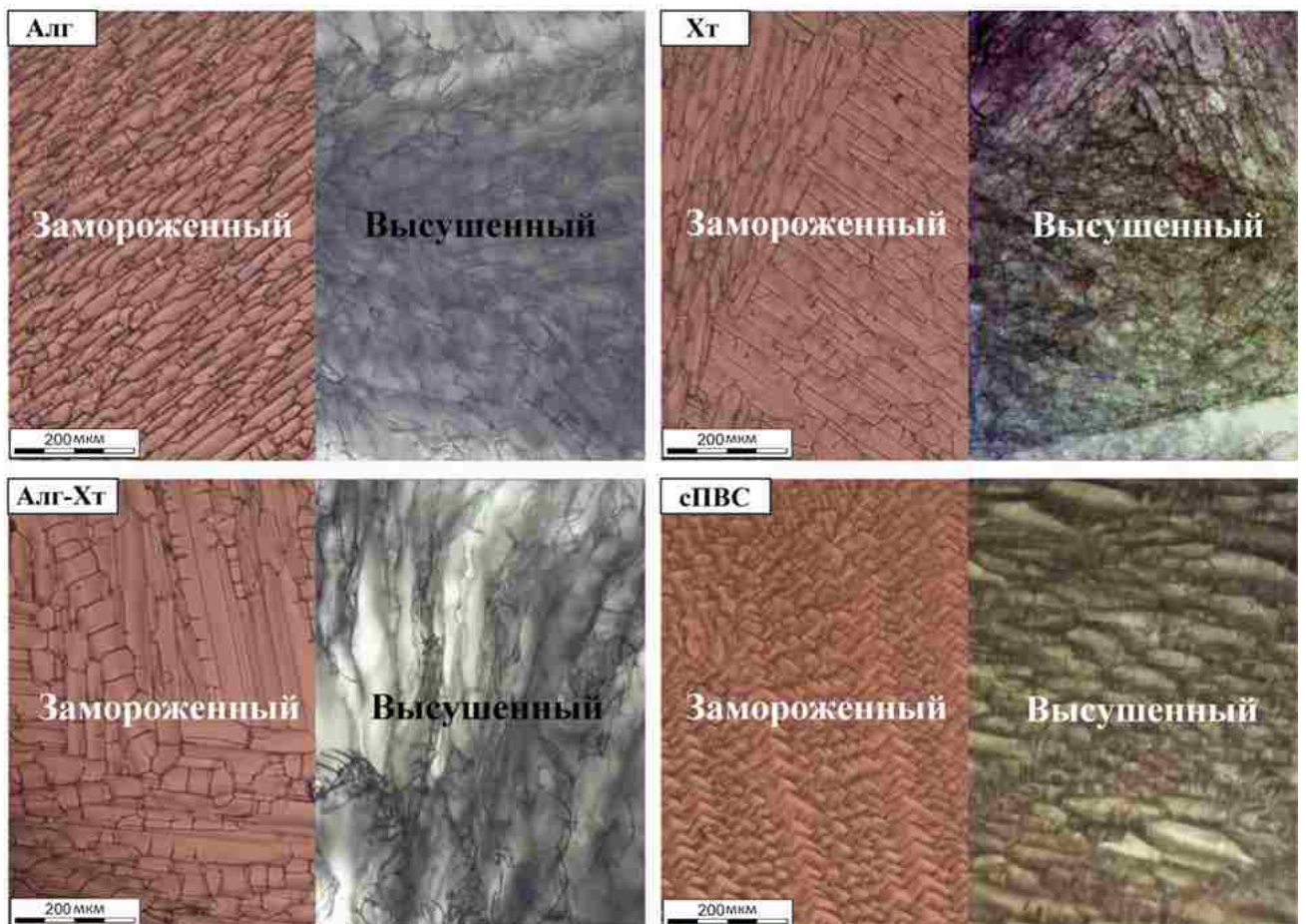


Рисунок 2.4 – Микрофотографии кристаллов льда (левая сторона снимков) и поверхности исследуемых условно гомогенных образцов после сушки (правая сторона снимков)

Анализ снимков замороженного слоя позволил установить, характер расположения кристаллов льда в исследуемых образцах. При этом снимки поверхности высушенных образцов показывают, что структура пор четко повторяет форму кристаллов льда (рисунок 2.4). Образованные кристаллы в образцах Алг, Хт и Алг-Хт в основном имеют вытянутую, продолговатую форму. В случае образца Алг кристаллы проявляют упорядоченный рост, т.е. направление осей роста кристаллов имеет однонаправленный, параллельный характер. В случае образца Хт отмечается большое количество различных по размерам кристаллов, которые имеют неупорядоченное расположение в объеме образца. Направление осей роста совпадает не у всех кристаллов. В образце Хт присутствуют области, в которых оси роста кристаллов образуют перпендикуляры. В случае образца Алг-Хт наблюдается наложение двух текстур от альгината и хитозана по отдельности. На микрофотографии замороженного образца сПВС наблюдается выпуклая структура образовавшихся кристаллов, которые имеют форму диэдра (двугранника). Характер роста кристаллов для раствора ПВС является упорядоченным, а замороженная структура представляет собой плотно прилегающие друг к другу последовательные ряды из выпуклых диэдров.

На основании полученных микрофотографий для исследуемых растворов полимеров были построены распределения кристаллов льда по размерам. Для этого полученные микрофотографии обрабатывались в программе ImageJ. При обработке микрофотографий в качестве характеристического размера кристаллов использовалась наибольшая длина кристалла. На микрофотографиях каждого образца были определены размеры 110 кристаллов.

По полученным данным, представленным на рисунке 2.5, видно, что образцы Алг, Хт, Алг-Хт и сПВС имеют широкое распределение кристаллов льда по размерам. Для образца Алг размах и медианное значение выборки составили 158.09 мкм и 89.26 мкм соответственно. Наиболее широкое распределение получено для образца Хт, размах и медианное значение выборки составили 211.97 мкм и 85.33 мкм соответственно. Полученные данные согласуются с

выводами о наличии в образце Хт неупорядоченно расположенных и различных по размерам кристаллов льда. Для образца Алг-Хт размах и медианное значение выборки составили 146.17 мкм и 68.71 мкм соответственно. Для образца сПВС получено наиболее узкое распределение кристаллов льда по размерам, размах и медианное значение выборки составили 53.55 мкм и 45.71 мкм соответственно.

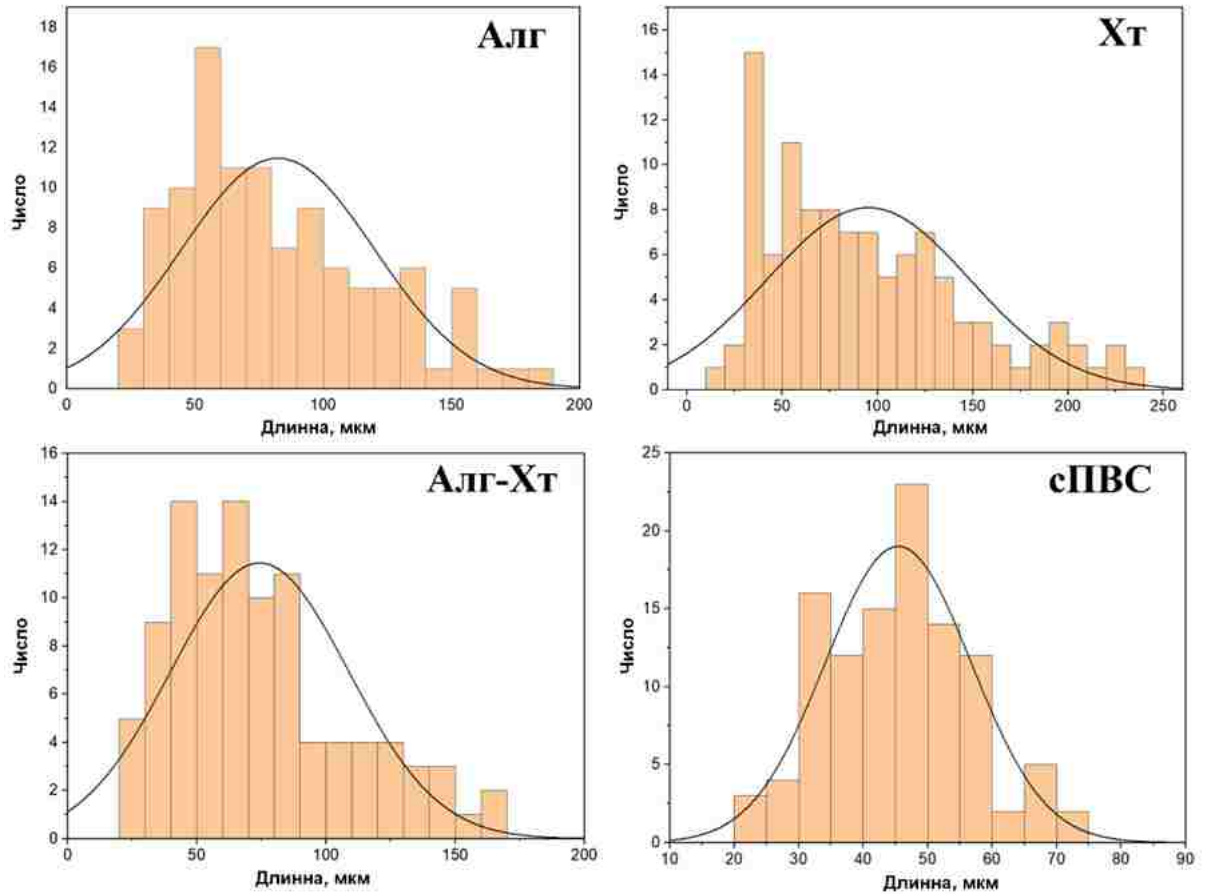


Рисунок 2.5 – Распределение кристаллов льда по размерам для исследуемых образцов условно гомогенных материалов

Полученные микрофотографии для ряда условно гомогенных материалов позволили проанализировать морфологию образующихся кристаллов льда в исследуемых образцах.

Экспериментально полученные распределения кристаллов льда по размерам использовались при последующем математическом моделировании этапа предварительной заморозки, приведенном в Главе 4 диссертационной работы. Что необходимо для установления соответствия экспериментальных данных расчетным и минимизации относительной ошибки.

2.3 Лабораторная вакуумная сублимационная установка

Для получения условно гомогенных, гетерогенных и структурноориентированных материалов в экспериментальной работе использовалась вакуумная сублимационная установка ScanVac Coolsafe 100-9, компании LaboGene™ (Дания). На рисунке 2.6 представлен общий вид вакуумной сублимационной сушилки и технологическая схема данной установки.

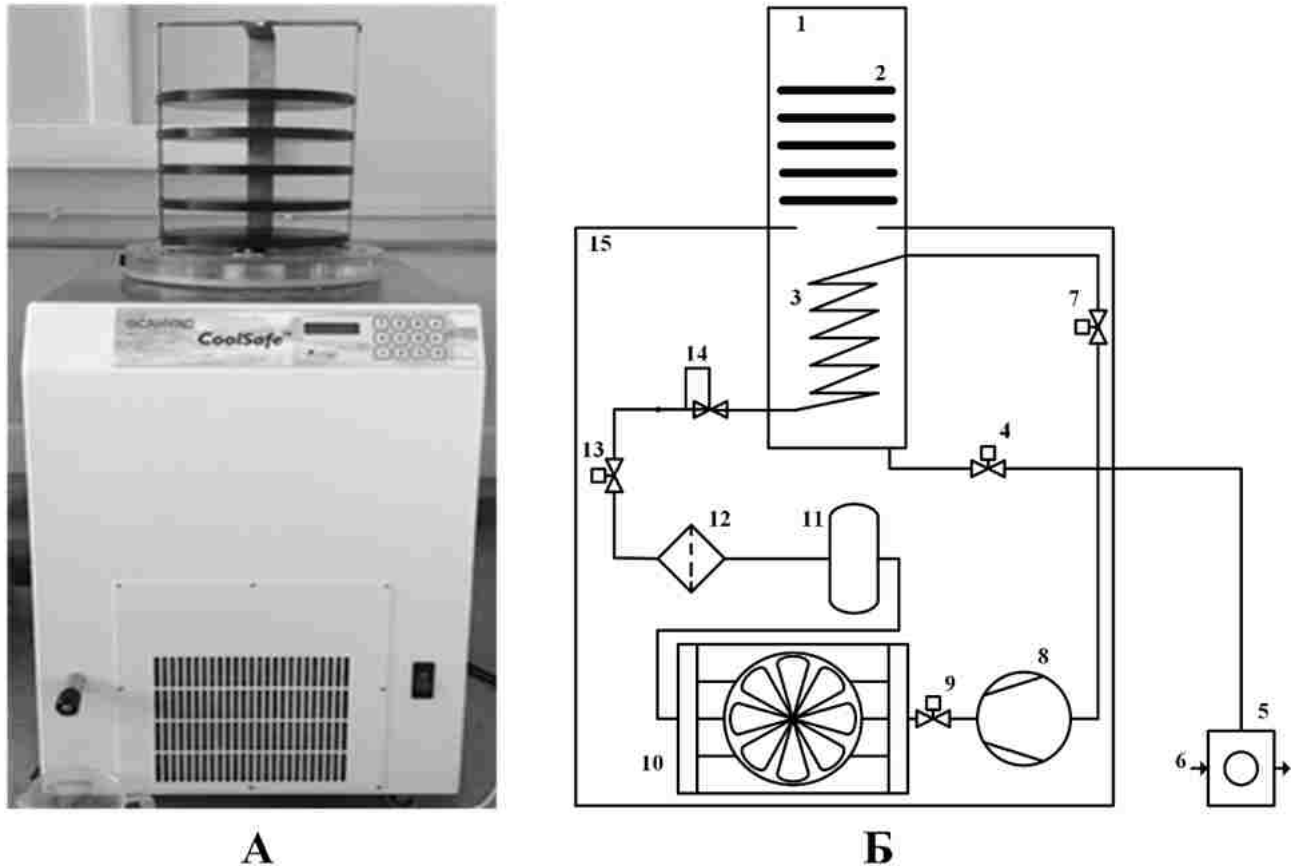


Рисунок 2.6 – Общий вид лиофилизатора ScanVac Coolsafe 100-9 (А) и технологическая схема установки (Б): 1 – камера сублиматора; 2 – нагревательные полки; 3 – конденсатор; 4 – вакуумный клапан; 5 – вакуумный насос; 6 – газ носитель; 7 – соленоидный клапан; 8 – компрессор; 9 – клапан управления хладагентом; 10 – конденсатор с воздушным охлаждением; 11 – приемный резервуар; 12 – фильтр-осушитель; 13 – клапан управления потоком хладагента; 14 – терморегулирующий клапан; 15 – корпус установки

Предварительно замороженный материал помещается в камеру сублиматора (1) на нагревательные полки (2). Предельная температура конденсатора (3) 173 К. При открытии вакуумного клапана (4), вакуумный насос (5) откачивает воздух (6)

из камеры сублиматора (1), тем самым, создавая в ней разрежение, давление в камере (1) понижается до 100 Па. В процессе сушки, отходящие из материала водяные пары под действием разности давлений, переходят из камеры сублиматора (1) на конденсатор (3), где намораживаются. При открытии соленоидного клапана (7) хладагент в газообразном состоянии под низким давлением поступает в компрессор (8). Компрессор поддерживает движение хладагента по трубкам холодильного контура и сжимает его, в результате, давление и температура хладагента повышаются. Затем, при открытии клапана (9) хладагент поступает в конденсатор с воздушным охлаждением (10), который представляет собой ребристо-трубчатый теплообменный аппарат, предназначенный для конденсации перегретых паров. Пары хладагента в трубах теплообменника (10) охлаждаются воздухом, который нагнетается вентилятором. В следствии чего, хладагент переходит в жидкое состояние и поступает в приемный резервуар (11), где происходит его накопление. Затем, хладагент поступает в фильтр-осушитель (12), который служит для удаления влаги из хладагента. При открытии клапанов (13) и (14) хладагент в жидком состоянии поступает в конденсатор (3). Так как температура кипения хладагента 227 К, а предельная температура конденсатора (3) 173 К, то хладагент быстро закипает, тем самым отводя тепло от объекта охлаждения. Выделяемые пары хладагента, при его кипении снова поступают в компрессор (8). Хладагент циркулирует по установке (15) до тех пор, пока процесс сушки не завершится.

В таблице 2.3 приведены температурно-временные параметры процесса вакуумной сублимационной сушки, которые применялись для получения ряда условно гомогенных, гетерогенных и структурированных материалов.

Таблица 2.3 – Температурно-временные параметры процесса вакуумной сублимационной сушки

Температурно-временной режим						
Т _{полки} , К	273.15	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15
τ, мин	0-360	360-720	720-1020	1020-1200	1200-1320	1320-1500

Понимание того, как устроена и работает вакуумная сублимационная установка, дает широкие возможности для проектирования новых установок, масштабирования и интенсификации процесса сушки, а также для корректного построения математических моделей кинетики процесса лиофилизации.

2.4 Методы аналитических исследований характеристик полученных образцов

В данном разделе представлено описание аналитических методов исследований характеристик всех полученных образцов: условно гомогенных, условно гетерогенных и структурированных. Полученные результаты аналитических исследований будут приведены в Главе 3 данной диссертационной работы для удобства их сравнения и анализа.

Для визуализации, исследования, анализа и сравнения морфологии поверхностей условно гомогенных и структурированных материалов, использовался сканирующий электронный микроскоп JEOL 1610LV (JEOL, Япония), а также сканирующий электронный микроскоп (СЭМ) VEGA3 TESCAN (TESCAN, Чешская Республика). Исследования были проведены в Центре коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева и на кафедре химии и технологии кристаллов РХТУ им. Д.И. Менделеева соответственно.

Для определения истинной плотности и последующего расчета пористости исследуемых полимерных материалов использовался автоматический гелиевый пикнометр Accu Pyc 1340 (Micromeritics Instrument Corp., США). Аналитическое исследование было проведено в Центре коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Значения кажущейся плотности исследуемых образцов цилиндрической формы определялись путем измерения массы образцов и определения объема образцов, путем измерения характеристических размеров цилиндра (высота и диаметр) с помощью электронного штангенциркуля в трех повторностях для каждого образца. На основании полученных данных об истинной и кажущейся плотностях рассчитывалась пористость образцов по уравнению (2.1):

$$\varphi = 1 - \frac{\rho_{\text{кж}}}{\rho_{\text{ист}}} \quad (2.1)$$

где φ – пористость; $\rho_{\text{кж}}$ – кажущаяся плотность, г/см³; $\rho_{\text{ист}}$ – истинная плотность, г/см³.

На основании данных по пористости и кажущейся плотности рассчитывается общий объем пор материала по следующему уравнению:

$$V_{\text{пор}} = \frac{\varphi}{\rho_{\text{кж}}} \quad (2.2)$$

где $V_{\text{пор}}$ – общий объем пор, см³/г.

От объема пор зависит сорбционная способность материалов, являющаяся одной из функциональных характеристик полимерных материалов, определяющаяся количеством жидкости, которую способен поглотить 1 г сухого материала.

Для измерения сорбционной способности в экспериментальной работе сначала определяли массу сухих образцов на аналитических весах. Затем к предварительно взвешенным образцам добавляли 10 мл воды при комнатной температуре и оставляли на 10 минут. По истечении времени образцы вынимали из воды и снова взвешивали на аналитических весах. После образцы погружали в воду еще на 10 минут, чтобы определить значение сорбционной емкости через 20 минут. По завершении эксперимента значение сорбционной емкости образцов рассчитывали по уравнению ниже:

$$\omega = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \quad (2.3)$$

где ω – сорбционная емкость, г/г; m_1 – масса сухого материала, г; m_2 – масса материала, впитавшего воду, г.

Еще одной важной характеристикой материалов, применяемых в области культивирования клеток, является проницаемость пористой структуры. От проницаемости пористой структуры зависит количество поступающего кислорода и питательных веществ, необходимых для культивирования клеток в матриксах. Наличие микроканалов в пористой структуре может способствовать активному массопереносу кислорода и необходимых питательных веществ, способствующих

росту и развитию клеток. Для исследования проницаемости в полимерные матриксы (условно гомогенные и структурированные материалы) с помощью тонкой иглы вводился краситель метиленовый синий, предварительно разведенный в 60% этаноле. Для визуализации диффузии красителя через пористую структуру матриксов использовался стереомикроскоп ADF S645 (ADF Optics Co Ltd, Китай).

Для ряда условно гомогенных и структурированных материалов были проведены исследования деградации в культуральной среде DMEM, содержащей 1 г/л глюкозы и глутамин. Данное аналитическое исследование проводилось предварительно перед культивированием клеток на матриксах для того, чтобы оценить степень закисления культуральной среды. Для этого образцы Алг-Хт, Алг-Хт-УЗ, Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ начальной массой 0.0417, 0.0387, 0.0188 и 0.0219 г соответственно помещали в чашки Петри и заливали 10 мл среды ДМЕМ и термостатировали при температуре 310 К. Изменение массы образцов и pH культуральной среды фиксировали через каждые 24 часа в течении трех дней. По результатам эксперимента устанавливали возможность культивирования клеток в полученных матриксах.

Матриксы, прошедшие испытания, использовались для культивирования клеток соединительной ткани человека (фибробластов). Источником фибробластов служил эпидидимальный жир мышей линии B10.GFP. Культивирование проводили в среде DMEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (HiMedia, Индия), 100x GlutaMAX (Gibco, Thermo Fisher Scientific, США), 10 нг/мл основного фактора роста фибробластов (bFGF), 1% инсулин-трансферрин-селенита (ПанЭко, Россия), в стандартных условиях инкубирования при 310 К и 5% CO₂. Матриксы стерилизовали путем ультрафиолетового облучения в течении двух часов. Исследования проводились в Федеральном научно-клиническом центре физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина.

Исследуемые матриксы помещали на дно 96-луночного планшета (Costar, Corning, США) с помощью стерильного пинцета, сверху наносили 50 мкл среды

для культивирования. Параллельно клетки девятого пассажа три раза отмывали от среды с помощью раствора Версена (ПанЭко, Россия), а затем снимали с флаконов T75 (SPL Life Sciences, Корея) с помощью 5 мл раствора 0.25% трипсина и 0.02% ЭДТА в фосфатно-солевом буфере Дульбекко (DPBS) (Himedia, Индия). После полного открепления клетки в суспензии переносили в 15 мл центрифужную пробирку с 4 мл среды F12 (ПанЭко, Россия) с 10% FBS для детрипсинизации, производили подсчёт клеток с трипановым синим в автоматическом счётчике Luna II (Logos Biosystems, Корея), а затем центрифугировали при 200 об/мин в течение 5 минут в центрифуге Centrifuge 5804R (Eppendorf, Германия). Далее отбирали супернатант, добавляли к клеточному осадку среду для культивирования клеток, ресуспендировали и производили посев клеток на матрицы в плотности 5 тыс./лунка. Затем оставляли планшет в инкубаторе при 310 К и 5% CO₂ на 24 часа. Через 24 часа после посева осуществляли анализ клеточной морфологии на матрицах на флуоресцентном микроскопе Olympus IX53F с 4 фильтрами флуоресценции (Olympus, Япония), используя программное обеспечение для морфометрии CellSens Standart.

Для проведения теста на жизнеспособность клеток в лунки 96-луночного планшета с матриксами, клетками и с 100 мкл ростовой среды добавляли 10 мкл индикатора жизнеспособности клеток PrestoBlue (Thermo Fisher Scientific, США) и инкубировали при 310 К и 5% CO₂ в течение 4 часов. Анализ результатов проводили с использованием многорежимного ридера Infinite 200 Pro модели Infinite M Plex-Tecan (Tecan, Швейцария) и программного обеспечения I-control.

Параллельно был проведен опыт сравнения, в котором клетки фибробластов высевали на пластик, чтобы определить силу адгезии клеток к матриксам.

Отдельно, для условно гомогенных образцов сПВС, в Институте биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН, были проведены тесты на деградацию в культуральной среде DMEM. Произведена оценка цитотоксичности и адгезивной способности образцов сПВС по отношению к клеткам фибробластов кожи человека (Fb d75). Для проведения исследований образцы сПВС были помещены на дно культуральных лунок диаметром 1.5 см, сверху наносили 50 мкл среды для

культивирования. Образцы оставляли в среде для оценки растворимости и влияния на pH. Далее в культуральные лунки были посеяны клетки Fb d75 в количестве 50 тыс. клеток на лунку. Клетки в присутствии образцов культивировали в течение 3 суток. Для оценки жизнеспособности клеток в образцах сПВС, на 3 сутки после посева клетки были окрашены витальным красителем Кальцеином АМ по стандартному протоколу.

При исследовании полученных суспензий, для которых одной из важнейших характеристик является распределение частиц дисперсной фазы по размерам, использовался световой микроскоп micros Austria (LABWAY SL, Испания) и стереомикроскоп ADF S645 (ADF Optics Co Ltd, Китай).

В соответствии со стратегией решения поставленных задач диссертационной работы (рисунок 1.21 – задача I) был проведен обширный комплекс экспериментальных исследований по наработке материалов различной структуры: биополимерных матриц, вспененных материалов, суспензий и структурноориентированных биополимерных матриц.

Проведенный комплекс экспериментальных и аналитических исследований позволил выделить типы материалов в зависимости от их строения и технологии получения.

Полученные данные используются в Главе 4 диссертационной работы при разработке математических моделей этапов предварительной заморозки и последующей вакуумной сублимационной сушки.

Глава 3. Экспериментальные исследования интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки

В данной главе диссертационной работы в соответствии со стратегией решения поставленных задач (рисунок 1.21 – задача II) представлены способы интенсификации и экспериментальные исследования кинетики процесса вакуумной сублимационной сушки на каждом этапе ведения процесса: от предварительной заморозки до непосредственно самой сушки. Проведен сравнительный анализ режимов заморозки, а также режимов последующей вакуумной сублимационной сушки.

В главе представлены аналитические исследования полученных образцов (рисунок 1.21 – задача I–II), сделаны выводы о влиянии ультразвука, примененного на этапе предварительной заморозки, на функциональные характеристики и структуру получаемых материалов.

3.1 Экспериментальные исследования интенсификации процесса предварительной заморозки

Актуальной задачей на сегодняшний день является исследование и интенсификация (сокращение времени фазового перехода) процесса кристаллизации полимерных материалов в рамках технологии вакуумной сублимационной сушки. С целью получения более качественных продуктов и снижения стоимости технологии получения полимерных материалов (матриков). Кроме того, важной задачей является реализация способа контролируемого зародышеобразования в процессе заморозки.

На основании проведенного литературного обзора для интенсификации этапа замораживания был выбран метод ультразвуковой обработки с частотой 40000 Гц и высокой выходной мощностью 50 Вт.

Полученные результаты имеют важные практические аспекты в области интенсификации промышленного замораживания, как одной из стадий технологии вакуумной сублимационной сушки.

3.1.1 Разработка установки для проведения процесса предварительной заморозки с ультразвуковым воздействием

Для проведения экспериментов по интенсификации процесса замораживания исследуемых растворов полимеров: альгината натрия, хитозана, альгинат-хитозана и ПВС, была скомплектована установка. На рисунке 3.1 приведена принципиальная схема установки (рисунок 3.1 А), а также внешний вид ультразвуковой системы и составляющих ее элементов (рисунок 3.1 Б).

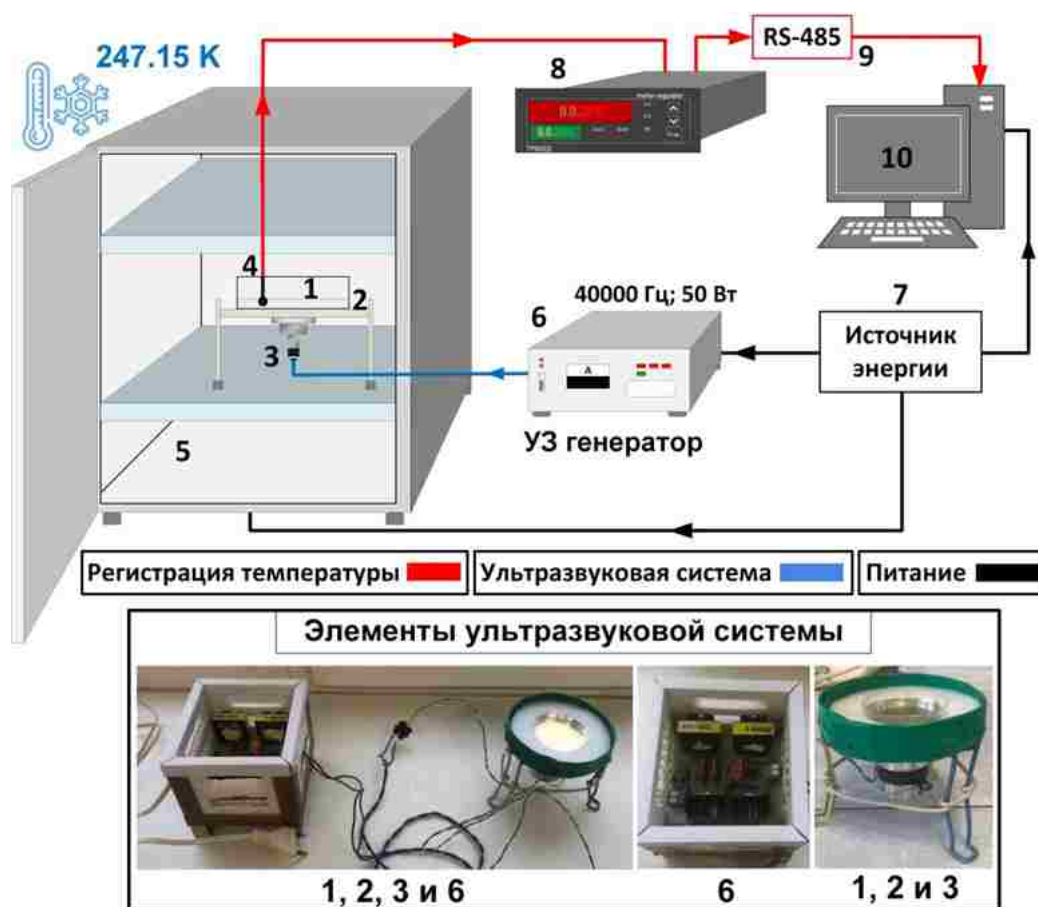


Рисунок 3.1 – Принципиальная схема установки для ультразвуковой заморозки (А), внешний вид ультразвуковой системы (Б): 1 – чашка Петри, 2 – подставка, 3 – пьезоэлемент, 4 – термопара, 5 – морозильная камера, 6 – генератор ультразвука, 7 – источник питания, 8 – регистратор температуры, 9 – интерфейс RS-485, 10 – персональный компьютер

Для проведения исследований по сонокристаллизации соответствующие растворы полимеров заливали в чашки Петри диаметром 0.06 м так, чтобы толщина слоя составляла 0.003 м. Данная толщина слоя образцов была выбрана

ввиду следующих причин. Во-первых, при большой толщине слоя раствора градиент скорости замерзания может привести к образованию различных по размерам кристаллов льда в осевом сечении. Во-вторых, верхний слой раствора, расположенный дальше от источника ультразвуковых колебаний, может не подвергаться ультразвуковому воздействию. Далее чашку Петри (1) с исследуемым раствором устанавливали на сконструированную подставку (2), в нижней части которой установлен пьезоэлемент (3). Толщина нижней части подставки (2) составляет 0.00035 м, поэтому предполагается минимальное влияние толщины подставки (2) на затухание ультразвуковых волн. Для того, чтобы избежать эффекта затухания ультразвуковых волн, связанного с неоднородностью среды (потенциальными зазорами между подставкой и чашкой Петри), верхнюю часть подставки (2) смачивали водой для увеличения контакта между поверхностями двух объектов (1) и (2). В объем раствора опускали термопару (4) для фиксации изменений значений температуры во время проведения эксперимента. Конструкцию элементов (1), (2), (3) и (4) помещали в морозильную камеру (5) с заданной температурой 247.15 К. С помощью генератора ультразвука (6) осуществлялось преобразование постоянного напряжения источника питания (7) в напряжение ультразвуковой частоты. В момент начала эксперимента включенный генератор ультразвука (6) приводил к возбуждению пластины пьезоэлемента (3), в результате чего исследуемый раствор подвергался ультразвуковому воздействию. Сигнал от термопары (4) передавался к регистратору температуры (8) и по интерфейсу RS-485 (9) информация об изменении температуры раствора записывалась на персональный компьютер (10). В экспериментальной работе использовался генератор ультразвука с выходной мощностью равной 50 Вт и частотой 40000 Гц. Технические характеристики термопары и регистратора температуры приведены в разделе 2.2.1. Таким образом были получены структурноориентированные ультразвуком замороженные полимерные материалы: Алг-УЗ, Хт-УЗ, Алг-Хт-УЗ, Алг-Ж-УЗ, сПВС-УЗ, т.к. ультразвук способствовал направленному росту кристаллов льда.

При проведении процесса замораживания исследуемых растворов

полимеров был выбран импульсный режим воздействия ультразвуком, который можно представить следующим образом:

1. На первом этапе раствор охлаждают без ультразвукового воздействия от начальной температуры до температуры равной 273.15 К, следя за показаниями регистратора температуры.

2. После того, как температура раствора понизилась до 273.15 К, раствор начинают обрабатывать ультразвуком в течении 5 секунд, далее ультразвуковой импульс останавливают на 30 секунд, после чего снова подают ультразвуковой импульс на 5 секунд.

3. Данная операция продолжается до тех пор, пока не завершится период фазового перехода, после чего обработку ультразвуковым импульсом прекращают. Период фазового перехода отслеживают по показаниям регистратора температуры: резкое снижение температуры раствора свидетельствует о завершении фазового перехода.

Импульсный режим воздействия ультразвуком является более выгодным в отличии от режима с постоянным воздействием, т.к. позволяет предотвращать перегревание нижней поверхности образца, связанного с переходом механической энергии источника ультразвуковых колебаний в тепловую энергию. Кроме того, в эксперименте было установлено, что повышение времени воздействия ультразвука на замораживаемый раствор с 5 до 10 секунд приводит к локальному повышению температуры, из-за чего время фазового перехода может увеличиваться по сравнению с растворами без ультразвуковой обработки.

При проведении экспериментальной работы, необходимо также понимать, как параметры ультразвука, мощность и частота, влияют на интенсивность ультразвука и акустическое давление, оказываемое на исследуемый раствор. Как уже отмечалось ранее мощность ультразвука оказывает значительное влияние на степень переохлаждения раствора, от которой зависят размеры образующихся кристаллов льда и общее время заморозки. От номинальной мощности зависят интенсивность ультразвука, амплитуда и акустическое давление. Интенсивность

ультразвуковых колебаний выражает количество энергии, проходящее через единицу площади поверхности в течении секунды, зависит от номинальной мощности и рассчитывается по уравнению (3.1):

$$I = \frac{P_{\text{нм}}}{A} \quad (3.1)$$

где I – интенсивность ультразвуковых колебаний, Вт/м²; $P_{\text{нм}}$ – номинальная мощность, Вт; A – единица площади поверхности, м².

Амплитуда акустического давления $P_{\text{амп}}$ зависит от интенсивности ультразвука и рассчитывается по уравнению (3.2):

$$P_{\text{амп}} = \sqrt{2 I \rho C_3} \quad (3.2)$$

где $P_{\text{амп}}$ – амплитуда акустического давления, Па; ρ – плотность среды, кг/м³; C_3 – скорость распространения звука в среде, м/с.

Скорость распространения звука в жидкости рассчитывается по уравнению (3.3):

$$C_3 = \sqrt{\frac{1}{\chi \rho}} \quad (3.3)$$

Параметр χ в уравнении (3.3) является коэффициентом сжимаемости жидкости и для воды равен $4.7 \cdot 10^{-9}$, м²/Н.

Акустическое давление является переменным избыточным давлением, которое возникает в упругой среде при прохождении через нее звуковых или ультразвуковых волн. Акустическое давление и характер его распространения зависят от интенсивности и частоты ультразвука. Акустическое давление подчиняется гармоническому закону и может быть рассчитано по уравнению (3.4):

$$P_{\text{акуст}} = P_{\text{амп}} \cos[\omega \tau] \quad (3.4)$$

где $P_{\text{акуст}}$ – акустическое давление, Па; ω – угловая частота, рад/с; τ – время, с.

Частота ультразвуковых колебаний f характеризует число чередований сжатий и растяжений, которым подвержен материал или среда при ультразвуковой обработке. В уравнении (3.4) ω представляет собой угловую частоту и может

быть выражена через уравнение (3.5):

$$\omega = 2 \pi f \quad (3.5)$$

где f – частота ультразвуковых колебаний, Гц.

Тогда, подставляя правую часть уравнения (3.5) в уравнение (3.4) может быть получено выражение акустического давления через частоту ультразвука f :

$$P_{\text{акуст}} = P_{\text{амп}} \cos[2 \pi f \tau] \quad (3.6)$$

С помощью уравнений (3.1) – (3.6) было рассчитано акустическое давление. Профиль акустического давления, а также используемый в экспериментальной работе режим ультразвуковой заморозки графически представлены на рисунке 3.2.

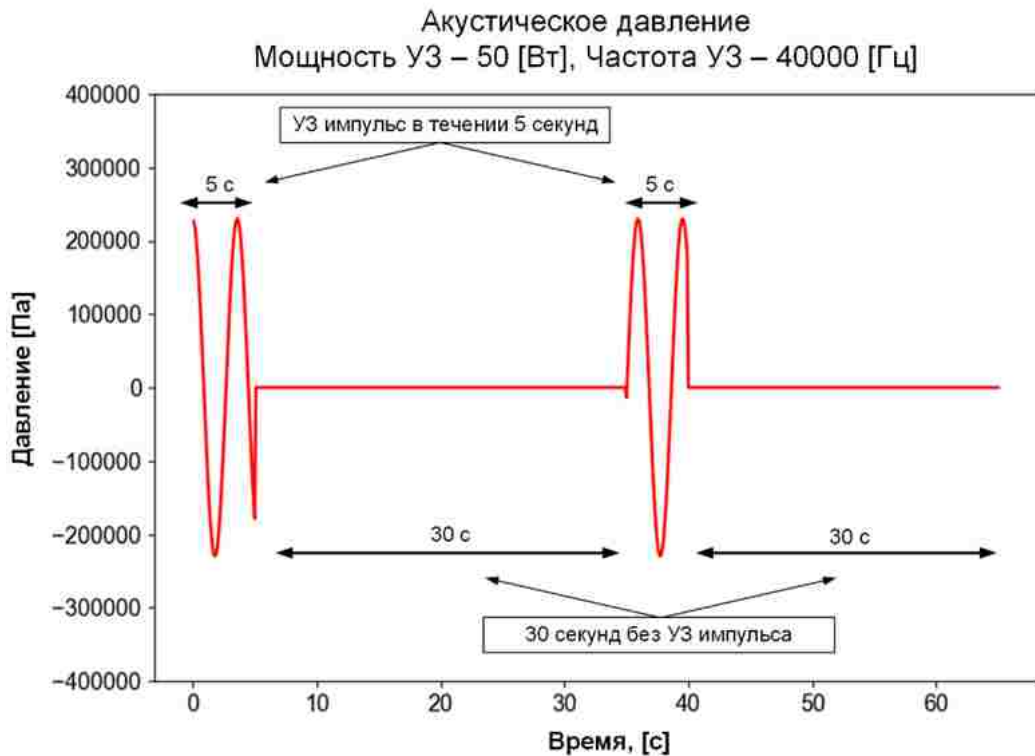


Рисунок 3.2 – Режим ультразвуковой заморозки

С учетом используемой номинальной мощности пьезоэлемента 50 Вт и частоты 40000 Гц, были рассчитаны значения интенсивности и амплитуды ультразвуковых колебаний для исследуемых растворов полимеров (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Значения интенсивности ультразвука и амплитуды ультразвуковых колебаний

Образец	D , м	A , м ²	I , Вт/м ²	ρ , кг/м ³	C_z , м/с	$P_{амп}$, Па
сПВС-УЗ	0.06	0.002826	17692.85	1250	1304.67	240224.31
АЛГ-УЗ				1501	1190.59	251469.10
АЛГ-ХТ-УЗ				1556	1169.35	253741.71
ХТ-УЗ				1600	1153.16	255516.80

По полученным данным можно сделать вывод, что с увеличением плотности раствора значение распространения скорости звука уменьшается, а амплитуда ультразвуковых колебаний возрастает.

3.1.2 Исследование кинетики процесса предварительной заморозки с использованием ультразвукового воздействия

Сравнение экспериментальных кинетических кривых замораживания растворов полимеров, с применением ультразвуковой обработки и без нее, представлены на рисунке 3.3.

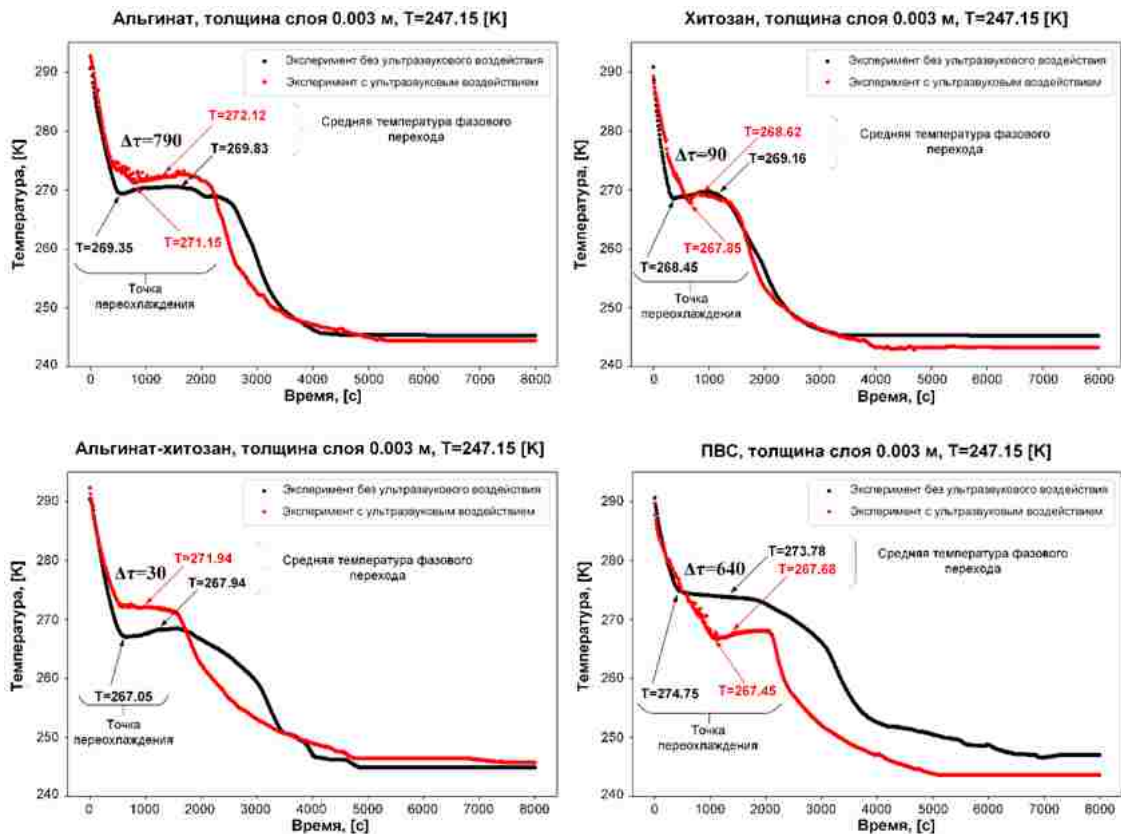


Рисунок 3.3 – Сравнение экспериментальных кинетических кривых замораживания растворов полимеров: альгината натрия, хитозана, альгинат-хитозана, ПВС

Анализ полученных результатов (рисунок 3.3) позволил выявить общую перспективу и преимущества применения ультразвука в процессе заморозки. Для исследуемых растворов полимеров: альгината натрия, хитозана, альгинат-хитозана и ПВС время фазового перехода сократилось на 790, 90, 30 и 640 секунд соответственно. Сокращение времени фазового перехода у растворов, обработанных ультразвуком, может быть связано с образованием большего количества центров кристаллизации. Ультразвук высокой мощности способствует образованию большого количества кавитационных пузырьков, сжатие которых вызывает зарождение кристаллов льда [162]. Кроме того, еще одной причиной сокращения времени фазового перехода может быть явление, связанное с дроблением (за счет ультразвуковых колебаний), уже образованных кристаллов льда, которые в свою очередь могут выступать в качестве новых центров кристаллизации.

Необходимо отметить, что ультразвук также оказал влияние на температуру переохлаждения и фазового перехода исследуемых растворов. Для растворов альгината натрия и альгинат-хитозана температура переохлаждения и фазового перехода повышается. Соответственно ультразвуковое воздействие для данных растворов позволяет инициировать начало зародышеобразования при более низкой степени переохлаждения. Это может быть связано с механизмом акустической кавитации, в результате которого схлопывание кавитационных пузырьков приводит к уменьшению энергетического барьера, необходимого для начала зарождения кристаллов льда [160]. Также можно предположить, что поверхности кавитационных пузырьков могут выступать в качестве сторонних центров зародышеобразования [156–159]. Для раствора хитозана температура фазового перехода имеет тенденцию к понижению. А для раствора ПВС наблюдается явно выраженное понижение температуры фазового перехода.

На рисунке 3.4 представлен внешний вид замороженных образцов без ультразвуковой обработки (условно гомогенные образцы), а также обработанных ультразвуком (структурированные образцы).

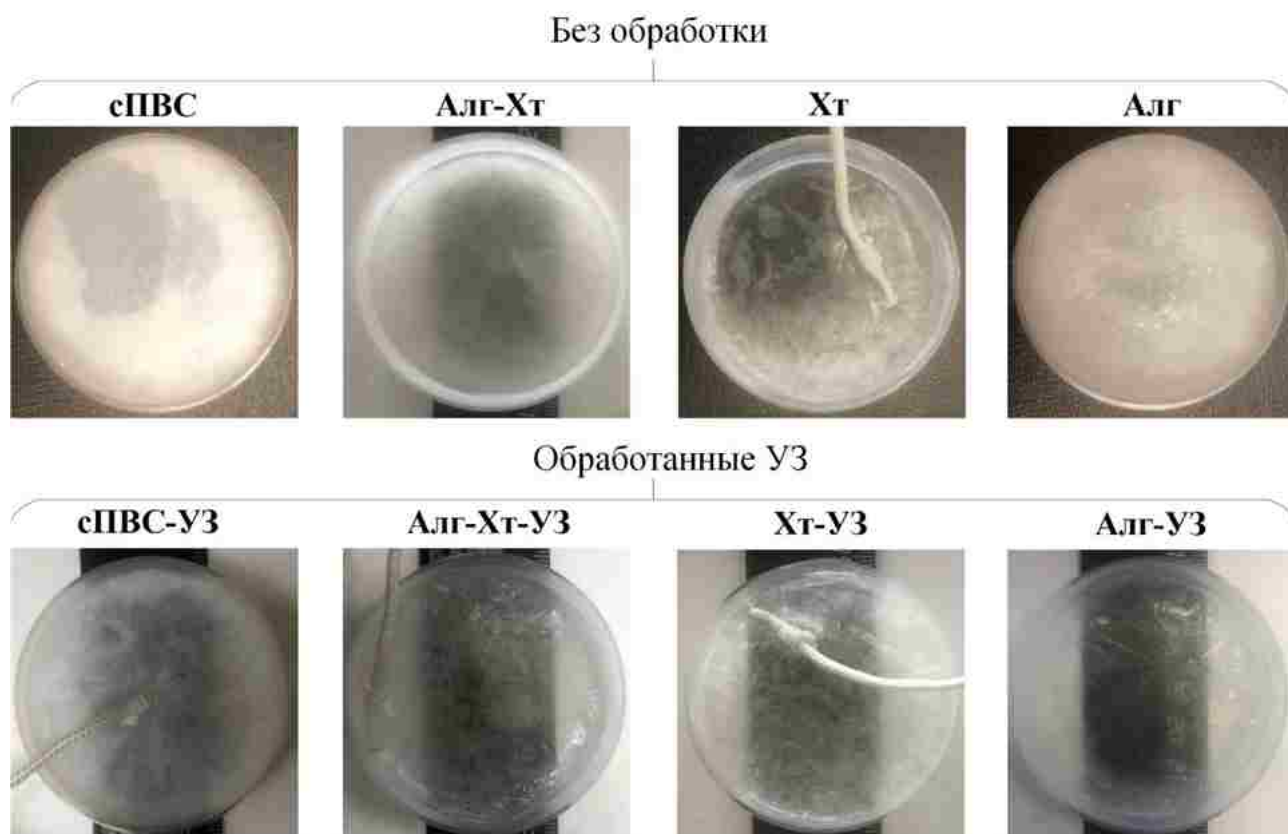


Рисунок 3.4 – Внешний вид образцов, замороженных без обработки ультразвуком и с ультразвуковой обработкой

Сравнение внешнего вида образцов позволило определить еще одно преимущество применения ультразвуковой заморозки. По полученным снимкам замороженных с использованием ультразвука образцов видно, что увеличивается прозрачность, в особенности у альгината натрия и альгинат-хитозана. Данное явление можно объяснить механизмом, по которому результатом схлопывания кавитационных пузырьков при ультразвуковой обработке является локальное повышение температуры (образование горячих точек), ведущее к растворению примесей, находящихся на поверхности кристаллов льда [162]. Кроме того, увеличение прозрачности у образцов можно связать с направленным структурированием кристаллов льда в объемах образцов, т.е. более плотная и упорядоченная кристаллическая решетка ведет к уменьшению рассеивания света, падающего на образец. У образцов, замороженных без обработки ультразвуком, зарождение кристаллов льда является стохастическим процессом, без образования упорядоченной структуры, поэтому свет преломляется сильнее, следовательно,

прозрачность образцов уменьшается.

При исследовании кинетики заморозки, также рассматривалось влияние толщины слоя растворов полимеров, обработанных и не обработанных ультразвуком, на время фазового перехода и кинетику этапа заморозки в целом. На рисунке 3.5 приведены кинетические кривые замораживания для раствора альгината натрия с различной толщиной заливки раствора.

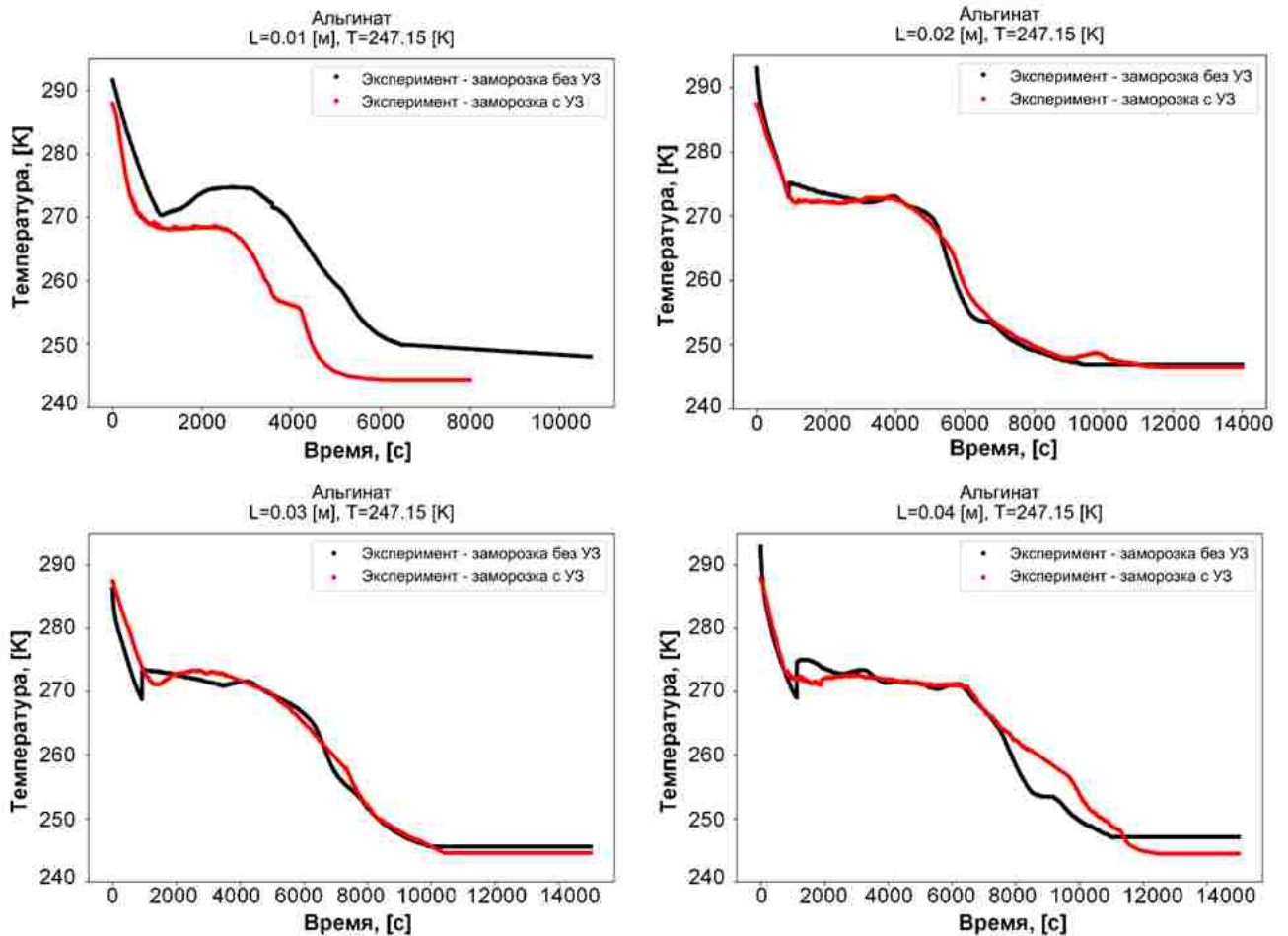


Рисунок 3.5 – Влияние толщины слоя раствора альгината натрия, обрабатываемого ультразвуком, на кинетику заморозки и время фазового перехода

Анализ полученных результатов показал, что увеличение толщины слоя раствора альгината натрия (образец Алг) привело к увеличению времени фазового перехода. При этом применение ультразвука на этапе заморозки (образец Алг-УЗ) способствовало сокращению времени фазового перехода только при толщине слоя равной 0.01 м, дальнейшее увеличение толщины слоя приводило к увеличению времени фазового перехода и этапа заморозки в целом.

3.1.3 Исследование влияния ультразвука на распределение по размерам образующихся кристаллов льда

В экспериментальной работе были получены микрофотографии кристаллов льда по методике, приведенной в разделе 2.2.3, для исследуемых растворов полимеров, обработанных ультразвуком на стадии заморозки. Сравнение морфологии кристаллов льда для образцов, замороженных при обычных условиях, и образцов, обработанных ультразвуком на стадии заморозки, представлено на рисунке 3.6.

Применение ультразвука на этапе фазового перехода в процессе заморозки позволило уменьшить размер образующихся кристаллов льда для всех исследуемых полимеров. На микрофотографиях образцов Алг-УЗ, Хт-УЗ и Алг-Хт-УЗ наблюдаются зоны с большим скоплением мелких кристаллов льда (рисунок 3.6 А), а также зоны свободные от кристаллов льда (рисунок 3.6 Б). Зоны свободные от кристаллов льда представляют собой микроканалы, которые при последующей сублимационной сушке способствуют активному массопереносу влаги.

Равномерное распределение кристаллов льда может повлиять на пористость и, следовательно, на сорбционную способность материалов, получаемых после сушки. Кроме того, структурирование кристаллов льда в замораживаемых полимерах при последующей вакуумной сублимационной сушке способствует образованию каналов в осевом сечении, что может благоприятно сказаться на диффузии кислорода или питательных веществ, поступающих в полимерный каркас.

Анализ микрофотографий кристаллов льда (рисунок 3.6) для исследуемых растворов полимеров, обработанных ультразвуком, позволил предположить, что в случае образца Алг-УЗ ультразвук оказывает эффект дробления образующихся кристаллов на стадии формирования зародышей.

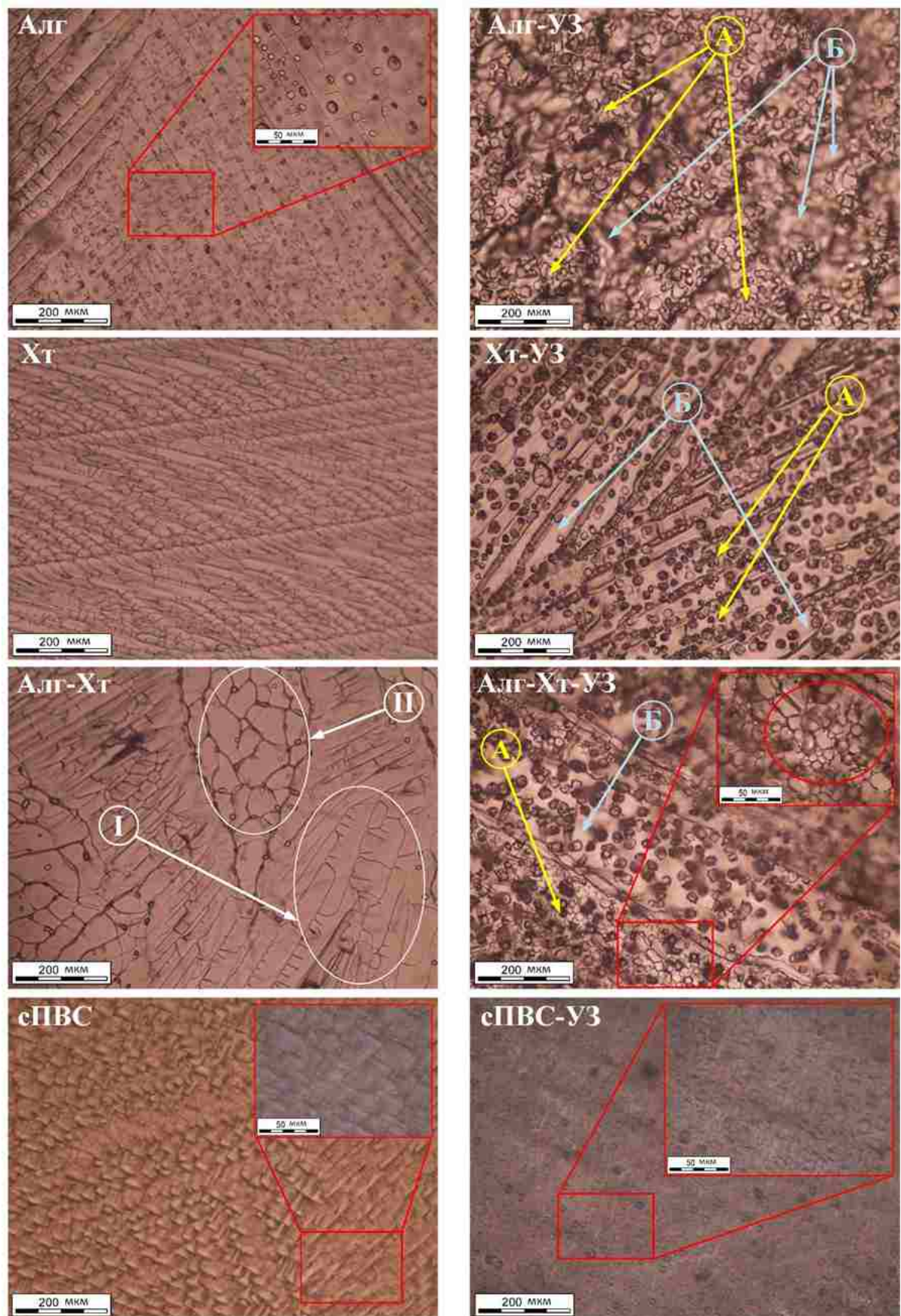


Рисунок 3.6 – Микрофотографии кристаллов льда для исследуемых полимеров: наложение текстур альгината (I) и хитозана (II) по отдельности; скопление мелких кристаллов льда(А); образование микроканалов (Б)

Несмотря на то, что температура фазового перехода для двух образцов: Алг-УЗ и Алг-Хт-УЗ повысилась (рисунок 3.3), размер образованных кристаллов льда уменьшился для всех исследуемых образцов (рисунок 3.6). В случае обработки ультразвуком образца Хт-УЗ образуются кристаллы неправильной многогранной формы, но при этом в образце сохраняются и кристаллы вытянутой формы. В образце Алг-Хт-УЗ наблюдается эффект агломерации раздробленных кристаллов альгината и многогранников неправильной формы хитозана. Однако, в образце Алг-Хт-УЗ также появляются шестигранники правильной формы (рисунок 3.7).

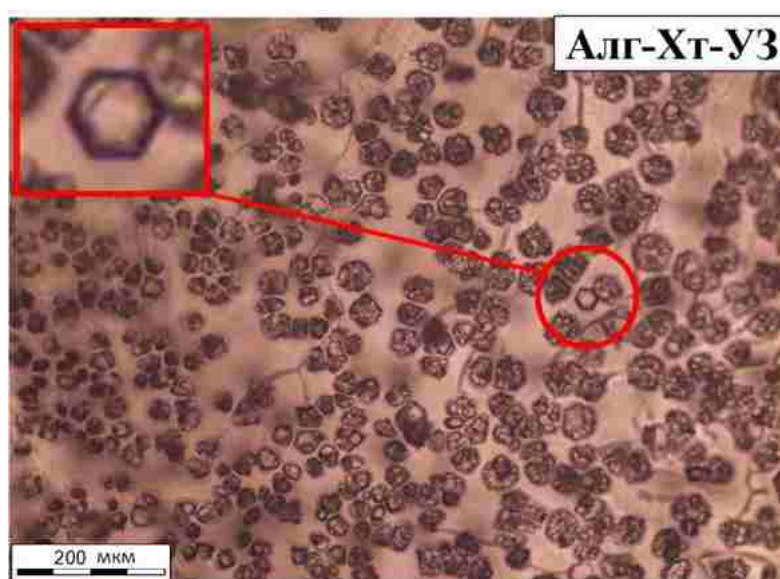


Рисунок 3.7 – Формирование шестигранных кристаллов правильной формы в образце альгинат-хитозана, обработанного ультразвуком при заморозке

Предполагается, что с уменьшением степени переохлаждения раствора, кристаллы будут расти в виде правильных многогранников. Это также сказывается на сокращении времени фазового перехода, связанного с понижением энергетического барьера на зародышеобразование [160]. Так как формирование кристаллов правильной формы, требует минимума количества энергии. Образец Хт-УЗ в отличие от Алг-Хт-УЗ имел большую степень переохлаждения (рисунок 3.3), поэтому в нем образуются многогранники неправильной формы. В случае образца сПВС-УЗ предполагается наличие областей менее и более насыщенных полимером, как было отмечено выше в разделе 2.2.3.

Применение ультразвука на этапе заморозки позволило достичь более равномерного распределения кристаллов льда по размерам, а также уменьшить максимальный размер кристаллов (рисунок 3.8).

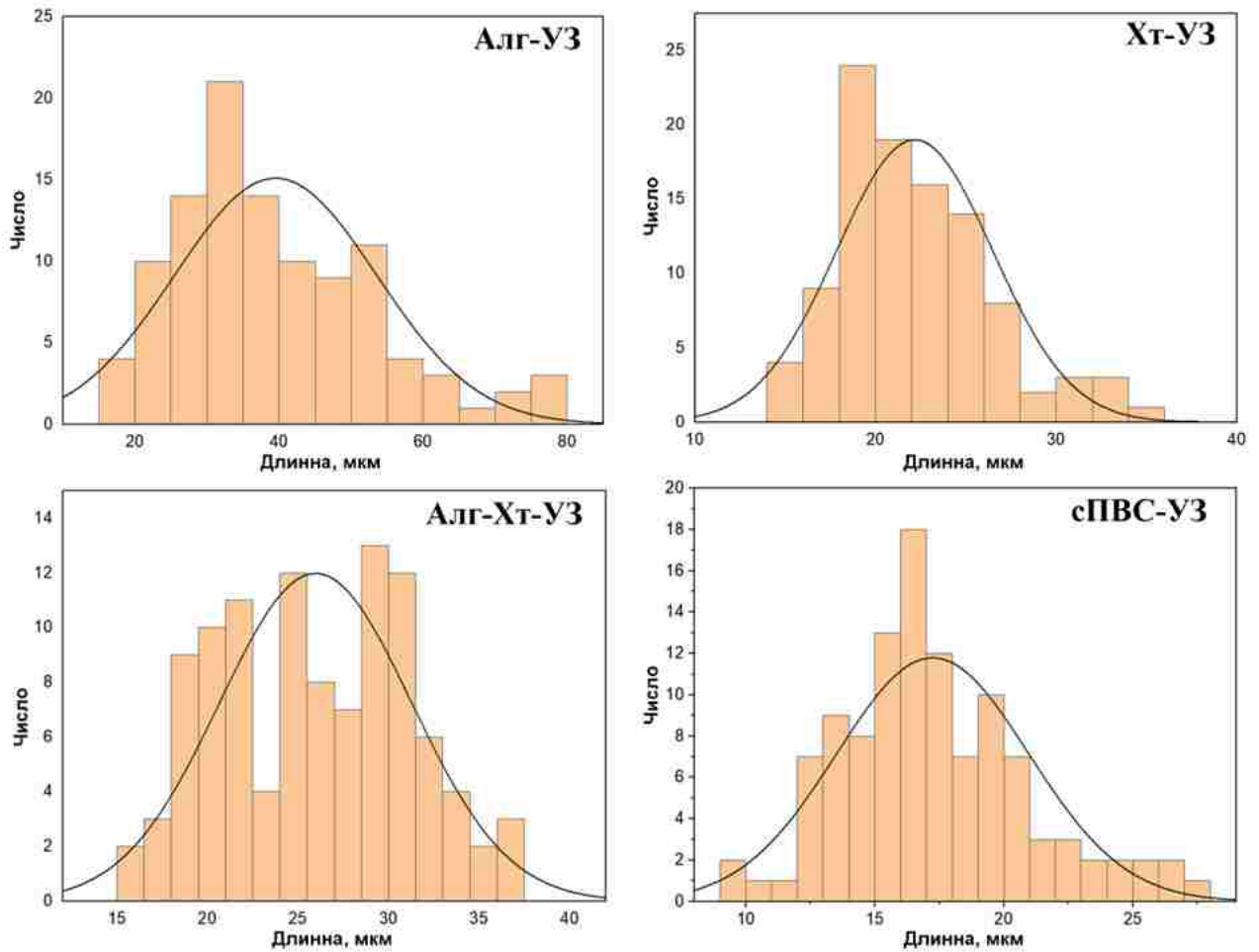


Рисунок 3.8 – Распределение кристаллов льда по размерам для образцов, обработанных ультразвуком на стадии заморозки

По результатам, представленным на рисунке 3.8, можно заметить, что существенное сужение распределения кристаллов по размерам наблюдается для образца Хт-УЗ, по сравнению с образцом Хт, результаты анализа которого были приведены в разделе 2.2.3. Однако, применение ультразвука позволило достичь уменьшения максимального размера кристаллов льда для всех исследуемых растворов полимеров.

В таблице 3.2 приведено сравнение средних размеров кристаллов льда для образцов, обработанных и не обработанных ультразвуком на стадии заморозки.

Таблица 3.2 – Сравнение средних размеров кристаллов льда для исследуемых образцов

Образец	Размер кристаллов, мкм	Образец	Размер кристаллов, мкм
Алг	82.39	Алг-УЗ	39.52
Хт	92.22	Хт-УЗ	22.16
Алг-Хт	74.32	Алг-Хт-УЗ	25.97
сПВС	45.43	сПВС-УЗ	17.24

Для Алг-УЗ размер кристаллов в среднем уменьшился на 52%, для Хт-УЗ на 76%, для Алг-Хт-УЗ на 65% и для сПВС-УЗ на 62%.

Использование ультразвука на этапе заморозки позволяет управлять будущей структурой материалов, за счет контролируемого воздействия на размер образующихся кристаллов льда, их форму, а также на расположения и на распределения направлений осей роста кристаллов в объеме образцов.

3.2 Экспериментальные исследования интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки

Экспериментальные исследования по интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки направлены на решение двух основных задач. Первая задача связана с исследованием однородности получаемой партии, т.к. однородность является важным параметром качества, используемым в технологии сублимационной сушки. На однородность партии в особенности влияет неравномерный отвод паров растворителя от поверхности материала во время сублимационной сушки, что приводит к возникновению градиентов давления, и соответственно к существенным различиям в скоростях сушки в разных участках вакуумной камеры [190]. Кроме того, при масштабировании оборудования градиент давления может резко возрасти. Следовательно, материалы, находящиеся на различном удалении от конденсатора, будут достигать различной глубины обезвоживания, что может существенно сказаться на однородности партии [191]. Поэтому, в рамках решения первой задачи проведены экспериментальные исследования и математическое моделирование (Глава 4)

кинетики сушки материалов различной структуры, находящихся на различном удалении от конденсатора водяных паров. Вторая задача связана с интенсификацией процесса сушки. Для решения данной задачи предлагается устройство вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием.

3.2.1 Исследование влияния давления водяных паров на кинетику вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры

Исследование кинетики сушки материалов, находящихся на разном удалении от конденсатора, проводилось для условно гомогенного образца Алг, и для двух условно гетерогенных образцов ВЖ и Эм-ГВ [190]. Для получения экспериментальных данных по влагосодержанию, перечисленные образцы сушили на нижней первой и верхней пятой полках. Организация процесса вакуумной сублимационной сушки матриц представлена на рисунке 3.9 А.

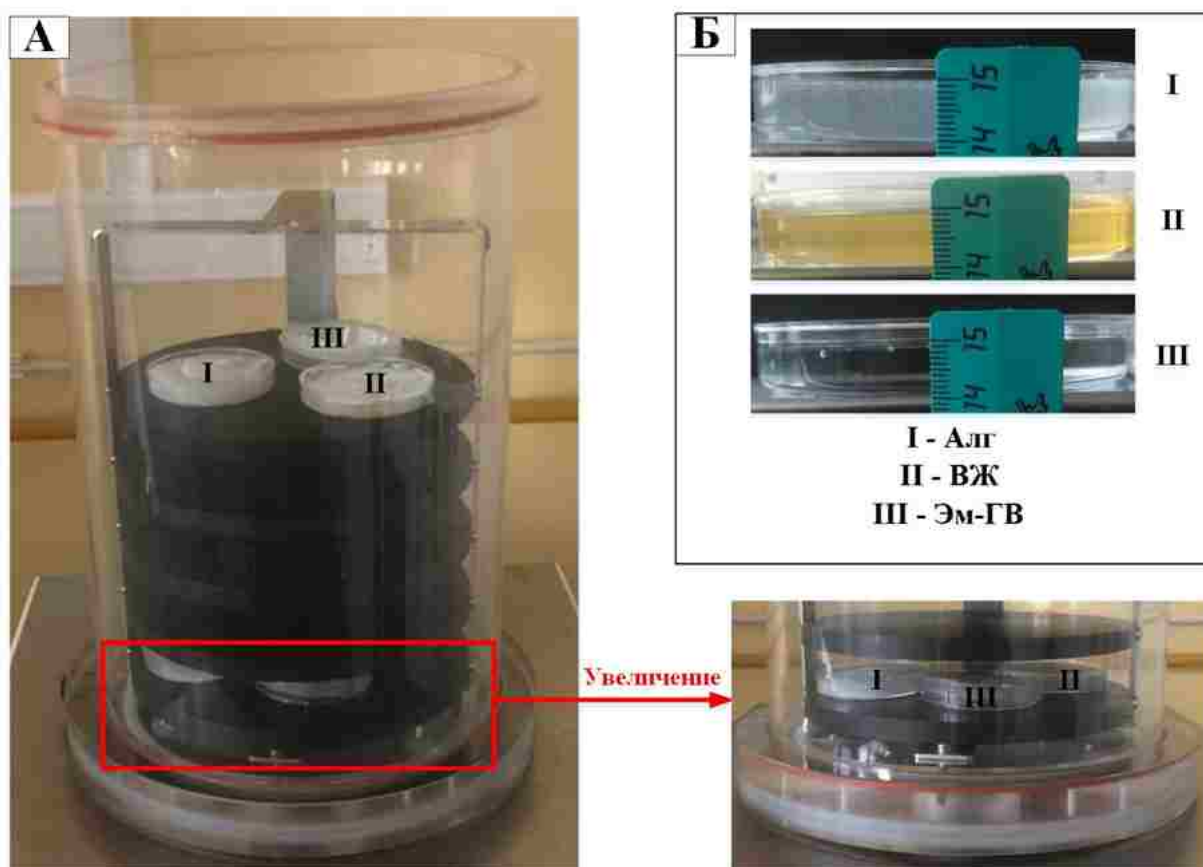


Рисунок 3.9 – Организация процесса сублимационной сушки матриц: сушка трех материалов на первой и пятой полках (А); исходные растворы с толщиной слоя 0.01 м (Б)

Для обеспечения чистоты эксперимента всем исследуемым материалам задавали одинаковую толщину слоя на стадии приготовления растворов равной 0.01 м (рисунок 3.9 Б). А также сушили при одинаковых условиях: температура заморозки материалов 253 К, давление в рабочей камере 100 Па.

Для осуществления процесса вакуумной сублимационной сушки образцов: Алг, ВЖ и Эм-ГВ был выбран режим, в котором температура полок менялась с течением времени ступенчато. В таблице 3.3 представлены температурно-временные параметры для данного режима сушки.

Таблица 3.3 – Температурно-временной режим вакуумной сублимационной сушки при исследовании влияния градиентов давления на кинетику процесса

Температурно-временной режим				
$T_{\text{полки}}, \text{K}$	273.15	278.15	283.15	293.15
τ, c	0–28800	28800–46800	46800–68400	68400–90000

Влагосодержание для трех материалов фиксировали в четырех временных точках, а именно в моменты времени 28800, 46800, 68400, 90000 секунд, соответствующих завершению каждого температурного периода. В каждый из моментов времени процесс вакуумной сублимационной сушки останавливали, а остаточное влагосодержание материалов измеряли с помощью влагоанализатора AXIS AGS 100 (AXIS, Польша) при заданной температуре 323 К. Эксперимент повторяли три раза для каждой экспериментальной точки. Полученные средние значения экспериментальных данных по влагосодержанию приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Экспериментально полученные значения влагосодержания

Наименование образцов	Время, с			
	28800	46800	68400	90000
	Влагосодержание			
	$W_1, \%$	$W_2, \%$	$W_3, \%$	$W_4, \%$
	Нагревательная полка 1			
Алг 1	66.18	21.73	9.68	2.33

Продолжение таблицы 3.4

ВЖ 1	70.26	42.31	15.28	2.79
Эм-ГВ 1	85.84	71.03	63.97	53.85
Высушиваемые матриксы	Нагревательная полка 5			
Алг 5	67.02	22.08	10.96	2.86
ВЖ 5	71.83	44.91	16.03	2.96
Эм-ГВ 5	86.55	75.15	68.18	55.37

Для определения первого и второго периодов сушки, а также для получения значения критического влагосодержания ($W_{кр}$), по полученным экспериментальным данным строили интерполяционные кривые, к которым проводили касательные линии. Точка отклонения интерполяционной кривой от касательной линии является точкой критического влагосодержания $W_{кр}$, которая определяет границу между первым и вторым периодами сушки. На рисунке 3.10 представлены полученные результаты для условно гомогенного материала (образец Алг).

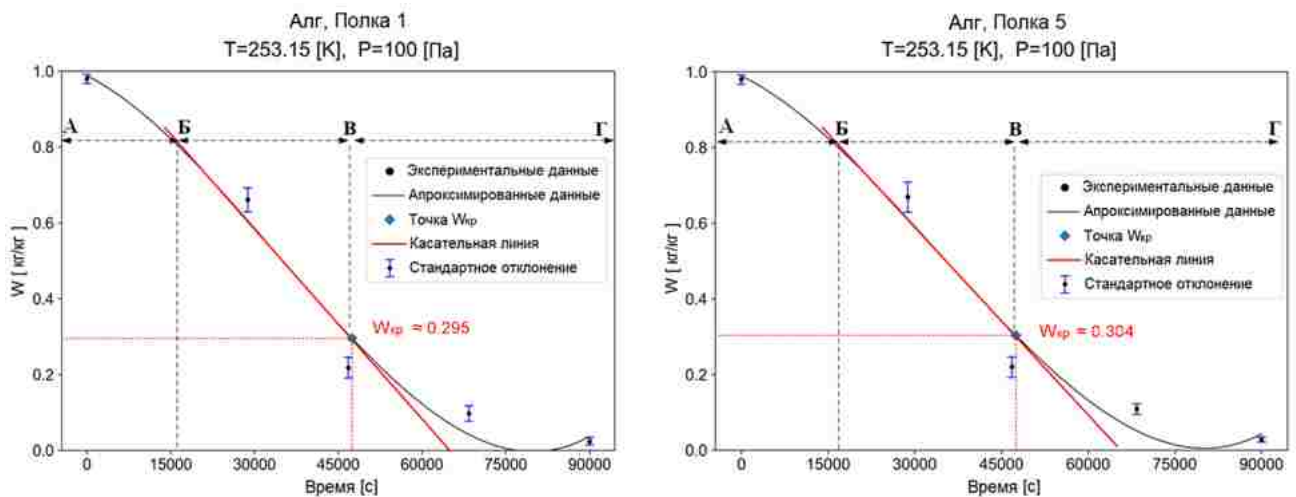


Рисунок 3.10 – Определение периодов сублимационной сушки для условно гомогенного материала (образец Алг): АБ – период прогрева материала, БВ – первый период сушки, ВГ – второй период сушки

На рисунке 3.11 представлены полученные результаты для условно гетерогенного материала (образец ВЖ).

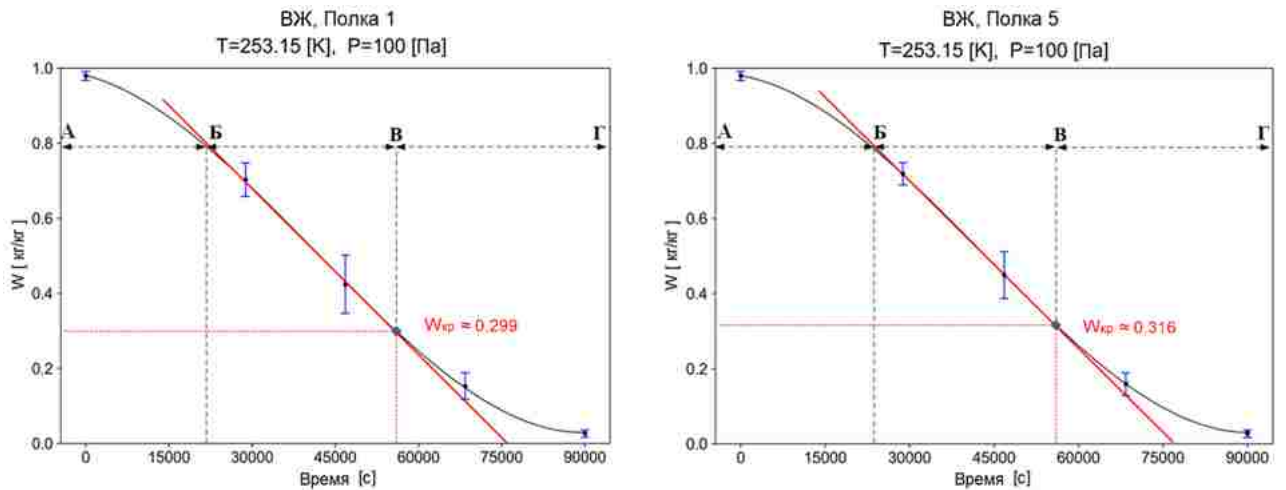


Рисунок 3.11 – Определение периодов сублимационной сушки для условно гетерогенного материала (образец ВЖ): АВ – период прогрева материала, BV – первый период сушки, VG – второй период сушки

Необходимо отметить, что период прогрева материала – отрезок АВ (рисунки 3.10 и 3.11), по данным графикам точно определить невозможно, т.к. в области отрезка АВ мало экспериментальных точек.

Полученные значения критического влагосодержания $W_{кр}$ использовались в качестве входных данных для дальнейшего математического моделирования кинетики сублимационной сушки условно гомогенного и гетерогенного материалов (Глава 4).

На рисунке 3.12 представлены результаты, полученные для затвердевшей эмульсии (образец Эм-ГВ).

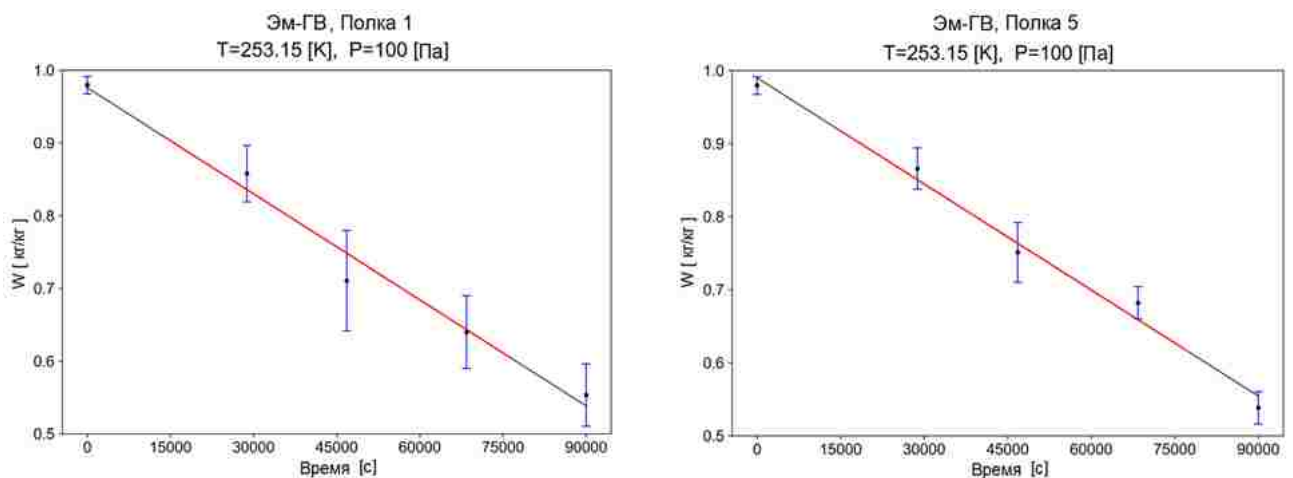


Рисунок 3.12 – Определение периодов сублимационной сушки для затвердевшей эмульсии (образец Эм-ГВ)

Для затвердевшей эмульсии (образец Эм-ГВ) не представляется возможным выделить второй период сушки по полученным экспериментальным данным (таблица 3.4), т.к. на экспериментальных кривых точка перегиба не достигнута (присутствует только прямолинейный участок) (рисунок 3.12); остаточное влагосодержание в конце сушки составило 55.37 – 55.85%. По теории сушки разделяют первый и второй периоды сушки, при этом в первом периоде удаляется большая часть влаги (70 – 90%), так называемой замороженной влаги. При этом параметр $W_{кр}$ определяет границу между первым и вторым периодами сушки, поэтому было предположено, что значение $W_{кр}$ для затвердевшей эмульсии может быть равным 0.3 кг/кг в конце первого периода сушки.

Полученные экспериментальные данные кинетики сушки для трех материалов различной структуры использовались для дальнейшей оценки адекватности разработанной математической модели (Глава 4).

3.2.2 Разработка устройства вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным нагревом и ультразвуковым воздействием в объеме рабочей камеры

Разработка устройства вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным (ИК) и ультразвуковым (УЗ) воздействием происходила на базе существующей установки Coolsafe 100-9 (LaboGene™, Дания) – рисунок 3.13 А. Использовались базовые элементы установки: корпус и система охлаждения. Однако, рабочее пространство цилиндрической камеры было дополнено конструктивными элементами, позволяющими проводить процесс вакуумной сублимационной сушки с инфракрасным и ультразвуковым воздействием (рисунок 3.13 Б).

Модернизация сушилki и использование элементов собственной конструкции, позволили расширить возможности установки и подключить датчики влагосодержания и температуры, а также пьезоэлемент и источник инфракрасного нагрева к системе управления.

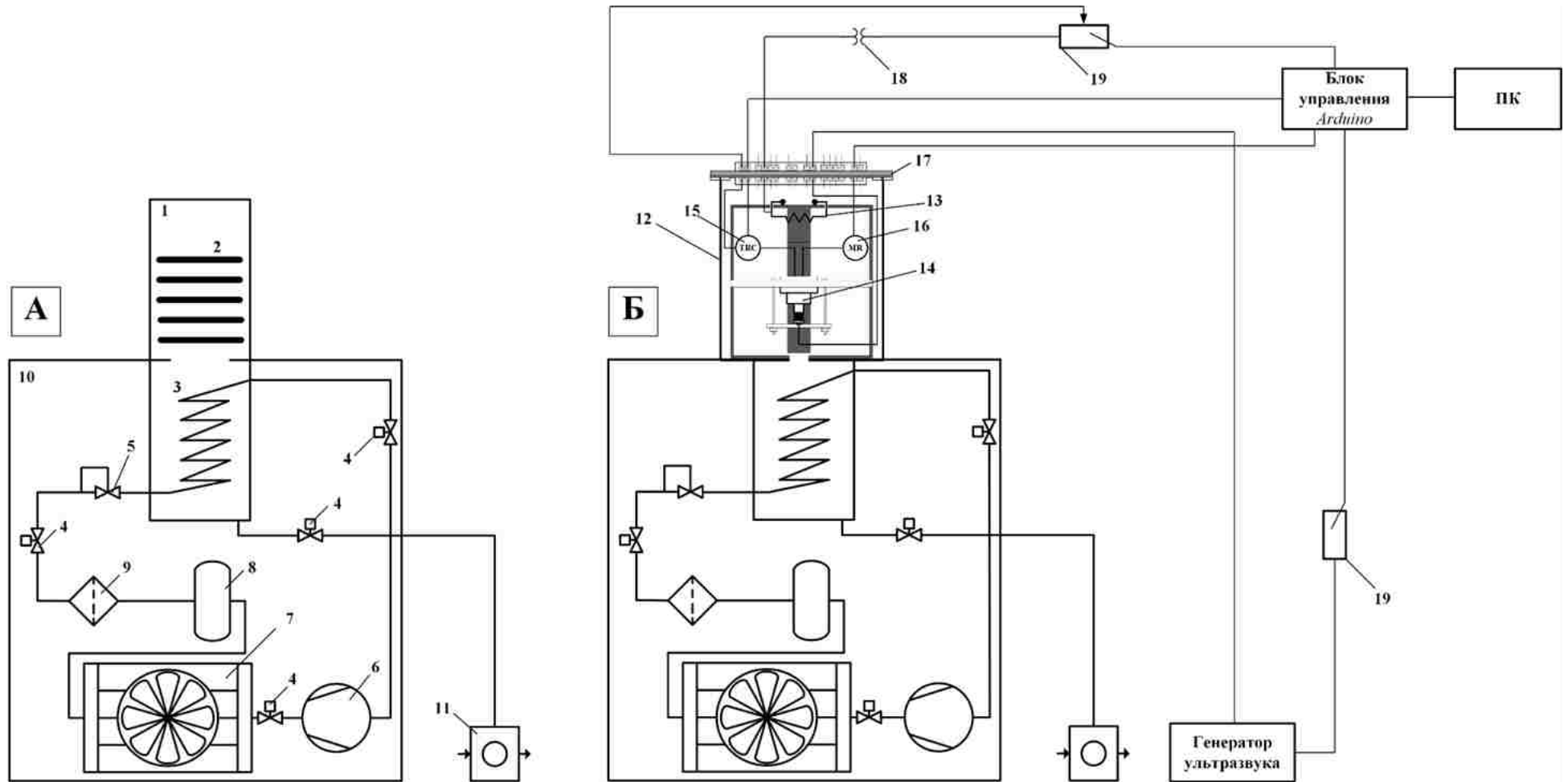


Рисунок 3.13 – Модернизация вакуумной сублимационной установки: схема обычной установки (А), 1 – рабочая камера, 2 – нагревательные полки, 3 – конденсатор, 4 и 5 – клапаны, 6 – компрессор, 7 – конденсатор с воздушным охлаждением, 8 – сборник, 9 – фильтр осушитель, 10 – корпус, 11 – вакуумный насос; схема разработанной установки (Б), 12 – рабочая камера, 13 – источник ИК, 14 – источник УЗ, 15 – датчик температуры, 16 – датчик влагосодержания, 17 – крышка установки, 18 – понижающий трансформатор, 19 – реле переключения

Система контроля и автоматизации процесса сублимационной сушки включает микроконтроллер на базе Arduino, подключенный к компьютеру, и обеспечивающий возможность изменения режимов работы инфракрасных диодных нагревательных элементов, времени воздействия ультразвуком и регистрации показаний датчиков.

Чертеж рабочей камеры сублимационной установки с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием представлен на рисунке 3.14.

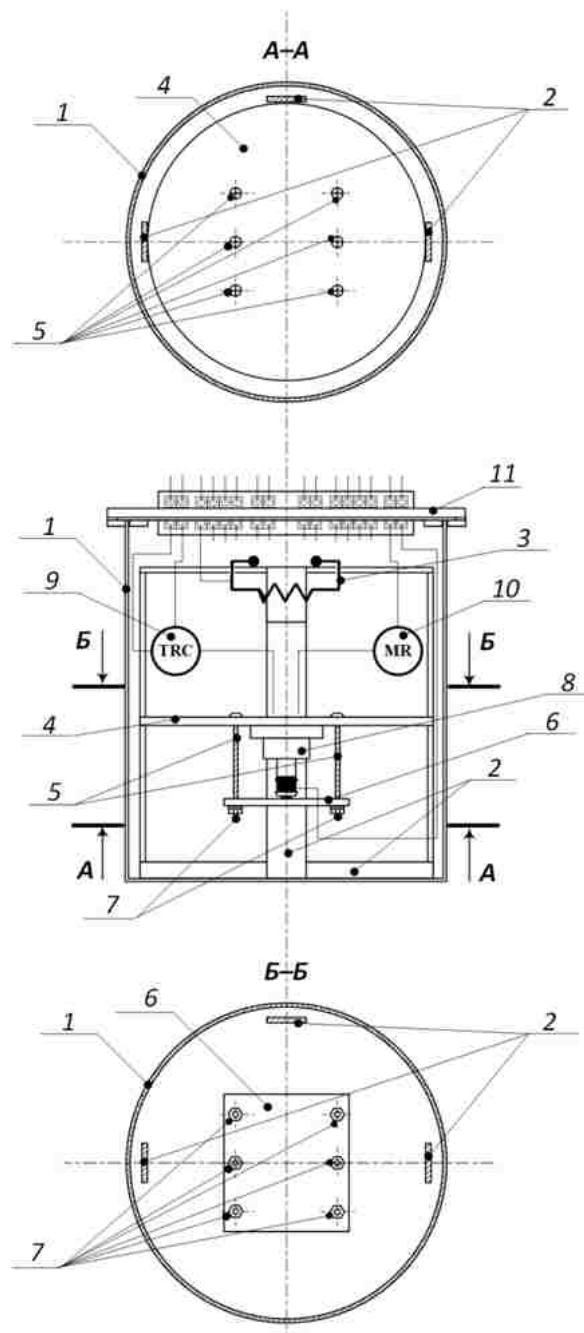


Рисунок 3.14 – Чертеж рабочей камеры сублимационной установки с ИК и УЗ воздействием:
вид сверху (разрез А-А), вид снизу (разрез Б-Б)

Внутри рабочей камеры (1) модернизированной сублимационной установки (рисунок 3.14) находится металлический каркас (2), в верхней части которого предусмотрены отверстия для закрепления инфракрасных диодных нагревательных элементов (3). По центру металлического каркаса (2) предусмотрены три отверстия, в которые вставляется ультразвуковая платформа, выполненная в виде круглой металлической пластины (4) с шестью отверстиями для болтов (5). Наличие болтов необходимо для закрепления съемной прижимной пластины прямоугольной формы (6). Прижимная пластина расположена по центру и закреплена снизу шестью гайками (7). Гайки позволяют плотно прижимать пьезоэлемент (8) к нижней поверхности металлической пластины (4) и при необходимости производить замену пьезоэлемента с целью увеличения или уменьшения мощности и частоты ультразвука. Также рабочая камера снабжена датчиками температуры (9) и влагосодержания (10), необходимых для исследования кинетики сушки материалов. Сверху рабочая камера накрывается круглой металлической крышкой (11), схема которой приведена на рисунке 3.15.

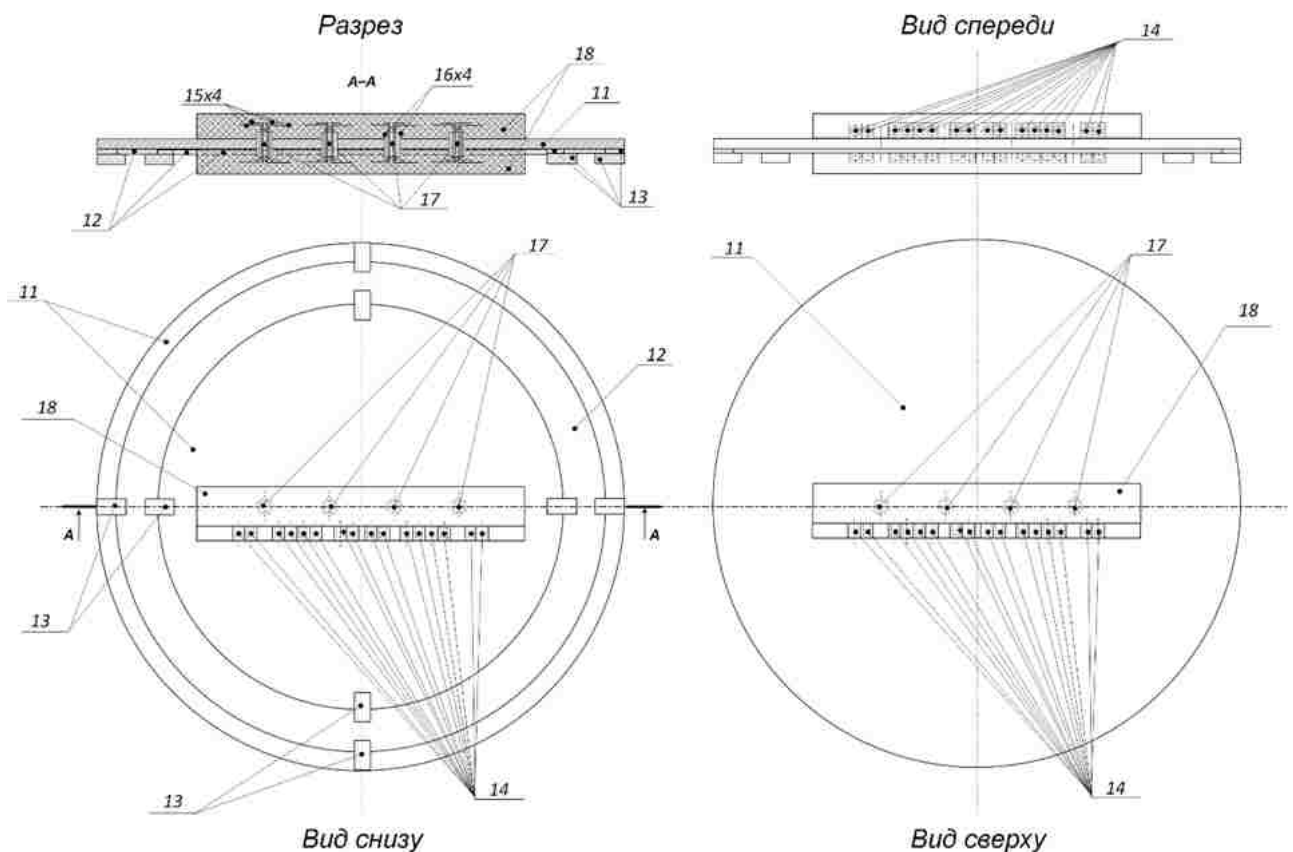


Рисунок 3.15 – Схема металлической крышки для вакуумной сублимационной установки

С внутренней стороны металлической крышки (11) по краям находится резиновая прокладка (12) и четыре фиксатора (13), обеспечивающих плотное прилегание крышки (11) к цилиндру (1) (рисунок 3.14). На внешней и внутренней сторонах крышки (11) установлены клемные колодки (14), по шестнадцать клемм с обеих сторон, электрически связанные проводами (15), проходящими через четыре алюминиевых полых трубки (16). Трубки вставлены в сквозные отверстия (17), которые выполнены в крышке (11) и герметично залиты эпоксидной смолой (18) с обеих сторон крышки (11). Клемные колодки необходимы для подключения к электрической сети датчиков температуры (9), влагосодержания (10) и снятия их показаний, а также для подключения канала регулирования работы инфракрасных диодных нагревательных элементов (3) и ультразвуковой платформы.

Система контроля и автоматизации процесса вакуумной сублимационной сушки представлена микроконтроллером на базе Arduino, подключенном к компьютеру, а также цифровыми датчиками температуры, погружными аналоговыми датчиками влагосодержания и двумя реле переключения, с помощью которых регулируется работа инфракрасных нагревательных элементов и источника ультразвука.

При работе с аналоговыми датчиками влагосодержания производилась их калибровка. Датчик влагосодержания в зависимости от значения влажности выдает определенное выходное напряжение, которое обратно пропорционально влагосодержанию. Аналоговый вывод датчика подключен к аналоговому входу Arduino, который представляет собой аналого-цифровой преобразователь (АЦП) с разрешением 10 бит, что позволяет на выходе получать значения от 0 до 1023. АЦП преобразует напряжение на выходе в двоичный цифровой код. Определение максимального и минимального выходного напряжения датчика производилось в вакуумной камере лиофилизатора. Максимальное значение напряжения определялось по абсолютно сухому датчику влагосодержания, значение, полученное на выходе было равным 623. Для определения минимального значения напряжения датчик влагосодержания предварительно замораживали с водой, после чего помещали в камеру лиофилизатора при давлении 68 Па.

Минимальное выходное значение датчика влагосодержания по воде составило 587. При работе с полимерами также проверялись значения выходного напряжения. Значения, полученные на выходе датчика, незначительно отличались от значений по воде, максимальное отклонение для полимеров составляло 1, 2 единицы. Калибровку датчика влагосодержания проводили один раз, после чего начинали серию экспериментов.

Для организации работы процесса вакуумной сублимационной сушки в трех различных режимах было написано три варианта программы на языке программирования C, которые загружались в память микроконтроллера на базе Arduino. Алгоритмы работы программы для трех режимов сублимационной сушки приведены в Приложении 1 данной диссертационной работы. Необходимо отметить, что в алгоритме работы программы для режима с единственным ультразвуковым воздействием отсутствуют блоки, отвечающие за работу ИК источников, тогда как в случае режима с единственным инфракрасным воздействием в алгоритме отсутствуют блоки, отвечающие за работу УЗ источника.

Написанные алгоритмы позволили автоматизировать процесс вакуумной сублимационной сушки и организовать непрерывный сбор данных об изменении температуры и влагосодержания высушиваемых образцов.

Существующие программы для отображения значений полученных микроконтроллером во время работы не адаптированы под конкретный процесс. Поэтому актуальной задачей в рамках интенсификации процесса сублимационной сушки являлась разработка собственного программного модуля, позволяющего взаимодействовать с микроконтроллером, исследовать и анализировать кинетику сушки полимерных материалов в реальном времени. Упрощенный алгоритм работы программного модуля для исследования кинетики вакуумной сублимационной сушки приведен в Приложении 2 данной диссертационной работы. Разработанная система контроля и программный модуль позволили упростить проведение экспериментов по исследованию кинетики сублимационной сушки и фиксацию полученных результатов.

На рисунке 3.16 А представлен внешний вид модернизированной вакуумной сублимационной установки и составляющих ее конструктивных элементов. Интерфейс разработанного программного модуля для исследования кинетики сублимационной сушки материалов представлен двумя интерактивными окнами, дающими представление о ходе процесса сушки (рисунок 3.16 Б, В). Результат работы программы на рисунке 3.16 представлен на примере подключения одного датчика влагосодержания и одного датчика температуры. Однако программный модуль поддерживает возможность подключения до четырех датчиков влагосодержания и температуры.

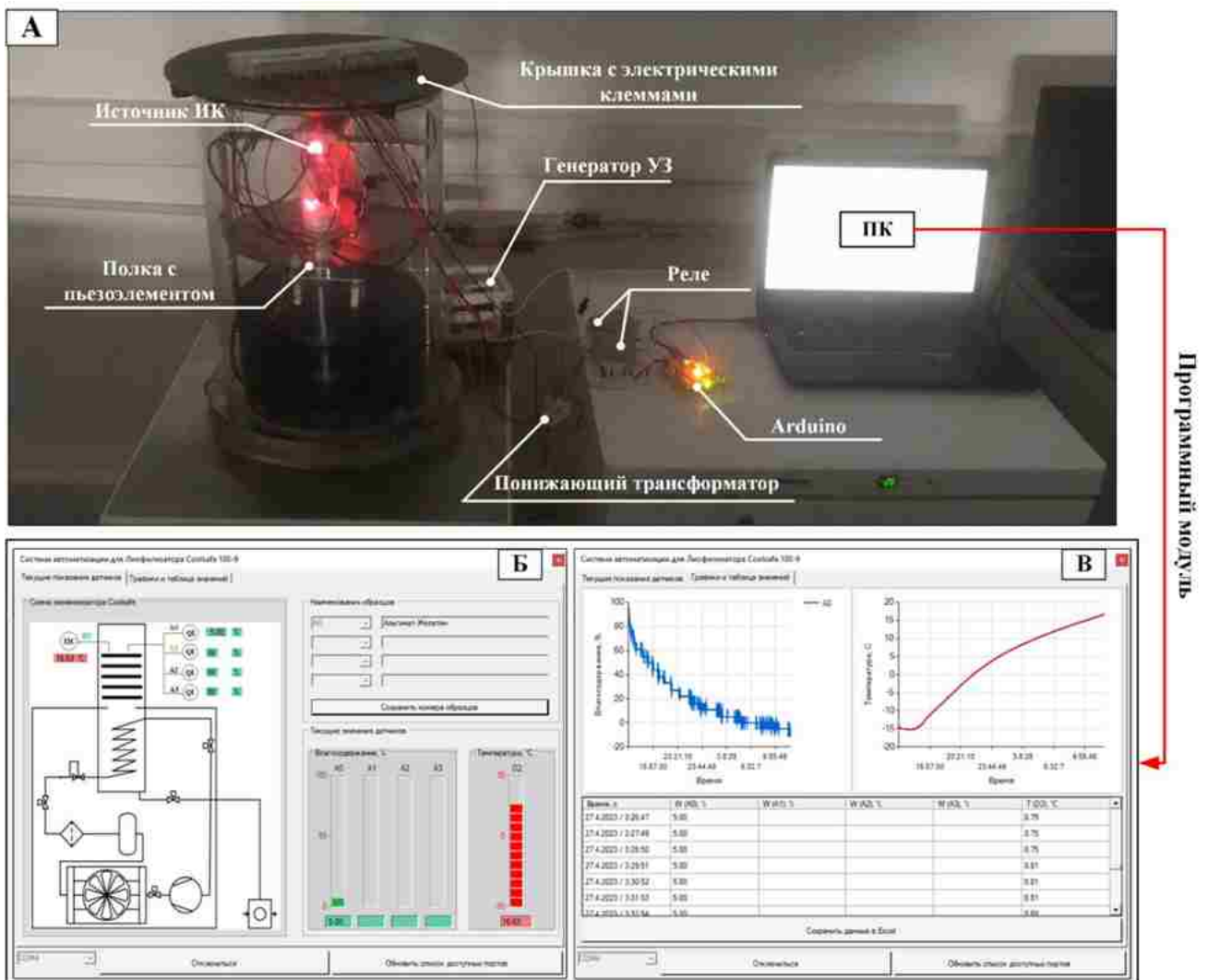


Рисунок 3.16 – Результат работы сублимационной сушилки и программного модуля: внешний вид модернизированной вакуумной сублимационной установки (А), интерфейс главного окна программного модуля (Б), интерфейс окна отображения кинетики сушки (В), Т1С – датчик температуры, М1 – датчик влагосодержания

При проведении процесса вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием, рабочую камеру (рисунок 3.14) посредством профильного соединения совмещают с типовым оборудованием, представляющим собой металлический корпус, внутри которого расположен конденсатор водяных паров, поддержание постоянной температуры на уровне 175.15 К которого обеспечивается циркуляцией хладагента в холодильной системе. Холодильная система представлена компрессором, обеспечивающим движение хладагента по трубкам холодильного контура, теплообменником с воздушным охлаждением, приемным резервуаром, фильтром-осушителем, четырьмя электромагнитными клапанами и одним дроссельным клапаном (рисунок 3.13 А). Сверху рабочая камера плотно накрывается металлической крышкой (рисунок 3.15). Давление в рабочей камере опускается до значения равного 68 Па за счет работы вакуумного насоса. В блоке управления, соединенного с компьютером, задают режим работы ультразвукового генератора, передающего ультразвуковые импульсы пьезоэлементу, а именно временные интервалы включения и выключения реле переключения. Задают верхний предел температуры продукта, при достижении которого инфракрасные диодные нагревательные элементы, соединенные с понижающим трансформатором, автоматически отключаются или включаются. Задают шаг по времени для фиксации показаний датчиков температуры и влагосодержания. В процессе вакуумной сублимационной сушки отходящий водяной пар из продукта, за счет разности давлений, перемещается из рабочей камеры в конденсатор водяных паров, где переходит в кристаллическое состояние до завершения процесса сушки.

Вовремя процесса сублимационной сушки данные об изменении температуры и влагосодержания образца поступают в память микроконтроллера, который подключен к компьютеру. В соответствии с алгоритмом (Приложение 2) в программном модуле необходимо обновить список доступных СОМ-портов для подключения к микроконтроллеру. Считываемые с микроконтроллера данные передаются в программный модуль и отображаются в главном окне программы

(рисунок 3.16 Б): в соответствующих местах схемы лиофилизатора (ТІС и МІ), а также возле индикатора выполнения процесса, отображающего степень завершенности сублимационной сушки (максимальное значение температуры и минимальное значение влагосодержания). Программа поддерживает отображение значений температуры и влагосодержания в реальном времени на графиках (рисунок 3.16 В). Полученные данные автоматически сохраняются четыре раза в сутки и отправляются на почту. При этом присутствует возможность экспорта полученных данных в Excel вручную, при нажатии соответствующей кнопки.

Отображение графиков изменения влагосодержания и температуры образца в реальном времени позволяет оператору процесса принимать решение об изменении параметров – факторов, воздействующих на процесс сушки: времени воздействия инфракрасного излучения и ультразвука, или о завершении процесса сушки. Это позволяет существенно сократить затраты на электроэнергию и проведение экспериментальных работ. Кроме того, программный модуль позволяет упростить процедуру ведения протоколов сушки и подбор необходимых режимов для различных образцов, что особенно важно при работе с большим количеством материалов и фармацевтическими субстанциями.

3.2.3 Исследование кинетики вакуумной сублимационной сушки с инфракрасным нагревом и ультразвуковым воздействием

Экспериментальные исследования кинетики вакуумной сублимационной сушки проводились с помощью модернизированной установки, описанной выше, с получением и изучением характеристик следующих типов материалов: условно гомогенных (сПВС, Алг-Хт и Алг-Ж), структурноориентированных (Алг-Хт-УЗ и Алг-Ж-УЗ) и условно гетерогенных (суспензия).

Первая серия опытов, направленная на оценку работоспособности модернизированной установки (с ИК и УЗ воздействием) и адекватности работы датчиков температуры и влагосодержания, проводилась для условно гомогенного образца ПВС. В ходе работы 3% раствор ПВС делили на шесть частей (каждый по ~30 мл) и переливали в мерные стаканы так, чтобы толщина слоя

составляла 2.5 см. Данная толщина слоя обеспечивала полное погружение датчиков в глубь образцов.

Исследование кинетики вакуумной сублимационной сушки ПВС проводилось при шести различных тестах, информация о которых приведена в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Описание тестов вакуумной сублимационной сушки образца ПВС

Тест	Образец	Описание режима
Тест 1	сПВС	Передача тепла от нагревательной полки
Тест 2		Работа ИК и УЗ источников (на протяжении всего процесса)
Тест 3		Работа УЗ источника (на протяжении всего процесса) и ИК источника (включение, начиная с температуры образца равной 268 К)
Тест 4		Работа только УЗ источника
Тест 5		Работа только ИК источника
Тест 6		Передача тепла от нагревательной полки

При осуществлении процесса вакуумной сублимационной сушки образца сПВС в тесте 1, температура нагревательных полок менялась с течением времени ступенчато, как представлено в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Температурно-временные параметры нагрева полок для теста 1

Температурно-временной режим						
Т _{полки} , К	273.15	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15
τ, мин	0-360	360-720	720-1020	1020-1200	1200-1320	1320-1500

В тесте 1 эксперимент проводился в обычном варианте лиофилизатора (рисунок 3.13 А). При этом использовалась крышка, схема которой приведена на рисунке 3.15, для обеспечения подключения датчиков температуры и влагосодержания и передачи соответствующих измерений на компьютер. Необходимо отметить, что во всех экспериментах (тесты с 1 по 6) стенки рабочей камеры и крышка выполнены из одного и того же материала, толщина стенок не менялась.

При работе в тесте 2, также, как и при работе в тесте 3 передача тепла высушиваемому образцу сПВС осуществлялась за счет работы источников инфракрасного излучения мощностью 3 Вт и ультразвукового генератора. Работа ультразвукового генератора регулировалась системой управления, которая контролировала продолжительность импульса ультразвука с частотой 40000 Гц и мощностью 50 Вт, передающегося от генератора к пьезоэлементу. Продолжительность импульса ультразвука составляла 1 секунду с повтором каждую минуту на протяжении всего процесса сублимационной сушки.

Для теста 3 источник инфракрасного излучения был выключен в первом периоде сушки, однако при достижении температуры образца равной 268 К, источник ИК-излучения включался, что регулировалось системой управления процессом. При этом пьезоэлемент работал как в первом, так и во втором периоде сушки по заданию, как было описано выше.

При работе в тесте 4 вакуумная сублимационная сушка осуществлялась только с импульсным ультразвуковым воздействием. Продолжительность ультразвукового импульса, аналогично тесту 2, составляла 1 секунд с повтором каждую минуту. При работе в тесте 5 вакуумная сублимационная сушка осуществлялась только с инфракрасным воздействием.

Аналогично тесту 1 для теста 6 задавались температурно-временные параметры нагрева полок, приведенные в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Температурно-временные параметры нагрева полок для теста 6

Температурно-временной режим						
Т _{полки} , К	273.15	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15
τ, мин	0-240	240-600	600-900	900-1080	1080-1200	1200-1380

При работе в тесте 6 нагрев полок начинается на 120 минут раньше, чем для теста 1.

Результатом работы, модернизированной вакуумной сублимационной установки с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием, и программного модуля являлась интенсификация процесса сушки, а также анализ

кинетических характеристик (изменение температуры и влагосодержания) образца сПВС.

Для каждого из исследуемых режимов сушки было проведено три повторных эксперимента, необходимых для расчета стандартного отклонения (оценки выборочной дисперсии). При оценке стандартного отклонения сначала определялось среднее арифметическое выборки по уравнению (3.7):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (3.7)$$

где \bar{x} – среднее арифметическое выборки; n – размер выборки; x – элемент выборки; i – номер элемента выборки.

Расчет стандартного отклонения S производился по уравнению (3.8):

$$S = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (3.8)$$

Для оценки сопоставимости кинетических кривых сушки использовались факторы различия и подобия [192]. Фактор различия (f_1) показывает процент ошибки между двумя кривыми сушки, полученными при разных режимах, по всем временным точкам. Фактор различия рассчитывается по уравнению (3.9):

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^k |T_{\text{эксп}t} - T_{\text{расчет}t}|}{\sum_{t=1}^k T_{\text{эксп}t}} \cdot 100\% \quad (3.9)$$

где k – количество временных точек; $T_{\text{эксп}t}$ – экспериментальная средняя температура материала в момент времени t , К; $T_{\text{расчет}t}$ – расчетная средняя температура материала в момент времени t , К.

Фактор различия равен нулю, если кривые сушки идентичны. По мере увеличения различия между двумя кривыми сушки значение фактора возрастает. Кинетические кривые сушки считаются сопоставимыми, если значение фактора различия f_1 находится в интервале от 0 до 15.

Фактор подобия (f_2) – это величина, представляющая собой логарифмическое преобразование значения суммы квадратов ошибок, рассчитанных по разности между значениями двух кривых сушки во всех точках

времени. Фактор подобия рассчитывается по уравнению (3.10):

$$f_2 = 50 \cdot \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^k |T_{экснт} - T_{расчет}|^2}{k}}} \right) \quad (3.10)$$

Кинетические кривые сушки считаются сопоставимыми, если значение фактора подобия f_2 находится в интервале от 50 до 100.

Если хотя бы один из факторов не попадает в диапазон значений, при которых кинетические кривые считаются сопоставимыми, то принимают, что такие кривые значительно различаются.

Результаты исследования кинетики вакуумной сублимационной сушки образца сПВС, а также стандартные отклонения для каждого из экспериментов при шести различных тестах приведены на рисунке 3.17.

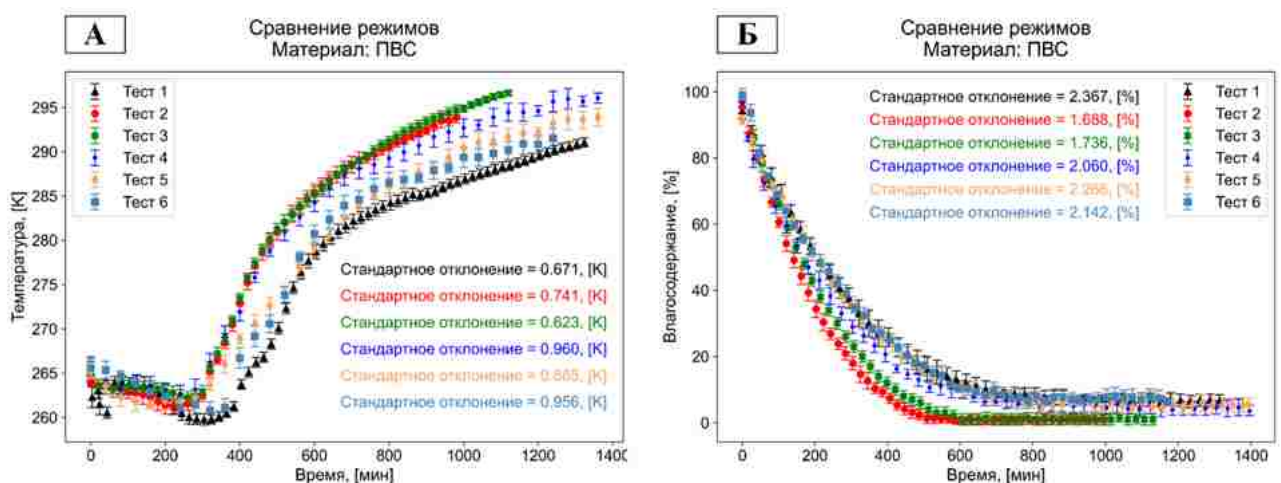


Рисунок 3.17 – Кинетика вакуумной сублимационной сушки сПВС для шести тестов: изменение температуры (А), изменение влагосодержания (Б)

Анализ полученных данных об изменении температуры и влагосодержания образца сПВС в процессе вакуумной сублимационной сушки при различных тестах позволил установить степень влияния интенсифицирующих факторов (инфракрасное излучение и ультразвук) на скорость сушки. Необходимо отметить, что радиационный перенос тепла от стенки камеры для всех шести тестов идентичен.

При работе в тесте 1 нагрев полки (до 278.15 К) включается спустя 360 минут от начала сушки. Из графиков, представленных на рисунке 3.17 видно, что материал прогревается до 273.15 К спустя еще около 180 минут (около 540 минут от начала сушки). С учетом того, что температура замерзания раствора ПВС составляет 267.23 К, в этом временном интервале происходит переход от лиофилизации к тепловой сушке. При этом остаточное влагосодержание материала остается достаточно высоким и составляет 16.7%. Более резкий подъем температуры до 540 минут приводит к более раннему переходу к тепловой сушке и как следствие такой переход происходит при более высоких значениях остаточного влагосодержания, что приводит к разрушению макропористой структуры материала. Дальнейшее плавное повышение температуры связано с тем, что при влажности ниже 9.3% для данного типа материала лимитирующим является процесс диффузии внутри пористого тела, а не подвод тепла к материалу. Более резкое повышение температуры полки может привести к накоплению тепла в материале и его перегреву.

В интервале времени от 0 до 360 минут тест 1 соответствует удалению влаги сублимацией только за счет вакуума (разницы парциальных давлений), поскольку, нагрев полки отсутствует; тест 2 характеризует интенсификацию сублимации влаги из замороженного материала за счет УЗ-импульсов и ИК-нагрева; тест 3 характеризует интенсификацию сублимации влаги только за счет УЗ-импульсов, поскольку в данном временном интервале еще не происходит включения ИК-нагрева (температура материала ниже 267.23 К). Представленные на рисунке 3.17 А температурные кривые показывают, что в результате сублимации во всех тестах происходит снижение температуры материала (эффект самозамораживания), при этом в тестах 2 и 3 материал промораживается не так глубоко, как в тесте 1, а повышение его температуры начинается раньше. Это говорит о том, что большая часть несвязанной влаги в тестах 2 и 3 удаляется сублимацией быстрее, и излишки подводимого тепла способствуют прогреву материала. Между кривыми тестов 2 и 3 разница в данном временном интервале менее заметна, но тем не менее в тесте 2 массоперенос (рисунок 3.17 Б) идет

немного быстрее, чем в тесте 3 без применения ИК-излучения. Следовательно, большее влияние на интенсификацию массопереноса оказывает УЗ, что также наблюдается при сравнении тестов 4 и 5 с тестом 1 – процесс сушки протекает более эффективно в тесте 4, чем в тесте 5. Применение контактного ультразвука во время испарения влаги сублимацией приводит к нагреву материала при подаче УЗ-импульса, а во втором периоде сушки (досушка при положительных температурах, лимитирует диффузионный перенос) может улучшить подвижность воды. Также, необходимо отметить, что сокращение времени выдержки нагревательной полки без подвода энергии к высушиваемому материалу до 240 минут в тесте 6, по сравнению с тестом 1, позволило увеличить температуру образца сПВС (рисунок 3.17 А). При этом, анализ кривой влагосодержания для теста 6 показал, что она незначительно отличается от кривой влагосодержания для теста 1 (рисунок 3.17 Б).

Критерием завершения процесса сушки для всех тестов является значение остаточного влагосодержания равного 3%. Для тестов 1, 4, 5 и 6 процесс был остановлен при более высокой остаточной влажности, так как во временном сечении равном 800 минутам (рисунок 3.17 Б) видно, что процесс сушки идет быстрее для тестов 2 и 3, при этом достигается значение целевого влагосодержания. Однако, кроме значения влагосодержания, необходимо ориентироваться и на показания температуры, так как погрешность датчика влагосодержания составляет $\pm 3\%$. Ближе к завершению процесса сушки изменение значений температуры должно замедляться.

Время сушки для образца сПВС при работе в тесте 1 составило 1362 минуты, при чем конечная температура образца сПВС составила 291.55 К (рисунок 3.17 А), а остаточное влагосодержание составило 7% (рисунок 3.17 Б). Время сушки при проведении процесса в тесте 2 составило 996 минут, при этом конечная температура образца сПВС составила 294.35 К, а остаточное влагосодержание составило 3%. Таким образом при переходе от теста 1 к тесту 2 время сушки сократилось на 366 минут. При проведении сублимационной сушки в тесте 3 время процесса сокращается на 225 минут по сравнению с тестом 1. При

этом анализ данных как температуры, так и влагосодержания для тестов 2 и 3 по сравнению с тестом 1 показал, что данные не попадают в область стандартного отклонения теста 1. Сравнение тестов 4 и 5 с тестами 2 и 3 показало, что процесс сушки протекает более интенсивно при одновременном воздействии ультразвуком и инфракрасного излучения. Следовательно, проведение вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием ведет к интенсификации процесса. Однако, сравнение тестов 2 и 3 показало, что большая часть данных попадает в область стандартного отклонения друг друга, поэтому существенной разницы между тестами 2 и 3 не наблюдается.

Сопоставимость кинетических кривых сублимационной сушки оценивалась с помощью факторов f_1 и f_2 , рассчитываемых по уравнениям (3.9) и (3.10). Результаты определения факторов f_1 и f_2 приведены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Значения факторов различия и подобия для образца сПВС

№ Теста	f_1	f_2	Подобие
По сравнению с кинетической кривой, полученной для теста 1			
2	68.85	55.43	нет
3	69.33	54.93	нет
4	53.73	60.35	нет
5	25.15	75.21	нет
6	20.73	79.81	нет
По сравнению с кинетической кривой, полученной для теста 2			
3	3.12	97.42	да
4	13.01	83.76	да
5	37.61	63.35	нет
6	40.62	61.44	нет
По сравнению с кинетической кривой, полученной для теста 3			
4	15.38	81.63	нет
№ Теста	f_1	f_2	Подобие
По сравнению с кинетической кривой, полученной для теста 3			
5	40.96	62.44	нет

Продолжение таблицы 3.8

№ Теста	f_1	f_2	Подобие
6	43.42	60.63	нет
По сравнению с кинетической кривой, полученной для теста 4			
5	28.54	71.30	нет
6	33.22	67.72	нет
По сравнению с кинетической кривой, полученной для теста 5			
6	15.51	83.24	нет

Анализ данных, приведенных в таблице 3.8, позволил определить, что подобие наблюдается только для кинетических кривых, полученных в тестах 2 и 3. При этом сравнение значений кинетики сушки, полученных при работе в тестах 2 и 3, показывает, что на участке кривых, где в тесте 3 отсутствует влияние инфракрасного излучения (от 0 до 354 минут) кинетические кривые практически не различаются. Поэтому можно сделать вывод о существенном влиянии ультразвуковых колебаний на скорость процесса сублимационной сушки.

Необходимо отметить, что стандартное отклонение в целом для проведенных экспериментов считается низким, однако для зависимости влагосодержания от времени стандартное отклонение выше, чем для температуры. Это объясняется видом сигналов, передающихся от датчиков микроконтроллеру. В случае датчика температуры сигнал является цифровым, и по сравнению с аналоговым сигналом, исходящим от датчика влагосодержания, имеет ряд преимуществ: 1 – отсутствие постороннего «шума»; 2 – высокое качество передачи информации (цифровой сигнал обеспечивает фильтрацию принимаемых данных); 3 – легкость приема цифрового сигнала.

После проведенных экспериментов по изучению кинетики сушки образца сПВС, исследовалась возможность культивирования клеток фибробластов кожи человека в матриксе по методике, описанной в Главе 2. На рисунке 3.18 представлены фибробласты кожи человека на поверхности культуральных лунок, после 3 суток культивирования в присутствии образца сПВС.

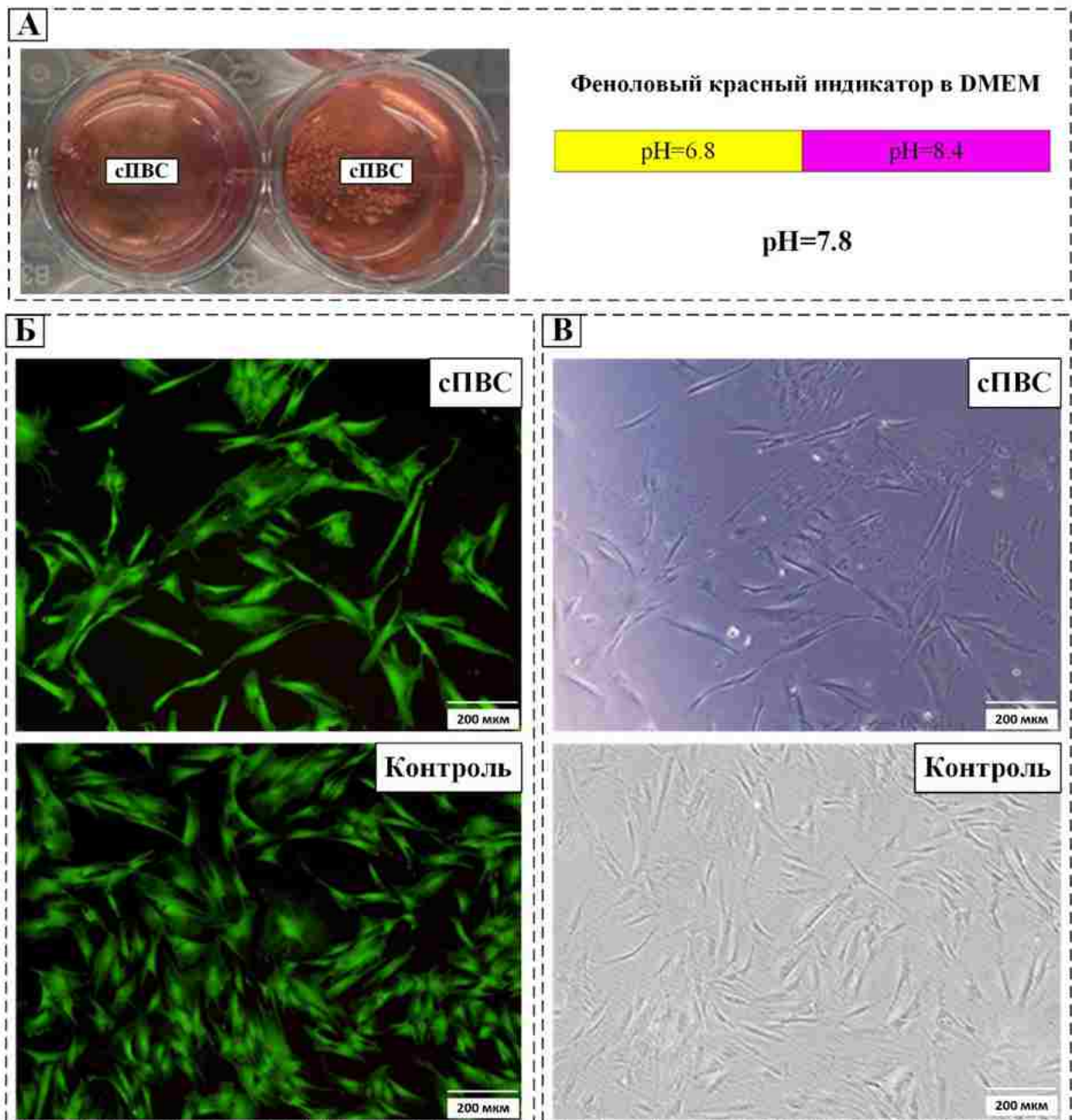


Рисунок 3.18 – Результаты культивирования клеток фибробластов в образце сПВС: исследование устойчивости образцов в культуральной среде и установление pH (А), окраска витальным флуоресцентным красителем кальцеином (Б), фазовый контраст (В)

Образцы сПВС оказались не устойчивыми и растворились в культуральной среде, значение pH среды составило 7.8 и оставалось постоянным на протяжении всего времени анализа (рисунок 3.18 А). При этом цитотоксичность можно оценить, как низкую – основная часть клеток фибробластов выживает в непосредственном контакте с образцами (рисунок 3.18 Б). Адгезивные свойства у

всех образцов отсутствуют, в стандартных условиях клетки к их поверхности не прикрепляются. Можно сделать вывод, что для образцов сПВС, получаемых методом заморозки-оттаивания, образования водородных связей между цепями ПВС недостаточно для создания устойчивых в культуральной среде матриц. Поэтому для повышения устойчивости образцов сПВС необходимо применять другие способы сшивки, например, химические. Для повышения адгезионных свойств ПВС необходимо смешивать с полимерами белковой природы, например, желатином, поскольку он содержит сайты узнавания клеток – последовательности Arg-Gly-Asp, способствующих адгезии и пролиферации клеток.

Вторая серия опытов по исследованию кинетики вакуумной сублимационной сушки проводилась для условно гомогенных образцов: Алг-Хт, Алг-Ж и для образцов структурноориентированных ультразвуком на стадии заморозки: Алг-Хт-УЗ, Алг-Ж-УЗ. В таблице 3.9 приведены режимы обработки исследуемых образцов как на этапе заморозки, так и на этапе последующей сублимационной сушки.

Таблица 3.9 – Описание режимов обработки исследуемых образцов на этапах предварительной заморозки и вакуумной сублимационной сушки

Режим	Образцы	Условия заморозки	Описание режима сушки
Режим 1	Алг-Хт	Обычная заморозка	Передача тепла от нагревательной полки
	Алг-Ж		
Режим 2	Алг-Хт-УЗ	Заморозка с УЗ	Передача тепла от нагревательной полки
	Алг-Ж-УЗ		
Режим 3	Алг-Хт	Обычная заморозка	УЗ и ИК
	Алг-Ж		
Режим 4	Алг-Хт-УЗ	Заморозка с УЗ	УЗ и ИК
	Алг-Ж-УЗ		

Полученные результаты исследования кинетики вакуумной сублимационной сушки при различных режимах обработки образцов альгинат-хитозана и альгинат-желатина приведены на рисунке 3.19.

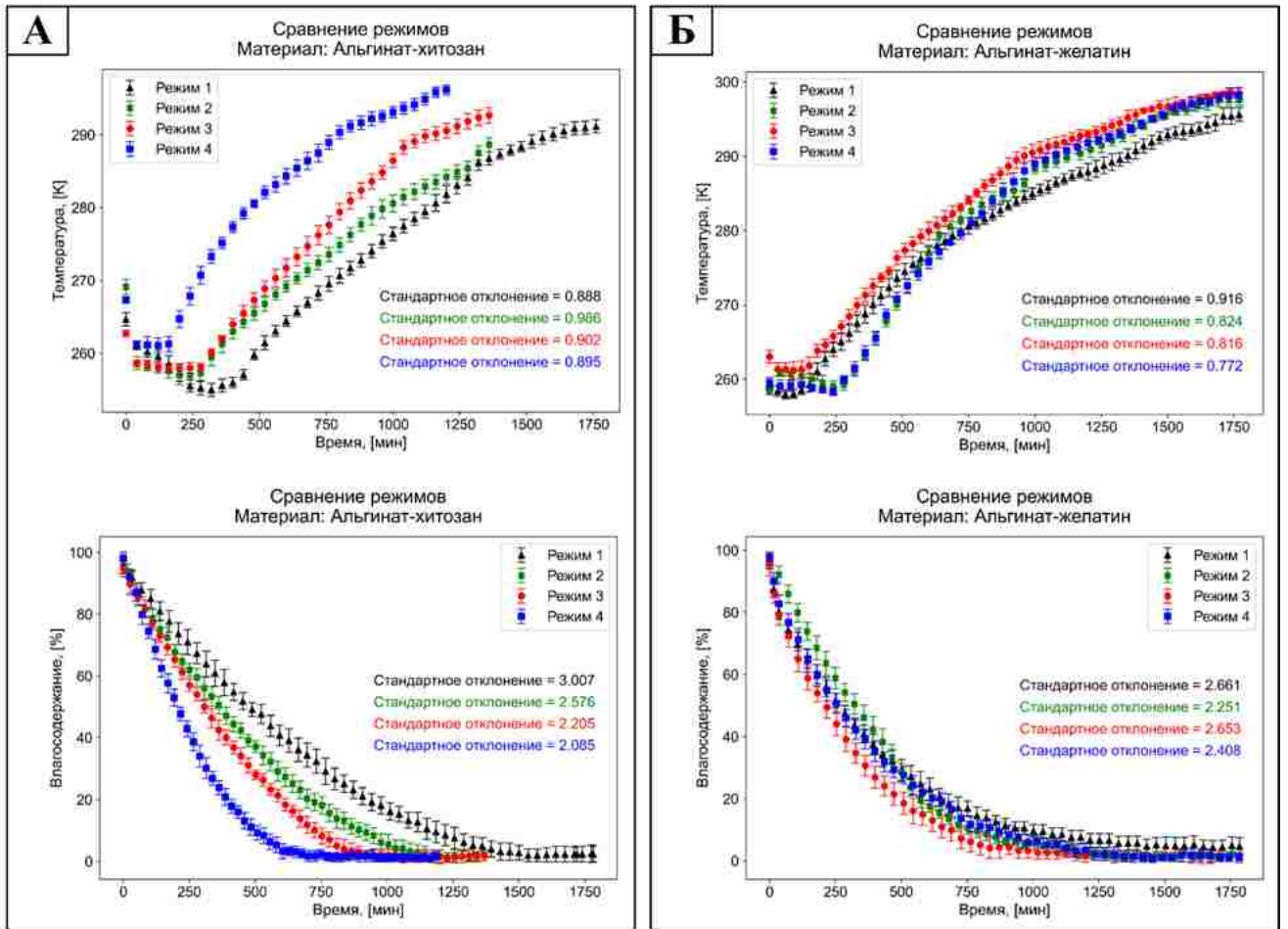


Рисунок 3.19 – Экспериментальные кривые изменения температуры и влагосодержания: для альгинат-хитозана (А) и для альгинат-желатина (Б)

В таблице 3.10 приведены результаты расчета факторов f_1 и f_2 для образцов Алг-Хт и Алг-Хт-УЗ, полученных при различных режимах сублимационной сушки.

Таблица 3.10 – Значения факторов различия и подобия для образцов Алг-Хт и Алг-Хт-УЗ

№ Режима	f_1	f_2	Подобие
По сравнению с кинетической кривой, полученной для режима 1			
2	41.72	68.12	нет
По сравнению с кинетической кривой, полученной для режима 2			
3	34.80	70.08	нет
По сравнению с кинетической кривой, полученной для режима 3			
4	86.52	50.38	нет

Из приведенных в таблице 3.10 результатов расчета факторов f_1 и f_2 видно, что для кинетических кривых, полученных в режиме 1 и 2, подобие не наблюдается, следовательно, подобными также не будут считаться кинетические кривые для режима 1 и 3, а также для режима 1 и 4. Анализ результатов (таблица 3.10), показал, что кинетические кривые для четырех режимов сублимационной сушки образцов на основе альгинат-хитозана не являются подобными между собой.

В таблице 3.11 приведены результаты расчета факторов f_1 и f_2 для образцов Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ, полученных при различных режимах сублимационной сушки.

Таблица 3.11 – Значения факторов различия и подобия для образцов Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ

№ Режима	f_1	f_2	Подобие
По сравнению с кинетической кривой, полученной для режима 1			
2	29.98	75.41	нет
3	41.02	70.99	нет
4	29.75	74.59	нет
По сравнению с кинетической кривой, полученной для режима 2			
3	35.23	67.65	нет
4	10.03	90.07	да
По сравнению с кинетической кривой, полученной для режима 3			
4	39.93	66.59	нет

Из приведенных в таблице 3.11 результатов расчета факторов f_1 и f_2 видно, что подобие наблюдается только для кинетических кривых, полученных в режиме 2 и 4.

Анализ кинетики сушки исследуемых образцов, полученных при различных режимах обработки, показал, что существенное сокращение времени сублимационной сушки наблюдается для образцов Алг-Хт и Алг-Хт-УЗ (рисунок 3.19 А), по сравнению с Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ (рисунок 3.19 Б). Кинетические кривые сушки для образцов на основе альгинат-хитозана, обработанных при различных условиях, значительно отличаются между собой.

Анализ кинетики сушки образцов на основе альгинат-желатина показал, что данные образцы при четырех режимах быстрее достигают температуры равной 298.19 К, чем образцы на основе альгинат-хитозана. Однако, различие между кинетическими кривыми сушки для образцов альгинат-желатина менее существенно, чем для образцов альгинат-хитозана. Полученные результаты можно объяснить различием теплофизических свойств между альгинат-хитозаном и альгинат-желатином. Значение теплоемкости для альгинат-хитозана больше чем для альгинат-желатина, поэтому альгинат-хитозан имеет низкий коэффициент температуропроводности, что приводит к медленному повышению температуры образцов Алг-Хт и Алг-Хт-УЗ по сравнению с Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ.

Сравнение кинетики сушки для образцов Алг-Хт (режим 1) и Алг-Хт-УЗ (режим 2) позволило определить влияние ультразвука, примененного на стадии предварительной заморозки, на кинетику последующей вакуумной сублимационной сушки. Режим 2 позволил сократить время сушки для образца Алг-Хт-УЗ в первом и во втором периодах сушки (сравнение кривых температуры). Общее время сушки сократилось на 384 минуты (6.4 часа). Сравнение кинетики сушки для образцов Алг-Ж (режим 1) и Алг-Ж-УЗ (режим 2) показало, что скорость удаления влаги в первом периоде сушки растет. Однако, для альгинат-желатина время сушки при работе в режиме 2 по сравнению с режимом 1 сокращается не существенно. Аналогичные результаты наблюдаются при сравнении режимов 3 и 4 – ультразвук, примененный на стадии предварительной заморозки, способствует интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки.

Полученные результаты можно объяснить формированием микроканалов в полимерных каркасах, образующихся в результате обработки исследуемых образцов ультразвуком на этапе предварительной заморозки, и способствующих активному массопереносу влаги в процессе сушки. Для подтверждения формирования микроканалов были получены снимки СЭМ для всех исследуемых образцов Алг-Хт, Алг-Хт-УЗ, Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ.

Высушенные образцы цилиндрической формы Алг-Хт, Алг-Хт-УЗ, Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ разрезали с помощью тонкого лезвия в поперечном срезе (вид сверху) и в осевом сечении (вид спереди) для всестороннего исследования влияния ультразвука на морфологию поверхности материалов. На рисунке 3.20 представлены снимки СЭМ матрицков на основе альгинат-хитозана в различных сечениях.

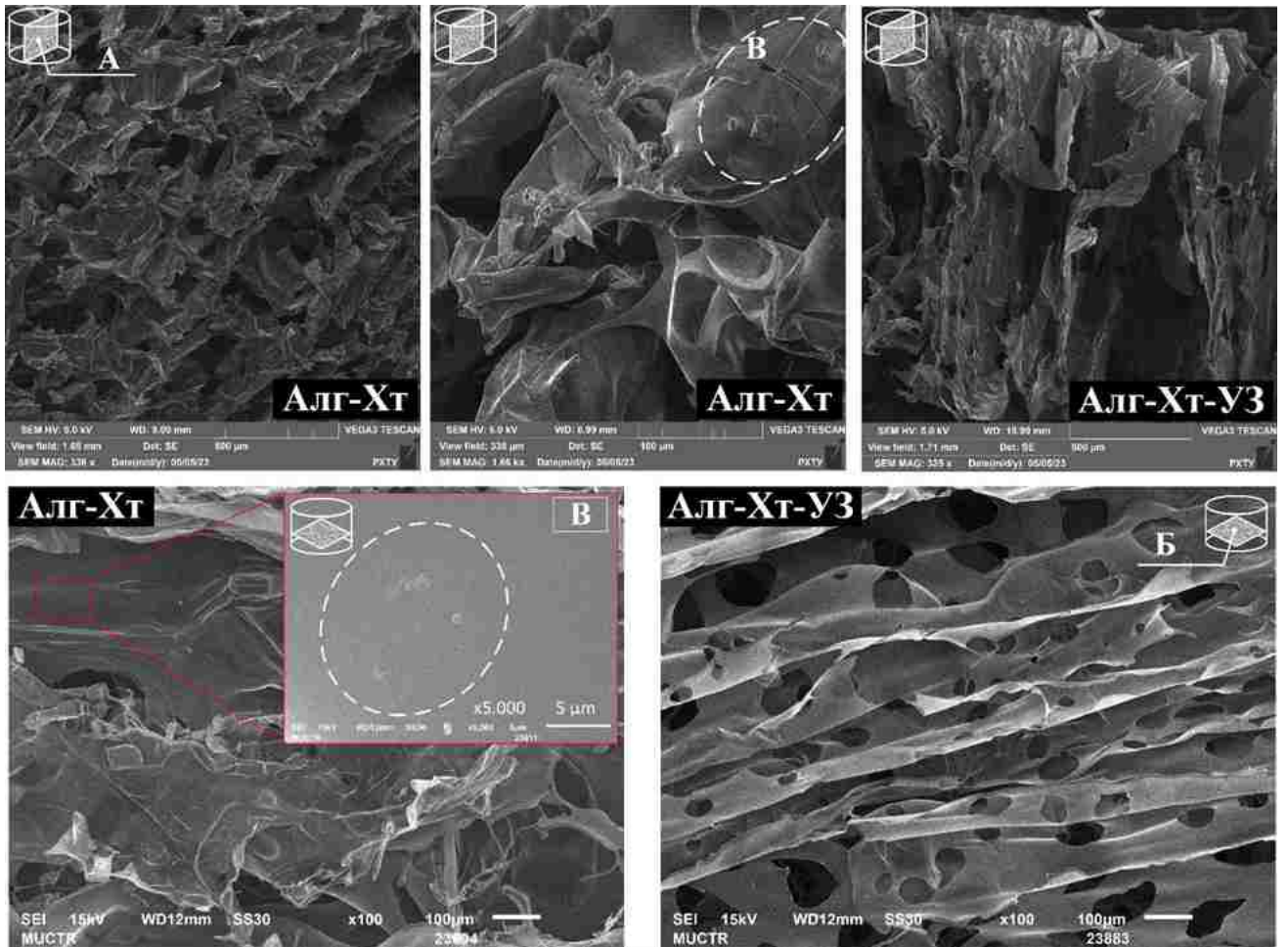


Рисунок 3.20 – Морфология поверхности матрицков на основе альгинат-хитозана: осевое сечение или вид спереди (А), поперечное сечение или вид сверху (Б), надмолекулярное образование зернистой структуры, характерное для хитозана (В)

Анализ изображений СЭМ показал, что образцы Алг-Хт имеют неправильную пластинчатую структуру альгинатного компонента с толщиной пластин до 3 мкм. При сравнении снимков СЭМ образцов Алг-Хт и Алг-Хт-УЗ в осевом сечении видно, что ультразвук способствовал структурированию пластин альгинатного компонента в вертикальном положении, которое

соответствует направлению воздействия ультразвуковых волн и соответственно акустического давления. В образцах также наблюдаются надмолекулярные образования зернистой структуры, характерные для хитозана (рисунок 3.20 В). При сравнении снимков СЭМ в поперечном сечении видно, что ультразвук способствовал равномерному распределению пор по размерам, что соотносится с данными полученными при микроскопическом исследовании кристаллов льда (раздел 3.1.3). Средний размер пор образца Алг-Хт составил 160 мкм, а минимальный и максимальный размеры составили 70 и 250 мкм соответственно, тогда как для Алг-Хт-УЗ в поперечном сечении средний размер пор составил 71 мкм, а минимальный и максимальный размеры составили 15 и 155 мкм соответственно. Для образца Алг-Хт-УЗ в осевом сечении средний диаметр каналов составил 212 мкм.

Полученные снимки СЭМ матриц на основе альгинат-желатина в осевом сечении приведены на рисунке 3.21.

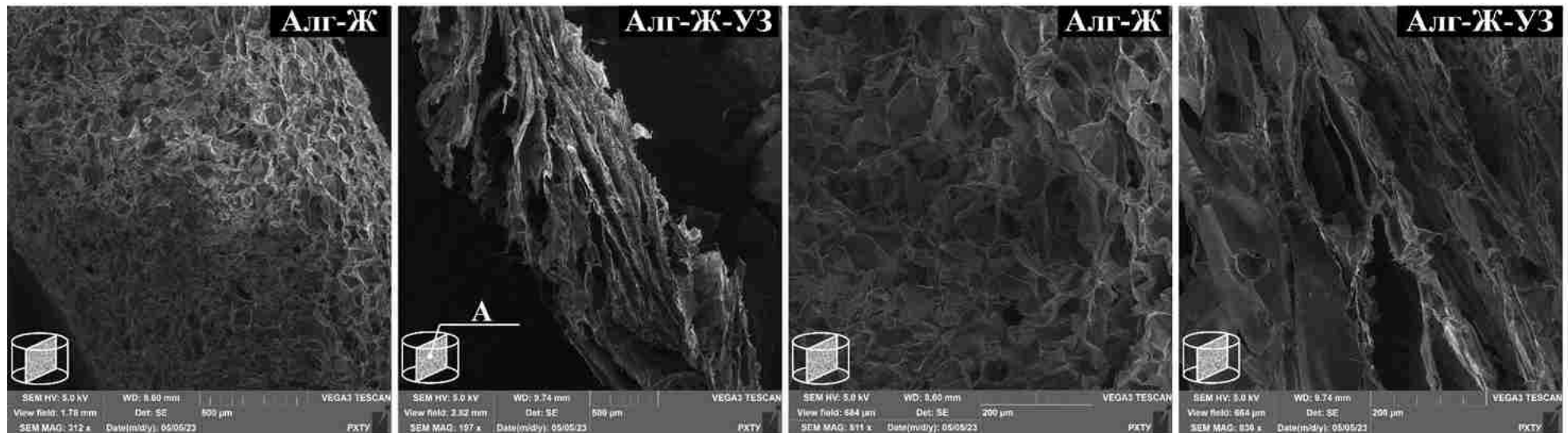


Рисунок 3.21 – Морфология поверхности матриц на основе альгинат-желатина: осевое сечение или вид спереди (А)

На рисунке 3.22 приведены снимки СЭМ матрицков на основе альгинат-желатина в поперечном сечении.

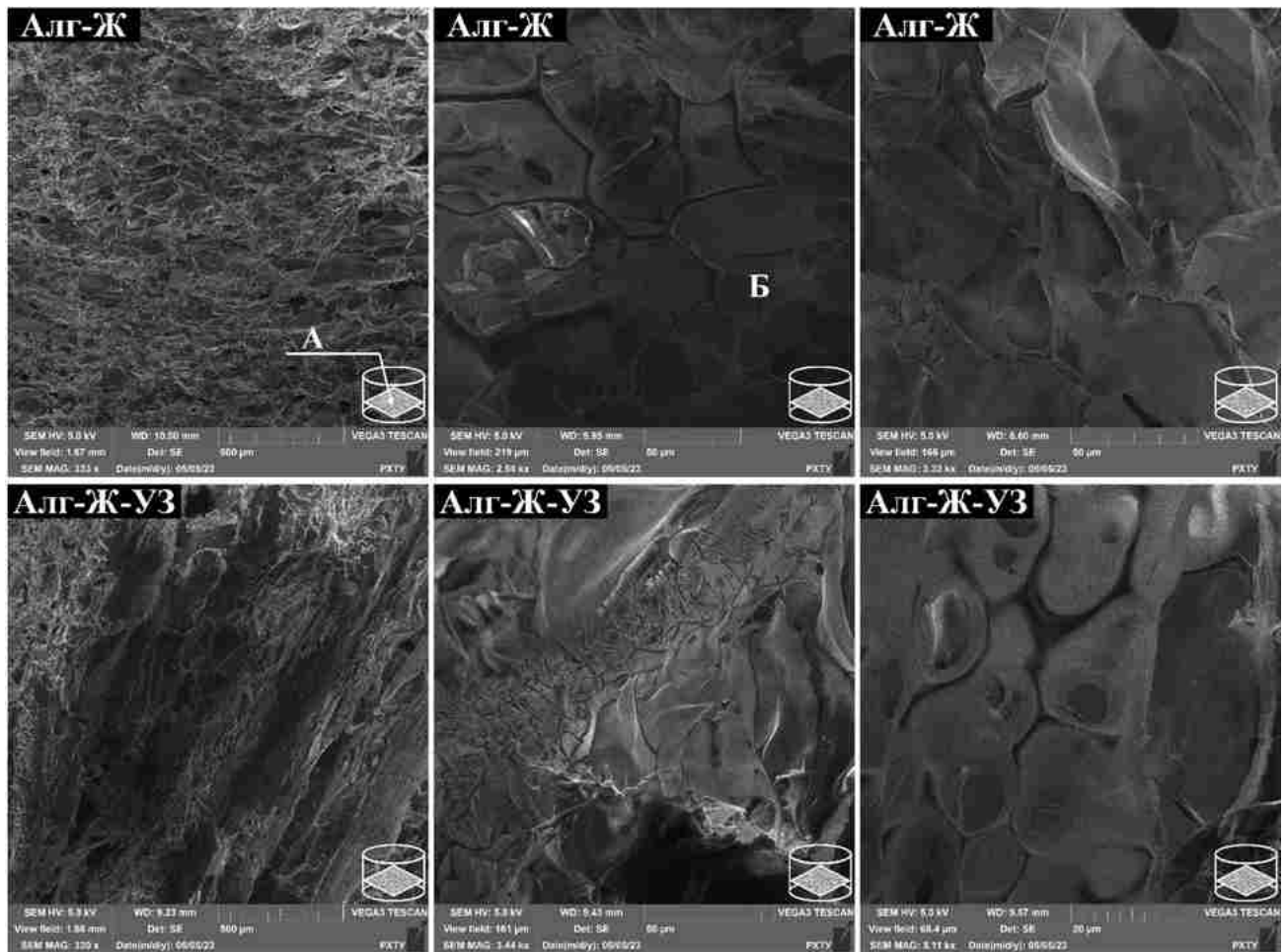


Рисунок 3.22 – Морфология поверхности матрицков на основе альгинат-желатина: поперечное сечение или вид сверху (А), ячеистая структура (Б), волокнистые образования (В), овальные структуры с полостями по центру (Г)

Анализ изображений СЭМ показал, что образец Алг-Ж имеет плотную ячеистую структуру в обоих сечениях (рисунок 3.21 и рисунок 3.22 Б). Тогда как в образце Алг-Ж-УЗ в обоих сечениях преобладают полые структурированные в направлении действия ультразвука пластины с толщиной стенки до 2 мкм. На снимках СЭМ для образца Алг-Ж-УЗ (рисунок 3.22 В) наблюдались волокнистые образования толщиной до 1.5 мкм и высотой до 25 мкм, не характерные для образца Алг-Ж, и образование которых можно связать с обработкой ультразвуком. В образце Алг-Ж-УЗ наблюдались вытянутые, овальные структуры, по центру которых находились полости размером 7.5 мкм

(рисунок 3.22 Г). Наличие данных полостей можно связать с образованием кавитационных пузырьков во время обработки ультразвуком [160, 161]. Необходимо отметить, что средний размер пор образца Алг-Ж составил 35 мкм, что существенно меньше по сравнению с образцом Алг-Хт.

Толщина каналов для Алг-Ж-УЗ оценивается от 50 до 95 мкм, а для Алг-Хт-УЗ от 150 до 380 мкм. Этим можно объяснить разницу в скорости сушки при работе в режиме 1 и 2, а также в режиме 3 и 4, между образцами Алг-Хт, Алг-Хт-УЗ (рисунок 3.19 А) и образцами Алг-Ж, Алг-Ж-УЗ (рисунок 3.19 Б). Большая толщина каналов способствует эффективному массопереносу влаги.

При сравнении результатов, полученных при работе в режиме 1 и режиме 3, а также режиме 2 и режиме 4, было выявлено, что совместное воздействие источников ИК и УЗ на стадии сушки также способствует сокращению времени процесса. Для образцов Алг-Хт и Алг-Хт-УЗ время сушки, при сравнении режимов 1 и 3, и режимов 2 и 4, сократилось на 414 минут (6.9 часа) и на 182 минуты (3 часа) соответственно. Для образцов Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ время сушки, при сравнении режимов 1 и 3, и режимов 2 и 4, сократилось на 347 минут (5.8 часа) и на 70 минут (1.2 часа) соответственно.

Кроме того, можно сделать вывод, что совместное применение ультразвука на этапе предварительной заморозки, и применение инфракрасного и ультразвукового воздействия на последующем этапе вакуумной сублимационной сушки приводит к синергетическому эффекту, тем самым интенсификация проходит на всех этапах технологического процесса, и более эффективно непосредственно на этапе сушки. На примере образца альгинат-хитозана время процесса при сравнении режимов 1 и 4 сокращается на 596 минут (9.9 часа), что составляет 30% экономии временных затрат.

После проведенных экспериментов по изучению кинетики сушки, исследовались характеристики всех полученных образцов: условно гомогенных и структурноориентированных по методикам, описанным в Главе 2.

Для исследования влияния ультразвука на пористость образцов, были

получены данные об истинной плотности с помощью гелиевого пикнометра. Точность измерений гелиевого пикнометра составляет 0.02%, а повторяемость 0.015%. Результаты исследований приведены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Значения истинной и кажущейся плотности материалов

Образец	$\rho_{\text{кж}}, \text{Г/см}^3$	$\rho_{\text{ист}}, \text{Г/см}^3$	φ	$V_{\text{пор}}, \text{см}^3/\text{Г}$
сПВС	0.049	1.33	0.963	19.5
сПВС-УЗ	0.053	1.32	0.960	18.3
Алг-Хт	0.024	1.62	0.985	40.5
Алг-Хт-УЗ	0.023	1.75	0.987	43.1
Алг-Ж	0.039	1.78	0.977	24.7
Алг-Ж-УЗ	0.034	1.80	0.981	28.1
Алг	0.042	1.74	0.976	23.3
Алг-УЗ	0.029	1.75	0.983	33.1
Хт	0.018	1.77	0.990	56.2
Хт-УЗ	0.023	1.54	0.985	43.2

Исследуемые образцы показали высокие значения пористости (>90%). У образцов, обработанных ультразвуком значения пористости отличались не значительно. Однако объем пор у образцов, обработанных ультразвуком был выше, чем у обычных образцов (таблица 3.12). Полученные результаты показывают, что образцы, обработанные ультразвуком, также, как и обычные образцы, обладают необходимыми характеристиками для их применения в области тканевой инженерии. Наличие высокой пористости в образцах может способствовать активной пролиферации клеток на этапе их культивирования.

От объема пор зависит сорбционная способность материалов. Сорбционную способность измеряли для сшитых матриц, с которыми в дальнейшем проводились испытания по исследованию деградации и культивированию клеток: Алг-Хт, Алг-Хт-УЗ и Алг-Ж. Образец Алг-Ж-УЗ не прошел тест на сорбционную способность, т.к. потерял структурную целостность из-за наличия широких каналов в осевом сечении (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Значения сорбционной емкости материалов

Образец	ω , г/г	Стандартное отклонение, S
Алг-Хт	50.55	3.75
Алг-Хт-УЗ	58.68	5.31
Алг-Ж	71.34	3.81
Алг-Ж-УЗ	–	–

Сорбционная емкость была выше для образца с большим объемом пор, а именно у Алг-Хт-УЗ, по сравнению с Алг-Хт. Более высокую сорбционную емкость для образца Алг-Ж, по сравнению с образцом Алг-Хт, можно связать как с природой входящих в его состав полимеров, так и с более высокой пористостью образца Алг-Ж, как было показано на снимках СЭМ (рисунок 3.21). Образец Алг-Ж в большей степени способен к набуханию, по сравнению с Алг-Хт, т.к. в его состав входят альгинат натрия и желатин, обладающие способностью активно поглощать жидкость.

Исследование проницаемости пористой структуры полученных матриц является важной задачей в области культивирования клеток. Так как проницаемость пористой структуры влияет на количество поступающего кислорода и питательных веществ, необходимых для культивирования клеток в матриксах. Результаты исследования проницаемости пористой структуры для полученных образцов в различных сечениях представлены на рисунке 3.23.

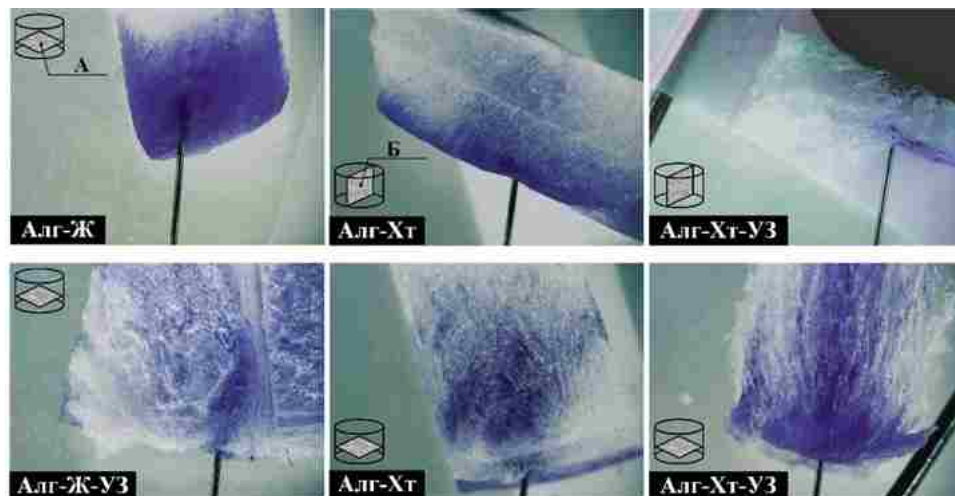


Рисунок 3.23 – Исследование проницаемости пористой структуры образцов: поперечное сечение или вид сверху (А), осевое сечение или вид спереди (Б)

Скорость сорбции зависит от природы полимеров, входящих в состав материалов. В состав матриц Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ входят и альгинат натрия и желатин, обладающие высокой способностью к набуханию, поэтому диффузия подкрашенного спирта протекала быстрее в данных образцах, по сравнению с образцами на основе альгинат-хитозана. При анализе образца Алг-Ж-УЗ, было видно, что наличие довольно широких поперечных каналов препятствовало прохождению жидкости в слой материала из-за низкого давления в канале, однако жидкость быстро диффундировала в боковых областях материала, в которых также присутствовали каналы (меньшего размера) в осевом сечении.

Скорость диффузии окрашенного спирта в образцах Алг-Хт и Алг-Хт-УЗ была меньше по сравнению с образцами Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ. У образца Алг-Хт в осевом сечении наблюдались застойные зоны, основная часть красителя скапливалась у поверхности матрикса. Часть подкрашенного спирта, имеющая большую скорость и соответственно давление в области его введения, проходила в толщину образца Алг-Хт, соответствующей направлению введения красителя.

Для образца Алг-Хт-УЗ в осевом сечении, аналогично образцу Алг-Ж-УЗ, наблюдалось снижение скорости подкрашенного спирта в области появления больших каналов, однако краситель проходил через образованные каналы. При этом аналогично образцу Алг-Хт, наблюдалось скопление красителя у поверхности образца. Для образца Алг-Хт-УЗ в поперечном сечении, наибольшая скорость красителя наблюдалась в области его введения. При этом значительная часть красителя проходила вниз, в направлении осевого сечения.

Необходимым этапом перед культивированием клеток в матриксах, является исследование устойчивости данных материалов в культуральной среде на протяжении минимум трех суток, а также определение изменения рН среды. Описанное предварительное исследование материалов позволяет подобрать подходящие составы матриц, а именно: типов используемых полимеров, их массовое соотношение в формируемом материале, подходящие сшивающие агенты, до проведения исследований на клетках. Данный подход позволяет существенно сократить материальные и временные затраты на эксперименты по

культивированию клеток. В ходе работы были определены значения изменения массы образцов и pH культуральной среды DMEM в течении трех суток (рисунок 3.24).

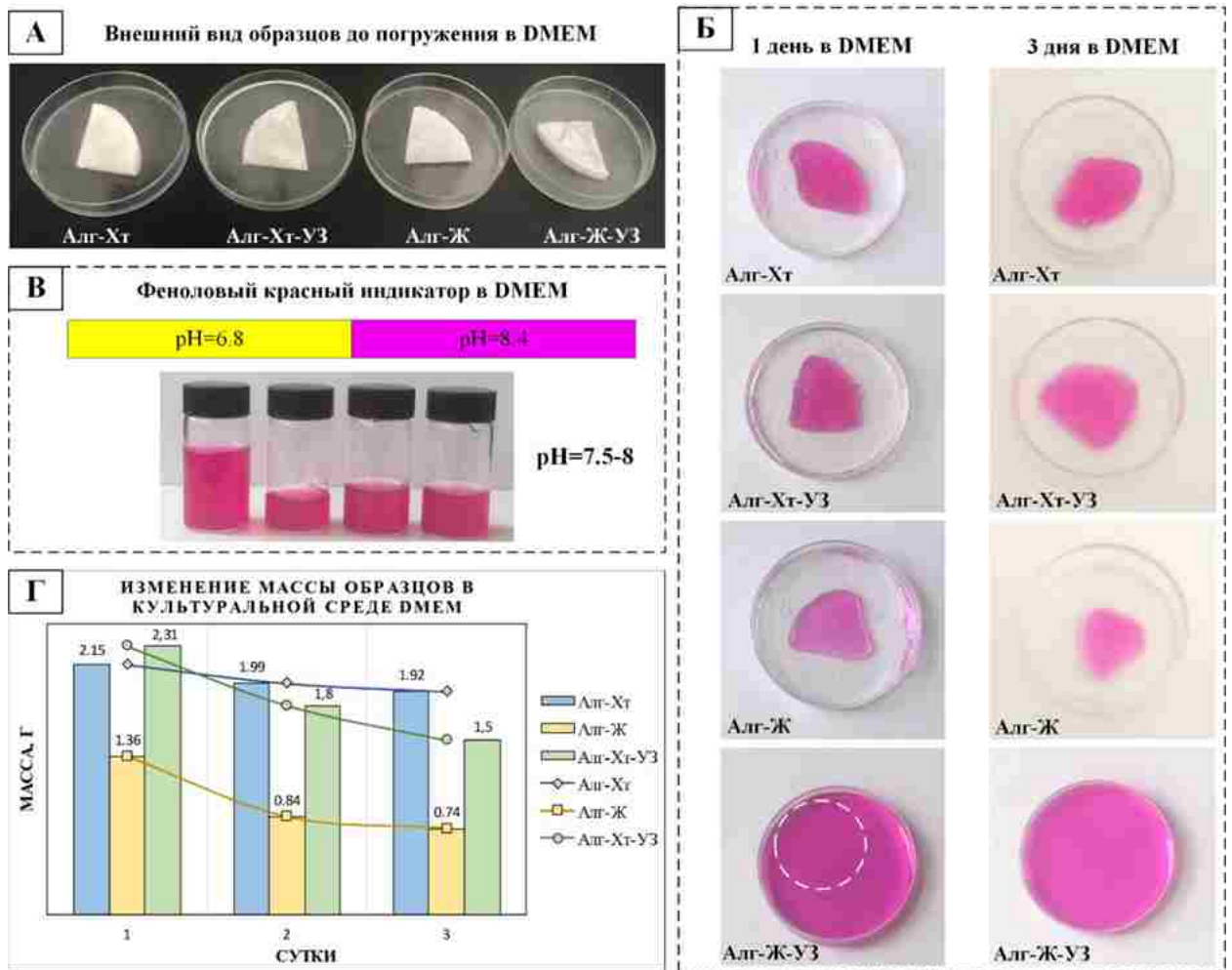


Рисунок 3.24 – Исследование деградации образцов в культуральной среде DMEM: внешний вид образцов перед погружением в DMEM (А), внешний вид и стабильность образцов в среде DMEM в течении трех дней (Б), исследование влияния образцов на pH среды (В), диаграмма изменения массы образцов в течении трех дней (Г)

Результаты эксперимента в культуральной среде показали, что исследуемые образцы Алг-Хт, Алг-Хт-УЗ, Алг-Ж были устойчивыми на протяжении трех дней и сохранили свою форму (рисунок 3.24 Б), по отношению к исходным образцам (рисунок 3.24 А). У образца Алг-Ж-УЗ наблюдалась потеря формы, по отношению к исходному образцу, с образованием плотного нерастворимого геля в культуральной среде, что можно связать с наличием в Алг-Ж-УЗ широких каналов в поперечном сечении.

Культуральная среда DMEM включает феноловый красный в качестве индикатора pH. Поэтому цвет среды, изменяющийся от ярко-желтого (pH=6.8) до цвета фуксии (pH=8.5), позволяет оперативно определить pH. Значение pH среды составило 7.5–8 и оставалось постоянным на протяжении всего времени анализа (рисунок 3.24 В). Дополнительно для измерения pH среды использовались лакмусовые индикаторные полоски.

По результатам эксперимента была построена диаграмма, отображающая изменение массы образцов каждые 24 часа в культуральной среде на протяжении трех дней (рисунок 3.24 Г). Анализ полученных данных позволил определить, что для образцов Алг-Хт-УЗ и Алг-Ж уменьшение массы происходило более интенсивно. Значения изменения масс образцов Алг-Хт, Алг-Хт-УЗ и Алг-Ж на вторые сутки составили 0.16, 0.51 и 0.52 г соответственно, на третьи сутки: 0.07, 0.3 и 0.1 г соответственно.

Полученные результаты культивирования клеток в матриксах, а также результаты для образца сравнения – пластик, представлены на рисунке 3.25.

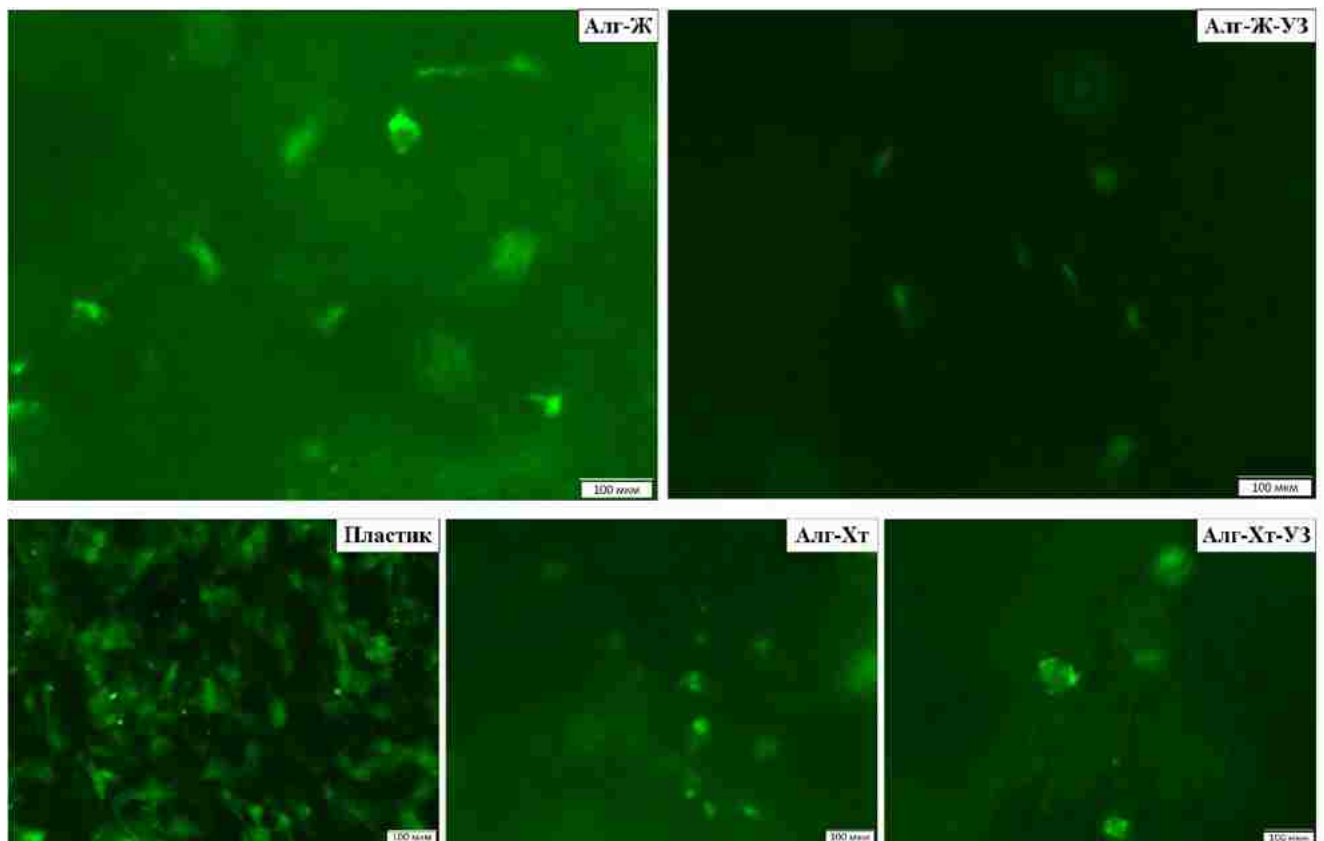


Рисунок 3.25 – Результаты культивирования клеток фибробластов в матриксах

Результаты исследования культивирования клеток фибробластов показали, что образцы не проявляют цитотоксических свойств. Однако, все образцы матриксов, по сравнению с образцом контроля (пластик), проявляют низкие адгезивные свойства. Образцы на основе альгинат-желатина, в большей степени способствуют адгезии фибробластов, по сравнению с образцами на основе альгинат-хитозана. Более высокая степень адгезии матриксов на основе альгина-желатина связана с имеющейся последовательностью RGD-пептидов (сайты узнавания клеток) – аргинилглициласпарагиновая кислота. На приведенных снимках (рисунок 3.25), видно, что фибробласты, находящиеся в матриксах Алг-Ж и Алг-Ж-УЗ, имеют вытянутую веретеновидную форму – это означает, что клетки находятся в активированном состоянии. В образцах Алг-Хт и Алг-Хт-УЗ также присутствуют единичные клетки, образовавшие небольшие кластеры, однако их форма – сжатые шарообразные, свидетельствует о возможном стрессе клеток в данных каркасах.

Третья серия опытов по исследованию кинетики вакуумной сублимационной сушки проводилась для условно гетерогенного типа материалов – суспензии твердых частиц (образцы С1, С2, С3, С4, С5). Перечисленные образцы сушили при трех различных режимах для установления влияния инфракрасного и ультразвукового воздействия на кинетику процесса сушки суспензии. Информация о режимах сушки приведена в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Описание режимов обработки исследуемых образцов

Режим	Образцы	Условия заморозки	Описание режима сушки
Режим 1	С1 С2 С3	Обычная заморозка	Передача тепла от нагревательной полки
Режим 3	С4 С5	Обычная заморозка	УЗ и ИК
Режим 2	С1 С2	Заморозка с УЗ	Передача тепла от нагревательной полки

Исследуемые суспензии имеют одинаковый состав, и отличаются параметрами гомогенизации (Глава 2) и условием заморозки. Кинетика вакуумной сублимационной сушки снималась для образцов С2 и С3. Полученные кинетические кривые температуры и влагосодержания для образцов С2 и С3 при трех режимах сушки приведены на рисунке 3.26.

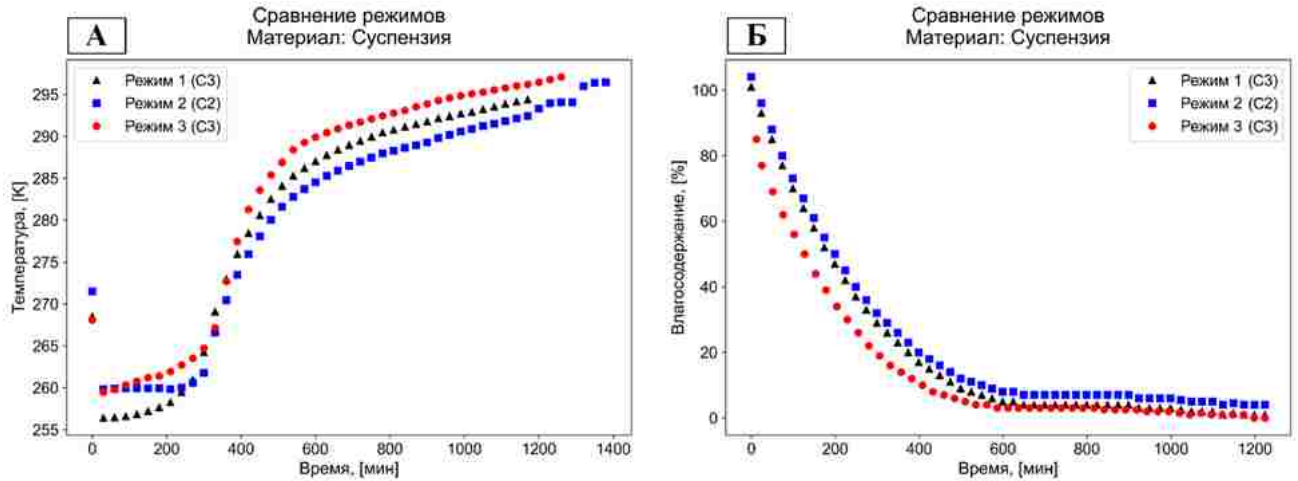


Рисунок 3.26 – Кинетика вакуумной сублимационной сушки суспензии (образцы С2 и С3) для трех режимов: изменение температуры (А), изменение влагосодержания (Б)

В таблице 3.15 приведены результаты расчета факторов f_1 и f_2 для образцов суспензии, полученных при трех режимах сублимационной сушки.

Таблица 3.15 – Значения факторов различия и подобия для образцов суспензии

№ Режима	f_1	f_2	Подобие
По сравнению с кинетической кривой, полученной для режима 1			
2	14.6	75	да
3	16	66.5	нет
По сравнению с кинетической кривой, полученной для режима 2			
3	27.62	57.18	нет

Из полученных данных (таблица 3.15) видно, что подобие наблюдается для кривых, полученных в режиме 1 и 2, следовательно, ультразвук, примененный на стадии заморозки, не влияет на кинетику сушки суспензии.

Анализ полученных данных показал, что кривая температуры (рисунок 3.26 А), полученная при работе в режиме 3, достигает температуры

равной 294.53 К на 283 минуты (4.7 часа) быстрее, чем при работе в режиме 1. Однако, существенных отличий между двумя кривыми не наблюдается, что можно связать с природой самого материала, и низким содержанием полимера.

Для установления влияния режимов вакуумной сублимационной сушки и параметров гомогенизации (время и количество оборотов при диспергировании) на характеристики образцов, полученные суспензии твердых частиц после сушки исследовали с помощью светового микроскопа. На рисунке 3.27 представлено сравнение снимков для образцов С1 и С2, отличающихся временем гомогенизации, и полученных при работе в режиме 1.

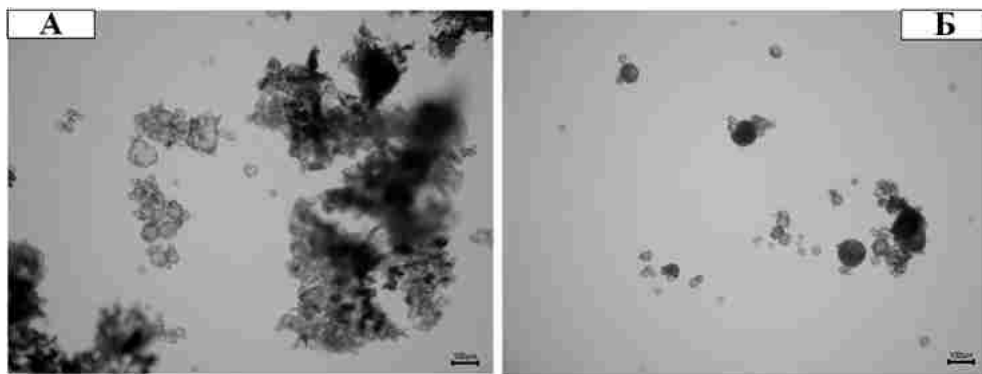


Рисунок 3.27 – Сравнение снимков образцов: С1 (А) и С2 (Б), полученных в режиме 1

На рисунке 3.28 приведены снимки образцов С1 и С2, полученных при работе в режиме 2.

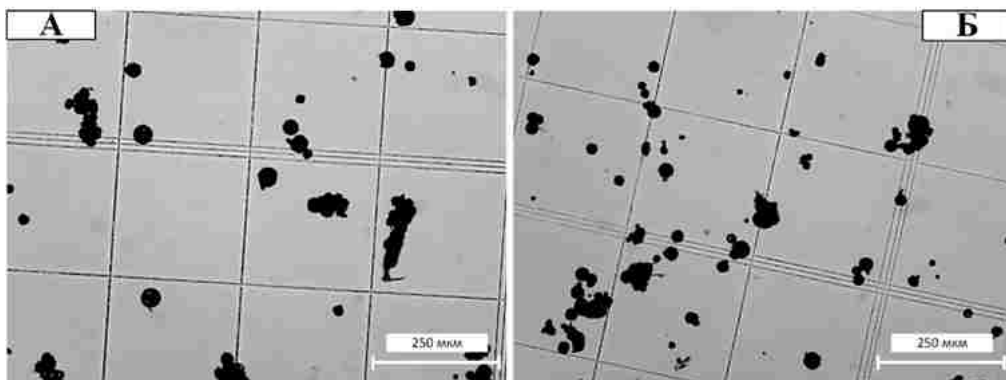


Рисунок 3.28 – Сравнение снимков образцов: С1 (А) и С2 (Б), полученных в режиме 2

Ниже представлено сравнение снимков для образцов С1 (рисунок 3.29 А) и С2 (рисунок 3.29 Б), отличающихся временем гомогенизации, и полученных при работе в режиме 3.

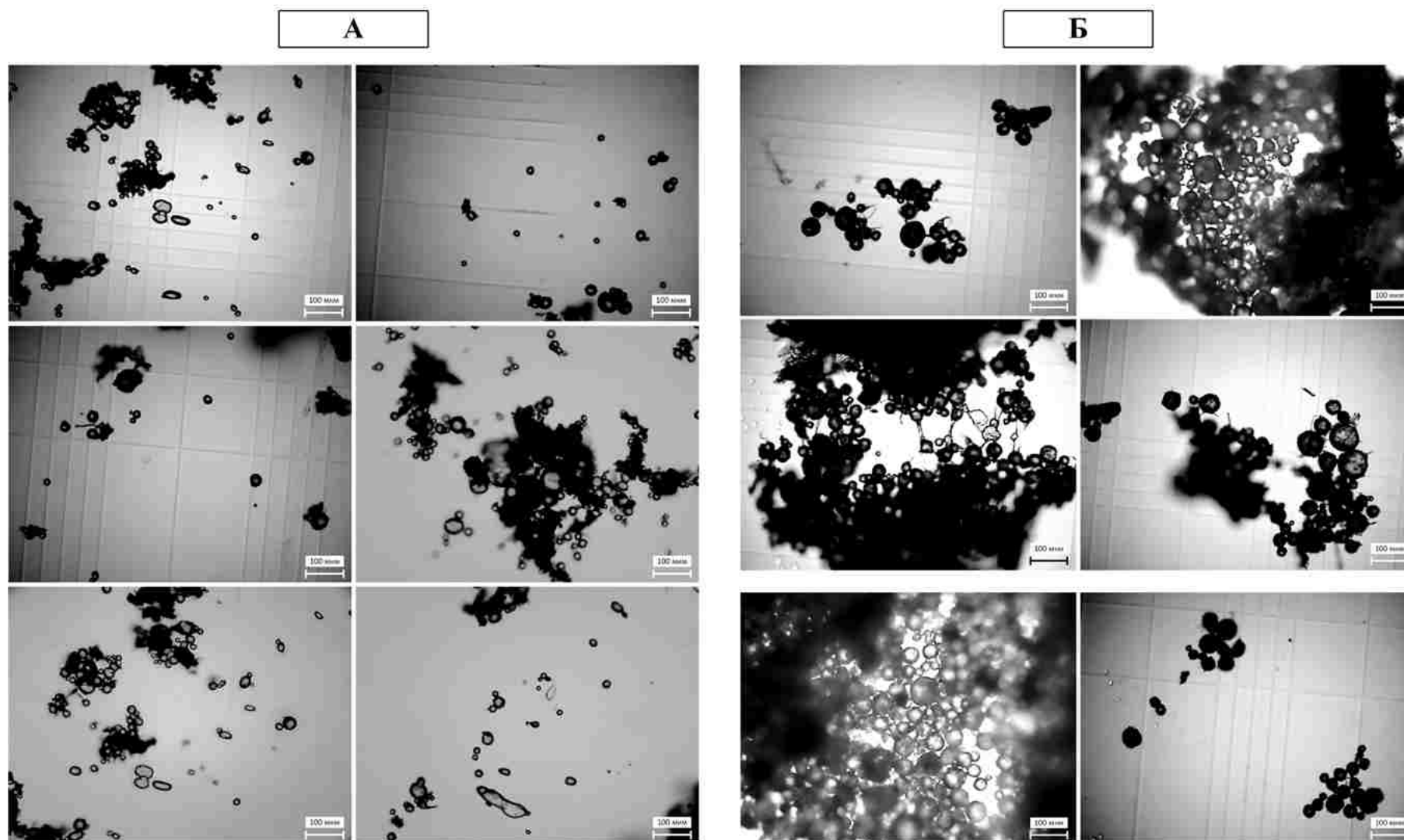


Рисунок 3.29 – Сравнение снимков светового микроскопа для образцов: С1 (А) и С2 (Б), полученных при работе в режиме 3

На рисунке 3.30 представлено сравнение снимков для образца С3, полученного при двух различных режимах сушки: режиме 1 и режиме 3.

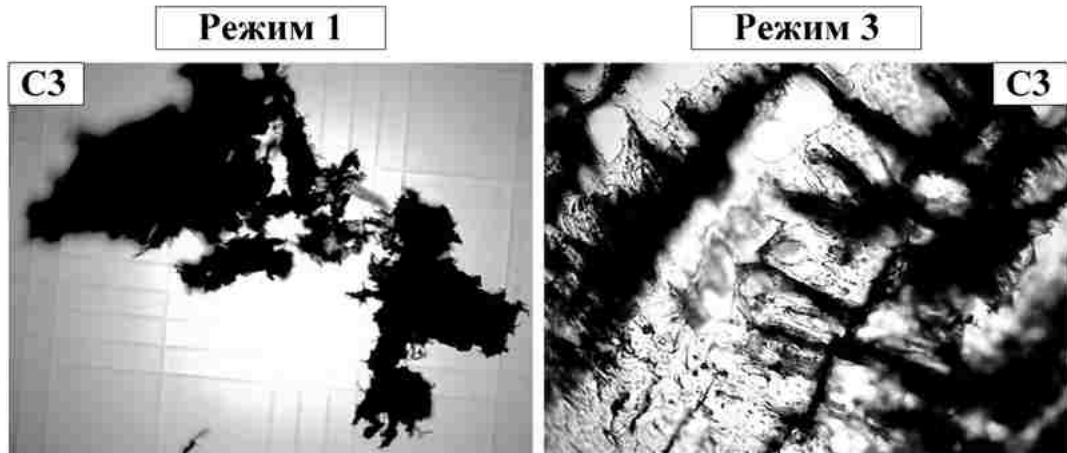


Рисунок 3.30 – Сравнение снимков светового микроскопа для образца С3, полученного при различных режимах сушки

Сравнение снимков образцов С4 и С5, полученных при работе в режиме 1 и режиме 3, приведено на рисунке 3.31.

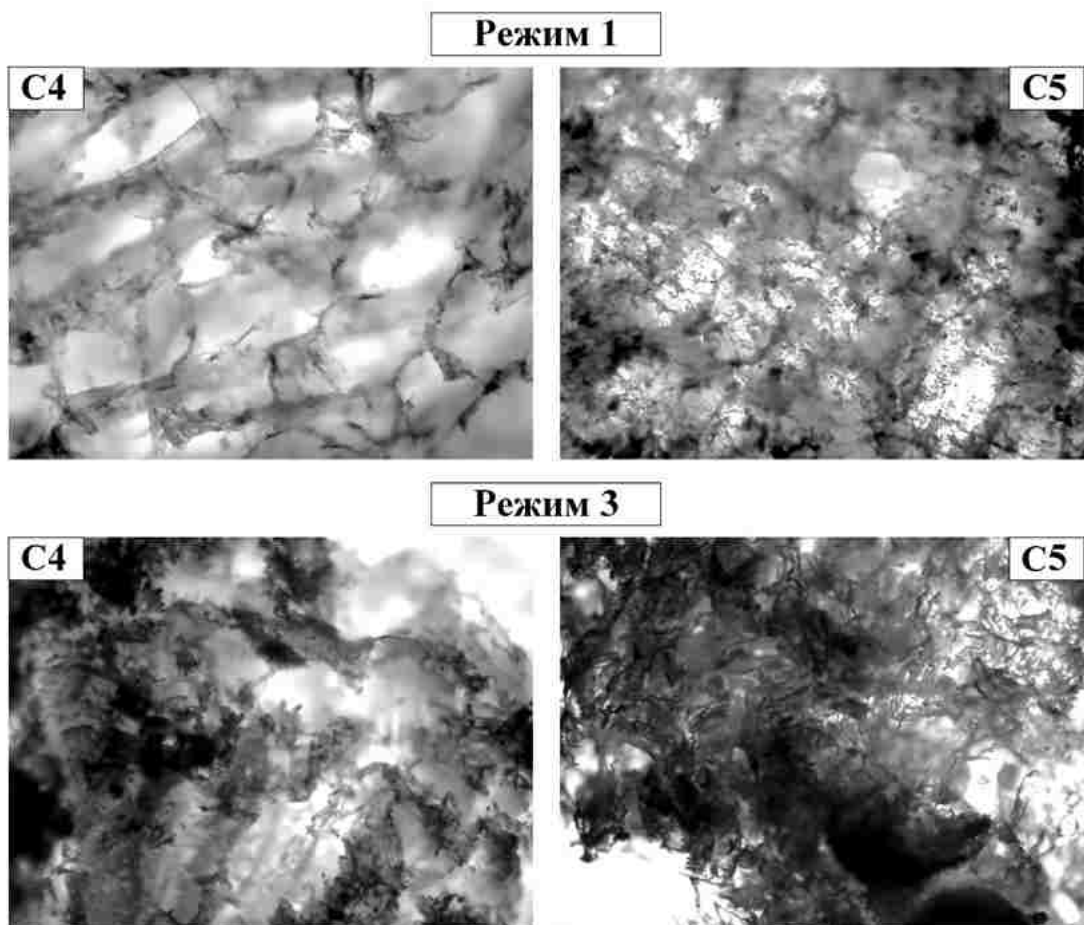


Рисунок 3.31 – Сравнение снимков образцов С4 и С5, полученных при режиме 1 и режиме 3

Для образцов С1 и С2 были построены распределения частиц суспензии по размерам. Для этого полученные микрофотографии обрабатывались в программе ImageJ. На микрофотографиях каждого образца были определены размеры 120 частиц (рисунок 3.32).

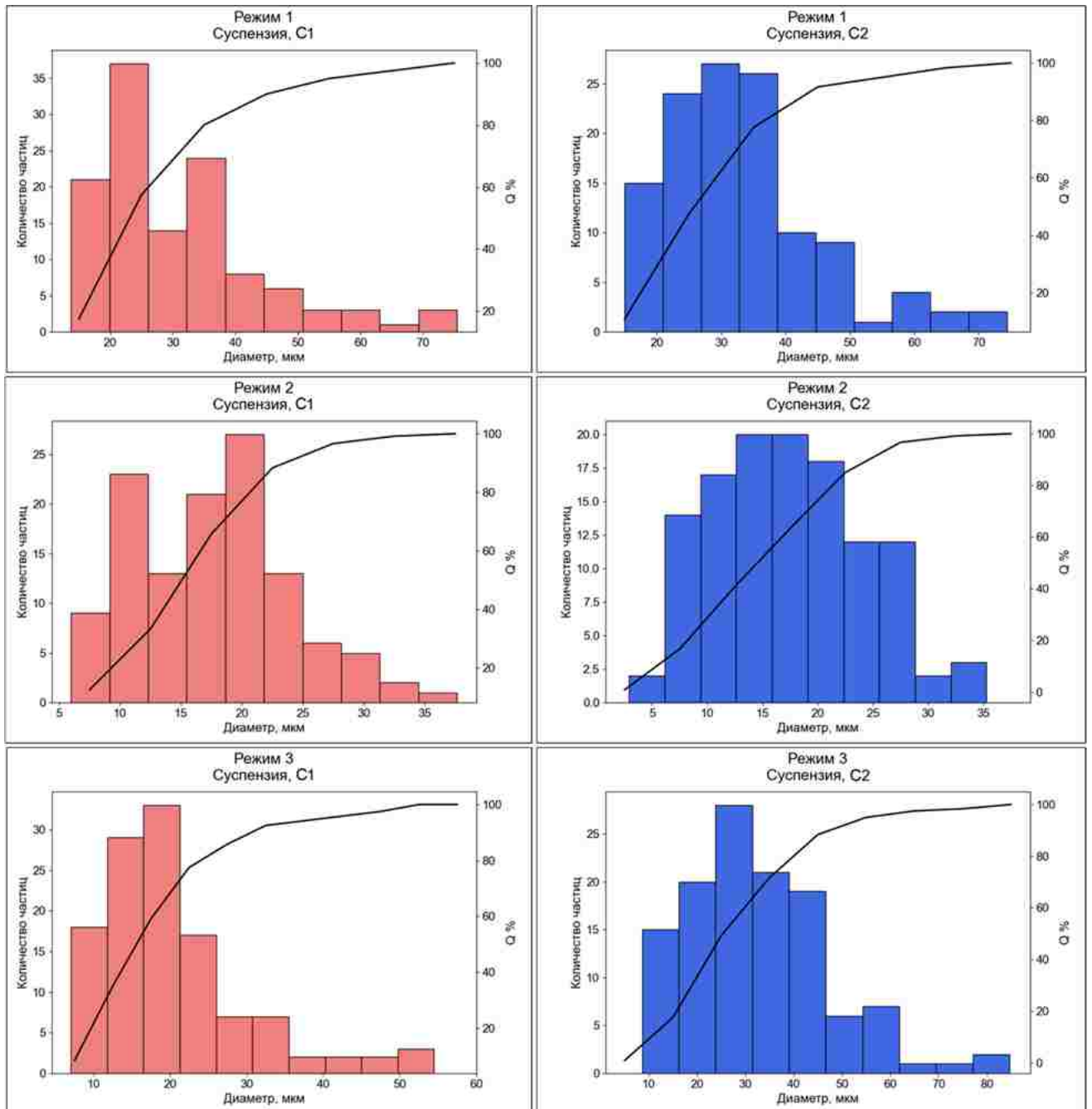


Рисунок 3.32 – Распределение частиц по размерам для образцов С1 и С2, полученных при трех различных режимах сушки

Полученные частицы суспензии в образцах С1 и С2 имеют правильную круглую форму. Однако при сравнении микрофотографий, видно, что частицы,

полученные при сушке в режимах 2 и 3 (рисунок 3.28 и 3.29), являются более ровными и легко отделяются друг от друга, тогда как частицы, полученные при режиме 1 (рисунок 3.27), представлены агрегатами. Кроме того, количество оборотов при гомогенизации исходной суспензии также повлияло на структуру образцов. Увеличение количества оборотов выше 3000 об/мин привело к агрегации частиц суспензии. На микрофотографиях для образцов С3 (рисунок 3.30) и С4, С5 (рисунок 3.31) наблюдается плотная полимерная структура без образования частиц.

При сравнении образцов С1 и С2 (рисунок 3.32), полученных при сушке в обоих режимах, видно, что увеличение времени гомогенизации исходной суспензии до 1 минуты, привело к уменьшению характеристического размера частиц. Следовательно, определяющим фактором, приводящем к агрегации частиц, является количество оборотов при гомогенизации. При сравнении образцов С1, полученных в режиме 1 и режиме 3, видно, что воздействие ультразвука, оказанного непосредственно на этапе сушки при работе в режиме 3, не привело к существенному уменьшению количества частиц с диаметром меньше 20 мкм. Аналогичный результат наблюдается при сравнении режимов 1 и 2. Данный результат объясняется тем, что размер частиц закладывается на этапе гомогенизации исходной суспензии, а не на этапе сушки или предварительной заморозки.

В ходе экспериментальной работы подтверждено, что ультразвук, примененный на этапе предварительной заморозки, приводит к интенсификации процесса кристаллизации, а также уменьшению времени вакуумной сублимационной сушки. Интенсификация этапа заморозки в первую очередь связана с образованием большого количества кавитационных пузырьков, выступающих в качестве новых центров кристаллизации. Уменьшение времени сушки полимерных материалов связано с образованием микроканалов в полимерных каркасах при ультразвуковом воздействии на этапе предварительной заморозки, способствующих активному массопереносу влаги на этапе сушки.

Разработанное устройство вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием также способствовало интенсификации процесса. А блок управления на базе Arduino и система сбора данных с датчиков температуры и влагосодержания позволили автоматизировать и упростить проведение процесса сушки.

Применение ультразвука на этапе предварительной заморозки исходных растворов полимеров, перед сублимационной сушкой, сказалось на микроструктуре образующихся кристаллов льда и соответственно формируемой пористой структуре конечных материалов. Ультразвук, примененный на стадии предварительной заморозки, позволил добиться равномерного распределения кристаллов льда в объеме исследуемых образцов и уменьшить их средний размер. Снимками СЭМ подтверждено структурирование пластин полимерных компонентов в матриксах на основе альгинат-хитозана и альгинат-желатина. Исследования пористости и сорбционной способности материалов показали, что ультразвук позволил увеличить объем пор для ряда образцов и, следовательно, повысить значение сорбционной емкости. При исследовании проницаемости пористой структуры было показано, наличие широких поперечных каналов, характерных в основном для матрикса на основе альгинат-желатина. Результаты культивирования клеток показали, что фибробласты проявляют большую степень адгезии к матриксам на основе альгинат-желатина, однако общая степень адгезии клеток к матриксам оценивается как низкая.

В работе установлено влияние параметров гомогенизации и режимов вакуумной сублимационной сушки на размер частиц исследуемых образцов суспензии. Количество оборотов при гомогенизации выше 3000 об/мин приводит к агрегации частиц. Суспензии твердых частиц со средним размером 20 мкм могут быть использованы как системы доставки АФИ.

Глава 4. Математическое моделирование этапов процесса вакуумной сублимационной сушки с учетом особенностей строения материалов

4.1 Описание структуры математической модели кинетики этапа предварительной заморозки с учетом и без учета ультразвукового воздействия

Математическая модель является одномерной и строится на уравнениях тепло- и массопереноса. В структуру настоящей математической модели входит расчет изменения температуры исследуемых растворов: альгината натрия, хитозана, альгинат-хитозана и ПВС в процессе замораживания без и с применением ультразвукового воздействия. А также расчет распределения кристаллов льда по размерам в соответствии с полученным профилем температуры и подбор коэффициентов уравнения.

Разработанная математическая модель делится на два основных блока: 1 – блок расчета кинетики замораживания; 2 – блок расчета распределения кристаллов льда по размерам. Оригинальность разработанной математической модели заключается в подходе, который был реализован при расчете распределения кристаллов льда по размерам. А именно, рассчитанные значения температуры при замораживании в блоке 1, передавались в блок 2 для расчета и подбора коэффициентов эмпирического уравнения, используемого для определения диаметров кристаллов льда и последующего построения гистограммы распределения кристаллов льда по размерам. Особенностью математической модели является применение метода оптимизации при подборе коэффициентов уравнения. Задачей оптимизации являлась минимизация относительной ошибки между i -значениями размеров кристаллов льда, рассчитанными по модели и полученными в эксперименте.

4.1.1 Основные уравнения математической модели

При составлении математического описания кинетики замораживания был принят ряд следующих допущений:

1. Образец делится на 25 слоев, в каждом из которых рассчитывается изменение температуры и доли образовавшегося льда.

2. Сначала рассчитывается изменение температуры жидкости от начальной температуры, равной 291.15 К до температуры начала зародышеобразования, которая определялась по экспериментальным данным.

3. После достижения температуры зародышеобразования, фронт замерзания (II), начальное положение которого находится снизу образца, движется снизу в верх, образуя две различные зоны: ледяную зону внизу (III) и жидкую зону вверху (I).

4. Теплопередача протекает путем контакта замораживаемого образца с охлаждающим воздухом сверху и охлаждающей поверхностью снизу. Температура воздуха и охлаждающей поверхности принимается одинаковой и равняется 247.15 К.

5. При расчете процесса замораживания с применением ультразвукового воздействия в математическом описании учитывается влияние теплового эффекта от ультразвука, а также зависимость критерия Нуссельта от интенсивности ультразвука.

Схематически математическую модель процесса заморозки можно представить следующим образом – рисунок 4.1.

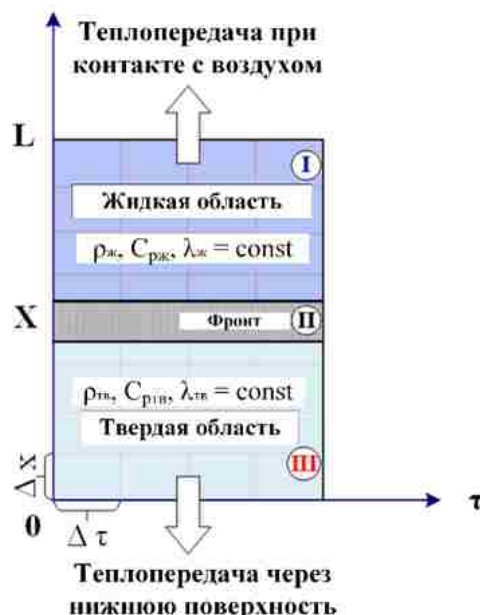


Рисунок 4.1 – Схематическое представление математической модели процесса заморозки

Для расчета стадии охлаждения раствора от начальной температуры до температуры начала зародышеобразования использовалось стандартное уравнение Фурье по всему объему жидкости, поскольку до завершения данной стадии фазового перехода не происходит:

$$\frac{\partial T_{\text{ж}}}{\partial \tau} = a_{\text{ж}} \frac{\partial^2 T_{\text{ж}}}{\partial x^2} \quad (4.1)$$

$$0 \leq x \leq L, \quad \tau > 0 \quad (4.2)$$

Коэффициент температуропроводности рассчитывается для замороженной и жидкой областей одинаково по следующему уравнению:

$$a = \frac{\lambda}{\rho C_p} \quad (4.3)$$

Как только температура в расчетном слое становится равной температуре зародышеобразования, начинается стадия замораживания. Тогда, вычисление температуры осуществляется по уравнению (4.4), дополненному двумя тепловыми эффектами, связанными с зарождением кристаллов льда ($Q_{\text{н}}$) и непосредственно процессом кристаллизации ($Q_{\text{к}}$):

$$\frac{\partial T_{\text{л}}}{\partial \tau} = a_{\text{л}} \frac{\partial^2 T_{\text{л}}}{\partial x^2} + \frac{Q_{\text{н}}}{\rho C_p} + \frac{Q_{\text{к}}}{\rho C_p} \quad (4.4)$$

$$0 \leq x \leq X(\tau), \quad \tau > 0 \quad (4.5)$$

Теплота зародышеобразования вычисляется по уравнению ниже:

$$Q_{\text{н}} = \Delta H_{\text{к}} k (T_{\text{к}} - T^*) \quad (4.6)$$

$$0 \leq x \leq X(\tau), \quad \tau > 0 \quad (4.7)$$

Как только переохлажденная вода полностью закристаллизуется, тепловой эффект зародышеобразования становится равным нулю. Математически это выражается равенством между температурой переохлажденной жидкости (T^*) и криоскопической температурой ($T_{\text{к}}$), в следствии чего $Q_{\text{н}}=0$.

По закону Рауля понижение температуры кристаллизации раствора по сравнению с температурой кристаллизации растворителя выражается следующим уравнением:

$$T_3 = K \frac{m_1 1000}{m_2 M} \quad (4.8)$$

Криоскопическая константа K в уравнении (4.8) для воды равна 275.01 К. Тогда, криоскопическую температуру раствора T_k можно определить по нижеследующему уравнению:

$$T_k = T_{32} - T_{31} \quad (4.9)$$

При условии, что растворителем является вода, температура кристаллизации которой равна $T_{32} = 273.15$ К, тогда уравнение (4.9) преобразуется к следующему виду:

$$T_k = 273.15 - T_{31} \quad (4.10)$$

Тепловой эффект, связанный с кристаллизацией льда вычислялся по нижеследующим уравнениям:

$$Q_k = \Delta H_k \frac{\partial}{\partial \tau} (\rho X_{\text{лед}}) \quad (4.11)$$

$$\Delta H_k \frac{\partial}{\partial \tau} (\rho X_{\text{лед}}) = \Delta H_k \rho \frac{\partial X_{\text{лед}}}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial \tau} = \Delta H_k \rho \frac{\Delta X_{\text{лед}}}{\Delta T} \frac{\partial T}{\partial \tau} \quad (4.12)$$

$$0 \leq x \leq X(\tau), \quad \tau > 0 \quad (4.13)$$

Объемную долю жидкости можно представить, как функцию температуры. Поэтому для расчета доли образовавшихся кристаллов льда использовались нижеследующие уравнения:

$$X_{\text{лед}} = \frac{T - T_{\text{ТВ}}}{T_{\text{ж}} - T_{\text{ТВ}}} \quad (4.14)$$

$$X_{\text{лед}} = 1 - X_{\text{ж}} \quad (4.15)$$

$$0 \leq x \leq X(\tau), \quad \tau > 0 \quad (4.16)$$

Расчет температуры для области III (рисунок 4.1) проводился по уравнению (4.17):

$$\frac{\partial T_{\text{ТВ}}}{\partial \tau} = a_{\text{ТВ}} \frac{\partial^2 T_{\text{ТВ}}}{\partial x^2} \quad (4.17)$$

$$0 \leq x \leq X(\tau), \quad \tau > 0 \quad (4.18)$$

При использовании ультразвукового воздействия в процессе заморозки в

математическом описании необходимо учитывать тепловой эффект, связанный с применением ультразвука:

$$Q_{уз} = 2 a_{уз} I \quad (4.19)$$

$$0 \leq x \leq X(\tau), \quad \tau > 0 \quad (4.20)$$

Изменение температуры на границе контакта образца с охлаждающим воздухом сверху и охлаждающей поверхностью снизу вычислялось по уравнениям ниже:

$$\lambda \frac{\partial T}{\partial x} = h(T_{возд} - T_{пов}) \quad (4.21)$$

$$x = L, \quad \tau > 0 \quad (4.22)$$

$$\lambda \frac{\partial T}{\partial x} = h(T_{стекло} - T_{низ}) \quad (4.23)$$

$$x = 0, \quad \tau > 0 \quad (4.24)$$

Коэффициент теплопередачи h в уравнениях (4.21) и (4.23) рассчитывали следующим образом:

$$h = \frac{Nu \lambda_{возд}}{L} \quad (4.25)$$

$$h = \frac{Nu \lambda_{стекло}}{L} \quad (4.26)$$

Критерий Нуссельта без учета воздействия ультразвука рассчитывался по следующему уравнению:

$$Nu = 0.664 Re^{0.5} Pr^{0.3} \quad (4.27)$$

$$0 \leq x \leq X(\tau), \quad \tau > 0 \quad (4.28)$$

Как уже было отмечено выше, применение ультразвука повышает температуру образца из-за выделения теплоты ($Q_{уз}$). Однако, в процессе ультразвукового воздействия происходит увеличение коэффициента теплопередачи h , который зависит от критерия Нуссельта, т.к. учитывается влияние интенсивности ультразвука I – уравнение (4.29):

$$Nu_{уз} = 2 + ([0.4Re^{1/2} + 0.9Re^{2/3}] + Pr^{0.4}) + (0.005 I) \quad (4.29)$$

Тогда, при учете ультразвукового воздействия на нижней стороне образца, в уравнении (4.26) коэффициент теплопроводности h рассчитывается на основании критерия Нуссельта $Nu_{уз}$, приведенном в уравнении (4.29).

Начальные условия для замороженной и жидкой областей приведены ниже:

$$T_I = T_{III}, \quad 0 \leq x \leq L, \quad \tau = 0 \quad (4.30)$$

$$X_{\text{лед}} = 0, \quad 0 \leq x \leq L, \quad \tau = 0 \quad (4.31)$$

Граничные условия для нижней (III) и верхней (I) частей образца представлены ниже:

$$T_{\text{низ}} = T_{III}, \quad x = 0, \quad \tau > 0 \quad (4.32)$$

$$T_I = T_{\text{пов}}, \quad x = L, \quad \tau > 0 \quad (4.33)$$

Выше описанные дифференциальные уравнения решались методом конечных разностей.

При расчете диаметров образующихся кристаллов льда использовался температурный профиль, рассчитанный в блоке кинетики замораживания. Размер кристаллов льда рассчитывали по нижеследующему уравнению:

$$d_{\text{лед}} = \alpha R_{\text{ф}}^{-\beta_1} G^{-\beta_2} \quad (4.34)$$

Для определения коэффициентов α , β_1 , β_2 в уравнении (4.34) использовался итерационный метод численной оптимизации (L-BFGS-B). Данный метод оптимизации относится к квазиньютоновским методам, позволяет находить большое количество неизвестных и в отличие от ньютоновских методов не вычисляет гессиан функции напрямую. То есть нет необходимости находить частные производные второго порядка. Задачей оптимизации являлась минимизация относительной ошибки между каждым i -значением диаметров кристаллов льда, рассчитанным по математической модели и определенном в эксперименте.

Скорость движения фронта замерзания $R_{\text{ф}}$ рассчитывали по уравнению ниже:

$$R_{\phi} = \frac{dL_3(\tau)}{d\tau} \quad (4.35)$$

Для определения градиента температуры G использовалось уравнение (4.36):

$$G = \frac{T - T_0}{dL_3(\tau)} \quad (4.36)$$

Для реализации расчетов математической модели кинетики замораживания и распределения кристаллов льда по размерам была написана программа на языке программирования Python. Общая блок-схема алгоритма представлена на рисунке 4.2.

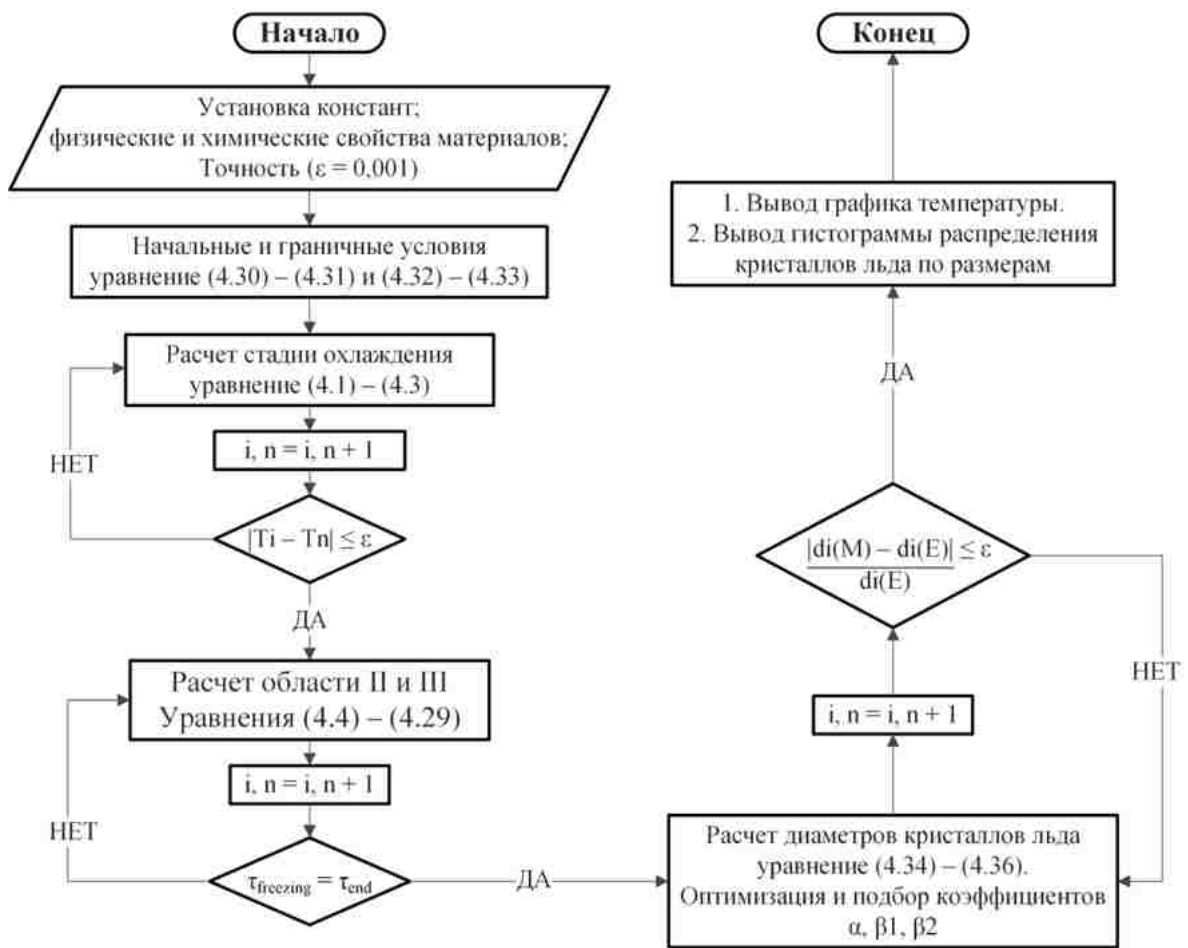


Рисунок 4.2 – Общий алгоритм расчета математической модели

По результатам работы программы были получены кинетические кривые замораживания, а также гистограммы распределения кристаллов льда по размерам для исследуемых растворов полимеров.

4.1.2 Результаты расчета

Математическое моделирование кинетики замораживания проводилось по выше описанной математической модели для четырех растворов полимеров: альгината натрия, хитозана, альгинат-хитозана и ПВС. При математическом моделировании каждый материал разбивался на 25 слоев, в каждом из которых проводился расчет изменения температуры. Начальная доля ледяной фракции в каждом материале была принята равной нулю. Толщина каждого материала, как и в эксперименте, была задана равной 0.003 м.

Для всех исследуемых растворов полимеров на первом шаге моделирования были определены криоскопические температуры по уравнению (4.10), требуемые для дальнейших расчетов. В таблице 4.1 приведены результаты расчета криоскопической температуры, а также относительные ошибки между рассчитанными и определенными в результате эксперимента (Глава 2) значениями криоскопических температур.

Таблица 4.1 – Значения криоскопических температур

Образец	Результаты расчета		
	Криоскопические температуры, К		δ , %
	Расчет	Эксперимент	
сПВС	273.06	273.07	0.004
Алг	273.07	273.08	0.004
Алг-Хт	273.09	273.11	0.007
Хт	273.05	273.03	0.007

Относительную ошибку между прогнозируемым значением криоскопической температуры по расчетам и значением криоскопической температуры, полученным в ходе эксперимента, определяли по уравнению ниже:

$$\delta = \frac{|T_{\text{к(расчет)}} - T_{\text{к(эксп)}}|}{T_{\text{к(эксп)}}} \cdot 100\% \quad (4.37)$$

Рассчитанные значения криоскопических температур использовались в качестве входных данных (граничных условий) для дальнейшего математического

моделирования, а также для определения теплоты зародышеобразования (Q_n). Результаты вычислительного эксперимента представлены на рисунке 4.3 для исследуемых растворов полимеров, замораживаемых без ультразвукового воздействия.

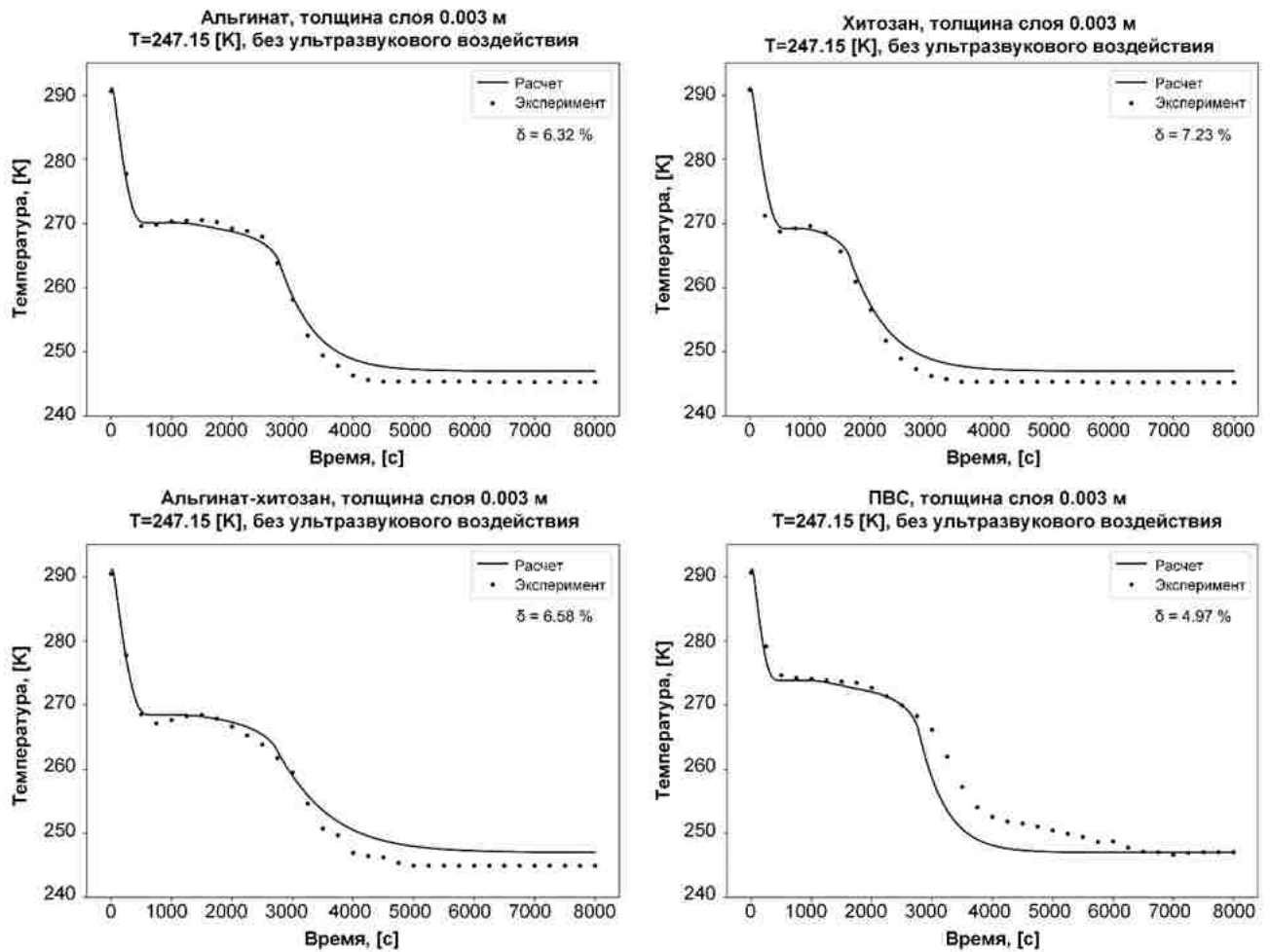


Рисунок 4.3 – Результаты математического моделирования кинетики замораживания растворов полимеров без ультразвука

Исходя из полученных результатов вычислительного эксперимента (рисунок 4.3) можно отметить, что рассчитанные значения температуры замерзания для каждого из исследуемых растворов полимеров довольно хорошо согласуются с экспериментальными данными, т.к. относительная ошибка не превышает 7.5%. Для расчета относительной ошибки в экспериментальных данных было выделено 33 точки с интервалом в 240 секунд. Аналогичным образом было выделено 33 точки в данных, рассчитанных по математической

модели. Расчет относительной ошибки производился аналогично тому, что было представлено в формуле (4.37). Основное отклонение математической модели от эксперимента проявляется при выходе кинетической кривой на плато. Данное отклонение связано с тем, что расчетные слои близкие к граничным условиям быстрее достигают температуры 247.15 К, однако в слоях, имитирующих центр материала, температура будет выше, и соответственно среднее значение температуры также будет превышать заданное значение 247.15 К. При этом на расчете относительной ошибки также сказывается то, что среднее значение конечной температуры для всех исследуемых растворов в эксперименте было ниже заданного значения и составило 245.03 К.

Результаты вычислительного эксперимента для растворов полимеров, подвергшихся ультразвуковой обработке при заморозке, представлены на рисунке 4.4.

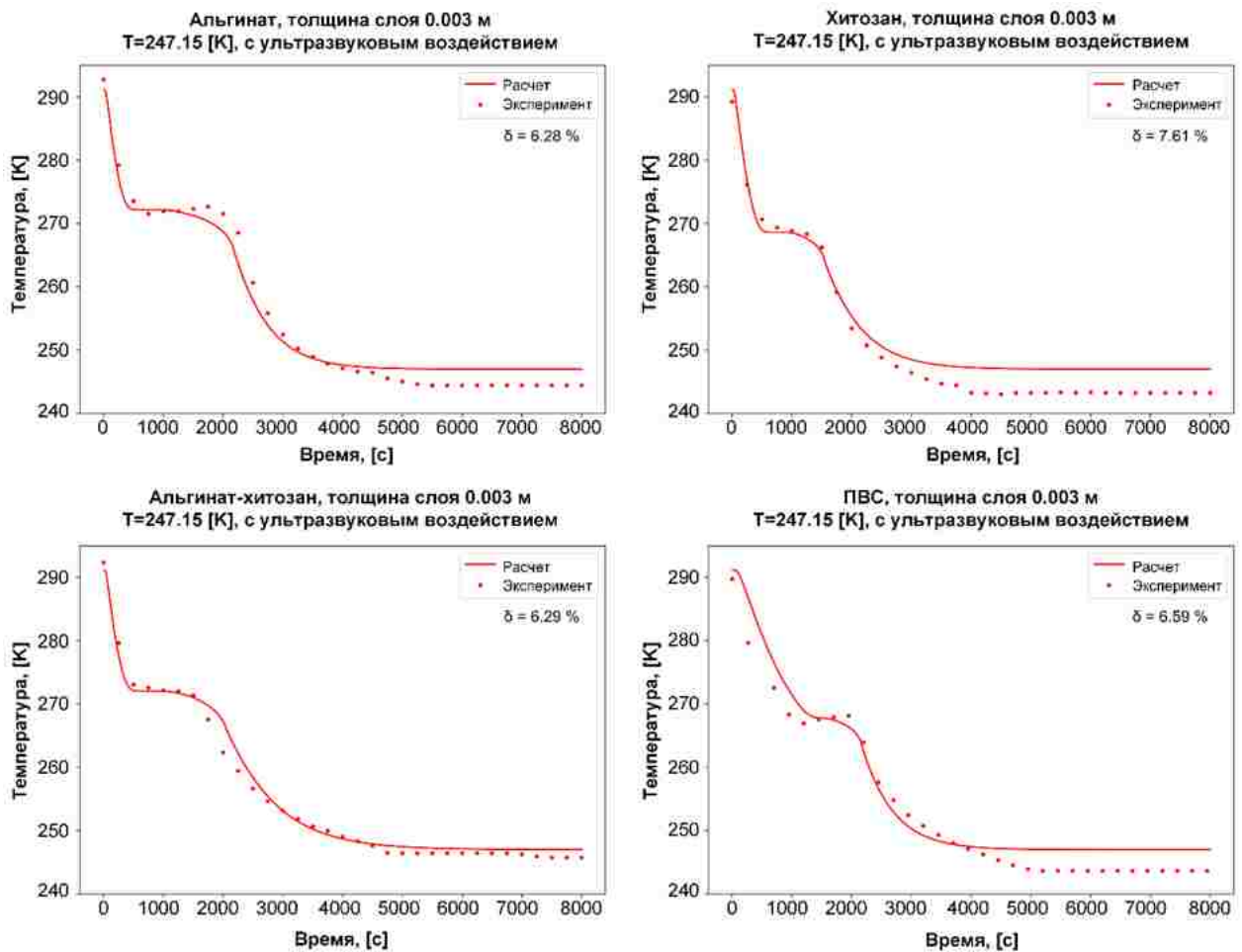


Рисунок 4.4 – Результаты математического моделирования кинетики замораживания с учетом ультразвука

Полученные данные расчета температуры замерзания растворов полимеров с учетом ультразвуковой обработки также хорошо согласуются с экспериментальными значениями. Относительная ошибка не превышает 8%. При расчете, влияние ультразвука учитывалось только в области фазового перехода, как и в эксперименте (Глава 3). Отклонение температур при выходе кинетической кривой замораживания на плато также объясняется тем, что в слоях, имитирующих центр материала, температура будет выше, и соответственно среднее значение температуры также будет превышать заданное значение 247.15 К. Однако, в случае альгинат-хитозана кривые моделирования и эксперимента совпали. Это связано с тем, что конечная температура замораживания в эксперименте для альгинат-хитозана, обработанного ультразвуком была выше чем для альгинат-хитозана, необработанного ультразвуком. Поэтому кинетические кривые при выходе значений температуры на плато по модели и эксперименту совпали.

Полученные профили температур (с учетом и без учета ультразвукового воздействия) использовались при расчете распределений кристаллов льда по размерам для каждого из исследуемых полимеров.

При расчете распределения кристаллов льда по размерам делалось допущение, что в каждой расчетной ячейке (расчетном слое), где температура опустилась ниже температуры замерзания, образуется кристалл льда. Поэтому в расчете максимально возможное количество кристаллов льда ограничивалось количеством расчетных слоев в математической модели. Так как реальное время расчета на прямую зависит от количества расчетных слоев в модели, то для его сокращения были произведены вычисления с количеством расчетных слоев равным 25. Так как максимально возможное количество образующихся кристаллов льда в математической модели ограничивается 25, то в эксперименте также было выделено 25 кристаллов, у которых были определены размеры. При проведении вычислительного эксперимента были построены гистограммы, приведенные на рисунке 4.5.

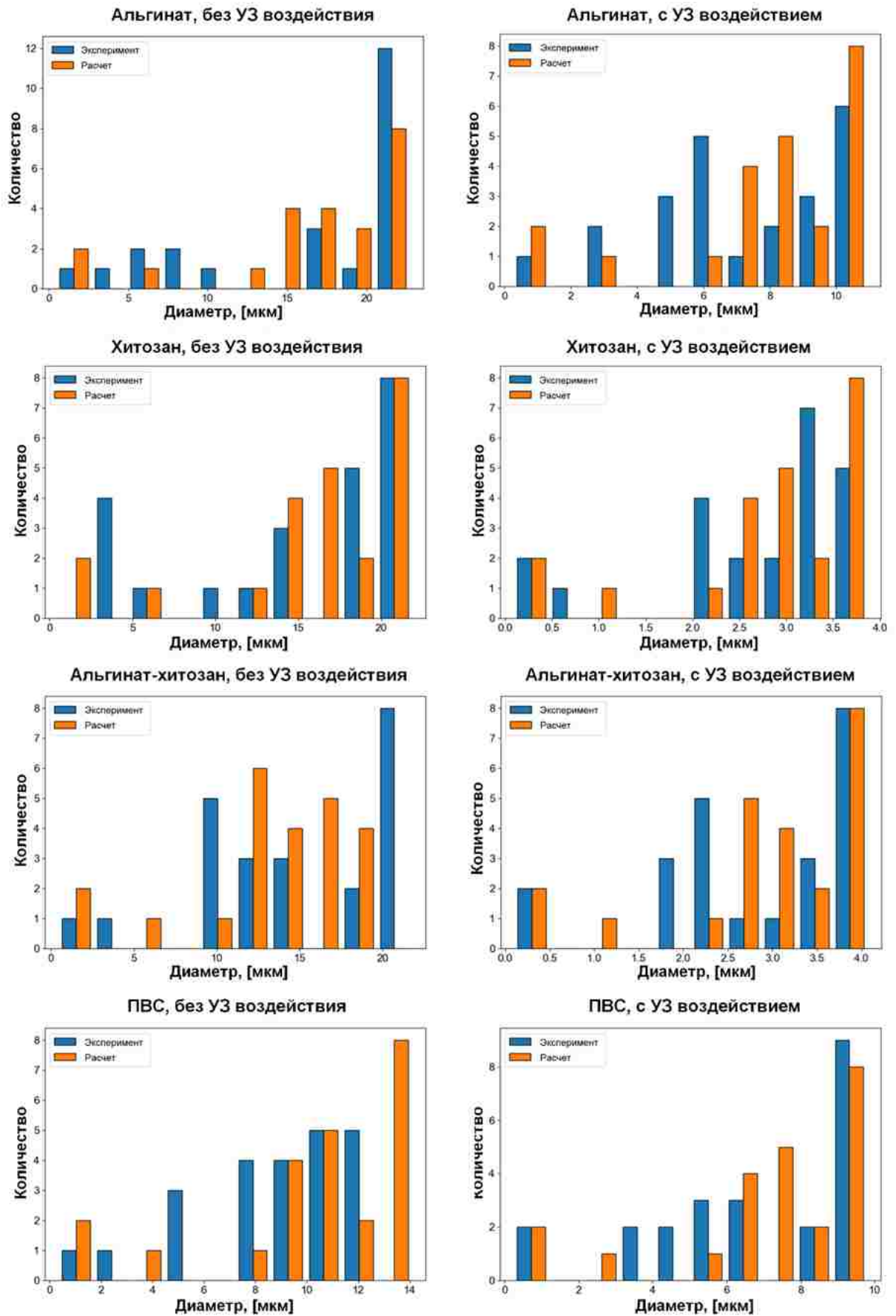


Рисунок 4.5 – Распределения кристаллов льда по размерам для исследуемых полимеров без учета ультразвука и с учетом ультразвука

Оптимизация – минимизация относительной ошибки осуществлялась между i -значениями размеров кристаллов льда, рассчитанными по модели и полученными в эксперименте. Полученные в ходе оптимизации коэффициенты для уравнения (4.34) приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Значения коэффициентов α , β_1 , β_2

Образец	α	β_1	β_2
	без учета ультразвукового воздействия		
Алг	$1.99 \cdot 10^{-5}$	0.572	0.814
Хт	$2.41 \cdot 10^{-6}$	0.167	0.1
Алг-Хт	$1.99 \cdot 10^{-5}$	0.137	0.136
сПВС	$2.1 \cdot 10^{-6}$	0.152	0.1
Образец	с учетом ультразвукового воздействия		
Алг-УЗ	$2.08 \cdot 10^{-6}$	0.151	0.1
Хт-УЗ	$1 \cdot 10^{-6}$	0.198	0.199
Алг-Хт-УЗ	$1.83 \cdot 10^{-6}$	0.139	0.1
сПВС-УЗ	$1.98 \cdot 10^{-6}$	0.147	0.1

Полученные гистограммы распределения кристаллов льда по размерам для каждого из исследуемых полимеров хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Список используемых обозначений в математической модели кинетики замораживания приведен в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Список обозначений в математической модели кинетики замораживания

T	текущая температура образца (К)
T_I	температура замороженной области (К)
T_{II}	температура жидкой области (К)
$T_{пов}$	температура верхнего слоя образца (К)
$T_{низ}$	температура нижнего слоя образца (К)
T_k	криоскопическая температура (К)
T^*	температура переохлажденной жидкости (К)
T_z	понижение температуры замерзания раствора (К)
$T_{возд}$	температура воздуха (К)

Продолжение таблицы 4.3

$T_{стекло}$	температура стекла (К)
K	криоскопическая константа (К)
M	молекулярная масса (кг/моль)
m	масса (кг)
τ	время (с)
x	пространственная координата (м)
L	толщина материала (м)
a	температуропроводность ($\text{м}^2/\text{с}$)
Q_n	тепловой эффект зародышеобразования ($\text{Вт}/\text{м}^3$)
Q_k	тепловой эффект кристаллизации ($\text{Вт}/\text{м}^3$)
$Q_{уз}$	тепловой эффект ультразвука ($\text{Вт}/\text{м}^3$)
$a_{уз}$	коэффициент звукопоглощения (м^{-1})
Nu	критерий Нуссельта
Re	критерий Рейнольдса
Pr	критерий Прандтля
C_p	удельная теплоемкость ($\text{Дж}/(\text{кг К})$)
k	константа скорости зародышеобразования ($\text{кг}/(\text{м}^3 \text{ с К})$)
$X_{лед}$	объемная доля льда
$d_{лед}$	диаметр кристаллов льда (м)
R_ϕ	движение фронта замерзания (м/с)
G	градиент температуры (К/м)
$L_з$	толщина промерзшего слоя (м)
ρ	плотность ($\text{кг}/\text{м}^3$)
λ	теплопроводность материала ($\text{Вт}/(\text{м К})$)
$\lambda_{возд}$	теплопроводность воздуха ($\text{Вт}/(\text{м К})$)
$\lambda_{стекло}$	теплопроводность стекла ($\text{Вт}/(\text{м К})$)
ΔH_k	скрытая теплота кристаллизации ($\text{Дж}/\text{кг}$)
h	коэффициент теплопередачи ($\text{Вт}/(\text{м}^2 \text{ К})$)
δ	относительная ошибка (%)
α	эмпирическая константа уравнения (4.34)
β_1	эмпирическая константа уравнения (4.34)
β_2	эмпирическая константа уравнения (4.34)

Продолжение таблицы 4.3

<i>I, жс</i>	жидкая область
<i>II</i>	фронт замерзания
<i>III, тв</i>	замороженная область
<i>1</i>	растворенное вещество
<i>2</i>	растворитель
уз	ультразвук

Разработка подобного рода математических моделей позволяет расширять методы исследований различного рода процессов. Открывает широкие перспективы в формировании необходимого множества эмпирических коэффициентов для различного рода материалов, путем проведения серий экспериментов, расчета коэффициентов и в дальнейшем формировании их статистических рядов.

4.2 Математическое моделирование кинетики вакуумной сублимационной сушки

Математическая модель является одномерной, т.е. перенос тепла и влаги происходит только вдоль оси X , и строится на уравнениях тепло- и массопереноса. В структуру настоящей математической модели входит описание первого и второго периодов сушки [191].

В основе, разработанной математической модели лежит представление о различной физической структуре, анализируемых материалов. На рисунке 4.6 А, Б и В представлены расчетные схемы для разных материалов. Если материал является условно гомогенным и в нем присутствуют небольшие поры диаметром 50–300 мкм, то для расчета кинетики сушки следует выбрать первую схему (рисунок 4.6 А). В этом случае используется допущение об однородности физико-химических параметров замороженного и высушенного слоев материала по объему в каждый момент времени. Если в материале присутствуют пустоты достаточно большого размера, заполненные отличающейся по свойствам фазой, например, воздухом, то для расчета кинетики следует выбрать вторую схему

(рисунок 4.6 Б). Если в материале присутствуют два несмешивающихся между собой растворителя, то для расчета кинетики следует выбрать третью схему (рисунок 4.6 В). В этом случае замороженный слой содержит расчетные зоны двух типов: с органическим и с водным растворителем. Соотношение объемов зон разных типов задавались в соответствии с составом экспериментального образца.

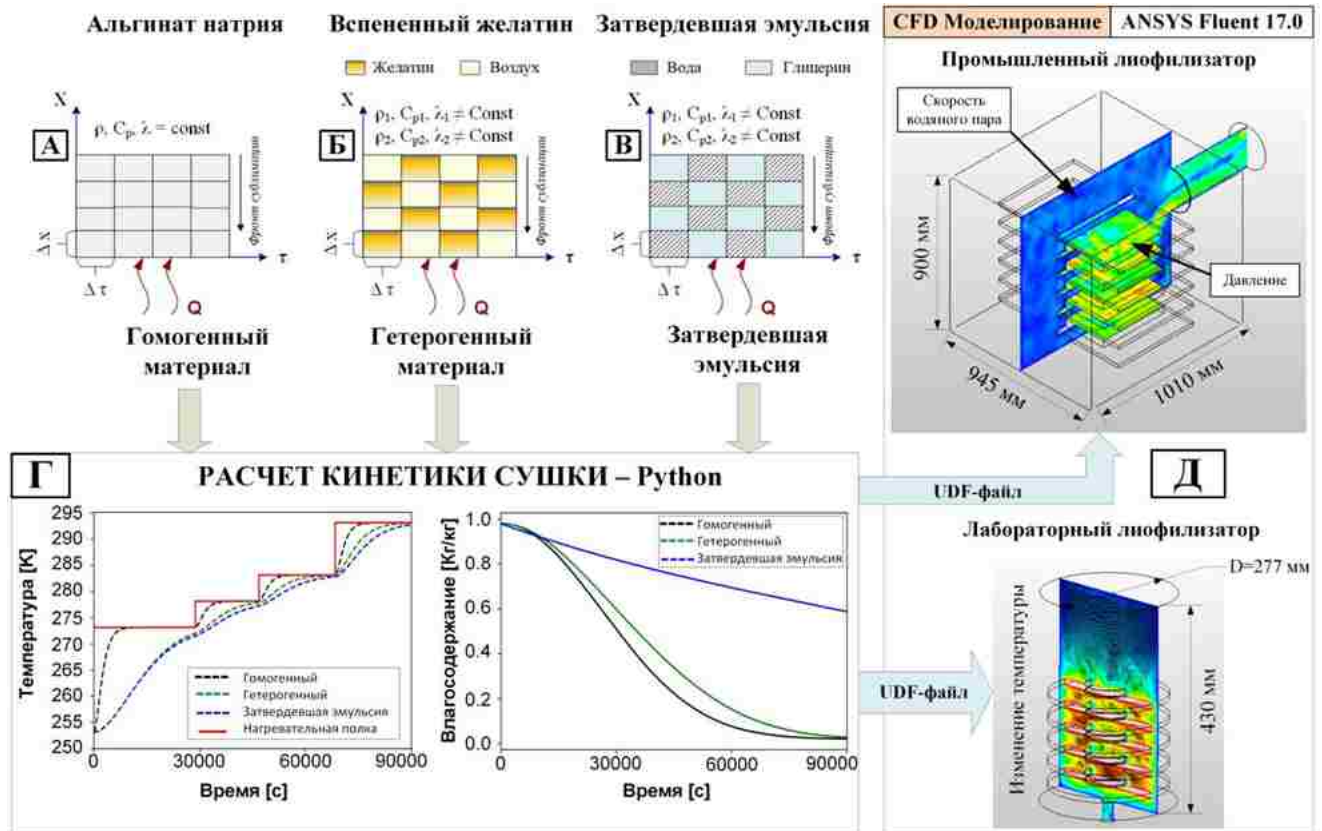


Рисунок 4.6 – Особенности сублимационной сушки разных материалов: альгинатный матрикс (А), вспененный желатин (Б), затвердевшая эмульсия (В); расчет кинетики сушки – код Python (Г); моделирование газодинамики в аппаратах различного объема (Д)

В ходе расчета весь материал делился по высоте на 50 слоев, в каждом из которых рассчитывалось изменение влагосодержания и температуры материала во времени [190,193]. Шаг по времени выбирался из условия устойчивости разностной схемы (условие Куранта). Перемещение фронта сушки осуществляется послойно: высушенный слой меняет статус с «лед» на «сухой материал». Как уже отмечалось, при расчете альгинатного матрикса значения плотности, удельной теплоемкости и теплопроводности рассматривались как постоянные по всей толщине слоя [193]. Расчет кинетики сушки вспененного

желатина усложнялся тем, что присутствуют пустоты, заполненные воздухом, следовательно, плотность, удельная теплоемкость и теплопроводность рассчитывались с учетом доли второй фазы. При расчете кинетики сушки затвердевшей эмульсии в слое материала поочередно рассчитывались параметры зон для глицерина (органическая фаза) и воды (водная фаза), а также массу удаленной влаги. Суммарный объем «водных» слоев и «органических» зон в слое соответствовал экспериментальным данным. Далее для всего слоя пересчитывались физико-химические параметры, усредненные по слою значения температуры и влагосодержания.

В данной работе кинетические модели для трех материалов – код Python (рисунок 4.6 Г), объединялись с CFD-моделью распределения водяных паров по объему лабораторного и промышленного лиофилизаторов (рисунок 4.6 Д). Для этого значения изменения температуры и влагосодержания материалов, полученные по кинетическим моделям, записывались в UDF-файлы: `temperature_flow` и `mass_flow_rate`. UDF-файлы прикреплялись к соответствующим областям 3D-геометрий сублимационных камер, в качестве граничных условий в среде моделирования Ansys Fluent 17.0 (рисунок 4.7) [190,191].

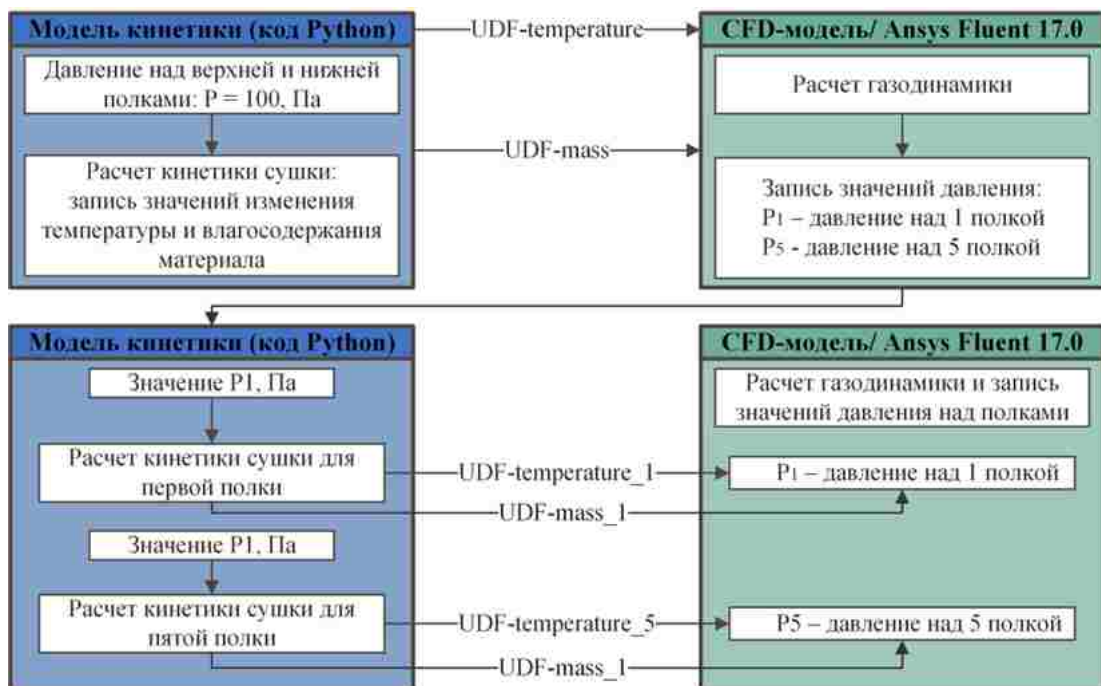


Рисунок 4.7 – Алгоритм объединения двух моделей

Алгоритм расчета реализуется следующим образом. Для первого прохода принимается, что давление во всех точках равно установленному значению $P=100$ Па. Далее, в программном коде Python производится расчет кинетики сушки для заданных температурных режимов сушки. В процессе расчета с использованием кода Python значения температуры материала и потока водяного пара из материала фиксируются на каждом тысячном шаге по времени (например, $\tau = 0$ с, $\tau = 1000$ с, $\tau = 2000$ с, и так далее) и записываются в соответствующие UDF файлы. Данные UDF файлы прикрепляются в качестве граничных условий к соответствующим областям созданных 3D геометрий (т.е. к полкам 1 и 5) в Ansys Fluent 17.0. Затем, производится расчет в Ansys Fluent 17.0, в результате которого получают профили распределения давления в рабочей камере. В программе Ansys Fluent 17.0 над полками 1 и 5 фиксируют значения давлений также в каждый тысячный момент времени ($\tau = 0$ с, $\tau = 1000$ с, $\tau = 2000$ с, и так далее). Затем, данные значения давлений передаются в программный код Python в качестве граничных условий, и производится перерасчет кинетики сушки отдельно для 1 и отдельно для 5 полок. В результате получают следующие UDF файлы: `temperature_flow_1`, `mass_flow_rate_1`, `temperature_flow_5`, `mass_flow_rate_5`. Далее в программном пакете Ansys Fluent 17.0 к полке 1 прикрепляются UDF файлы `temperature_flow_1`, `mass_flow_rate_1`, а к полке 5 `temperature_flow_5`, `mass_flow_rate_5` и производится перерасчет. В результате получают скорректированные профили распределения давления в рабочей камере [190].

Такой подход позволил получить модели с учетом неравномерного распределения водяных паров по объемам вакуумных камер. Это также позволило прогнозировать давление над полками в рабочей камере и исследовать влияние градиентов давления на скорость процесса сушки материалов разной структуры, находящихся на разном расстоянии от конденсатора водяных паров [191].

4.2.1 Математическое описание кинетики сублимационной сушки материалов различной структуры

При составлении математического описания первого периода сушки для условно гомогенного материала (альгинатного матрикса), был принят ряд следующих допущений [190]:

1. весь материал делится на 50 слоев, в каждом из которых рассчитывается изменение влагосодержания и температуры, с учетом особенностей строения материала.
2. фронт сублимации, положение которого задается координатой X_n , делит образец на замороженную область (I) и высушенную (II) области.
3. граница раздела (фронт сублимации) в процессе сушки равномерно движется вниз, пока вся замороженная свободная влага не удалится из материала толщиной L . При этом меняется статус слоя: с «лед» на «сухой материал». Высота слоев остается постоянной в течение всего расчета.
4. на границе раздела фаз выполняется закон сохранения массы.
5. теплопередача к материалу осуществляется кондуктивно от полки снизу.

Для замороженной области (I) уравнение теплопроводности и граничное условие выглядят следующим образом:

$$\frac{\partial T_I}{\partial \tau} = a_I \frac{\partial^2 T_I}{\partial x^2} + \frac{Q_I}{\rho_I c_{pI}} \quad (4.38)$$

$$0 \leq x \leq X(\tau), \quad \tau > 0 \quad (4.39)$$

Для высушенной области (II) уравнение теплопроводности и граничное условие выглядят так, как показано ниже:

$$\frac{\partial T_{II}}{\partial \tau} = a_{II} \frac{\partial^2 T_{II}}{\partial x^2} - \frac{c_{p\text{пар}}}{\rho_{II} c_{pII}} \frac{\partial (N_{\text{пар}} T_{II})}{\partial x} + \frac{Q_{II}}{\rho_{II} c_{pII}} \quad (4.40)$$

$$X(\tau) \leq x \leq L, \quad \tau > 0 \quad (4.41)$$

Дифференциальные уравнения, описывающие массообмен для замороженной области (I) и высушенной области (II) представлены ниже:

$$\lambda_I \frac{\partial T_I}{\partial x} = (W_H - W_{кр}) \rho_{II} \Delta H_c \frac{\partial X_I}{\partial \tau} \quad (4.42)$$

$$x = X_I, \quad \tau > 0 \quad (4.43)$$

$$\lambda_{II} \frac{\partial T_{II}}{\partial x} = -(W_H - W_{кр}) \rho_{II} \Delta H_c \frac{\partial X_{II}}{\partial \tau} \quad (4.44)$$

$$x = X_{II}, \quad \tau > 0 \quad (4.45)$$

Приращение координаты и влагосодержания для замороженной области (I) в размерном виде представлено ниже:

$$\frac{dX_I}{d\tau} = \frac{\lambda_I}{X_I \cdot \rho_{II}} \cdot \frac{(T_{фс} - T_{низ})}{\Delta H_c \cdot (W_H - W_{кр})} \quad (4.46)$$

$$\frac{dW_I}{d\tau} = \frac{\lambda_I \cdot (T_{фс} - T_{низ})}{L \cdot \Delta H_c \cdot X_I \cdot \rho_{II}} \quad (4.47)$$

Приращение координаты и влагосодержания для замороженной области (I) в безразмерном виде представлено ниже:

$$\frac{dX_I^*}{d\tau^*} = \frac{\lambda_I}{a_I \cdot X_I^* \cdot \rho_{II}} \cdot \frac{(T_{фс} - T_{низ})}{\Delta H_c \cdot (W_H - W_{кр})} \quad (4.48)$$

$$\frac{dW_I^*}{d\tau^*} = \frac{\lambda_I}{a_I \cdot X_I^* \cdot \rho_{II}} \cdot \frac{(T_{фс} - T_{низ})}{\Delta H_c \cdot (W_H - W_{кр})} \quad (4.49)$$

Приращение координаты и влагосодержания для высушенной области (II) в размерном виде представлено ниже:

$$\frac{dX_{II}}{d\tau} = \frac{\lambda_{II}}{(L - X_{II}) \cdot \rho_{II}} \cdot \frac{(T_{фс} - T_{пов})}{\Delta H_c \cdot (W_H - W_{кр})} \quad (4.50)$$

$$\frac{dW_{II}}{d\tau} = \frac{\lambda_{II} \cdot (T_{фс} - T_{пов})}{L \cdot \rho_{II} \cdot \Delta H_c \cdot (L - X_{II})} \quad (4.51)$$

Приращение координаты и влагосодержания для высушенной области (II) в безразмерном виде представлено ниже:

$$\frac{dX_{II}^*}{d\tau^*} = \frac{\lambda_{II}}{a_{II} \cdot (1 - X_{II}^*) \cdot \rho_{II}} \cdot \frac{(T_{фс} - T_{пов})}{\Delta H_c \cdot (W_H - W_{кр})} \quad (4.52)$$

$$\frac{dW_{II}^*}{d\tau^*} = \frac{\lambda_{II}}{a_{II} \cdot (1 - X_{II}^*) \cdot \rho_{II}} \cdot \frac{(T_{фс} - T_{пов})}{\Delta H_c \cdot (W_H - W_{кр})} \quad (4.53)$$

Приращение координаты фронта сублимации ΔX и влагосодержания ΔW в

безразмерном виде рассчитывалось по уравнениям для замороженной и высушенной областей соответственно [194]:

$$\Delta X_I^{*n+1} = \Delta W_I^{*n+1} = q_I^{*n+1} \cdot Ste_I \cdot \Delta \tau^* \quad (4.54)$$

$$\Delta X_{II}^{*n+1} = \Delta W_{II}^{*n+1} = q_{II}^{*n+1} \cdot Ste_{II} \cdot \Delta \tau^* \quad (4.55)$$

Числа Стефана Ste_I и Ste_{II} рассчитывались по уравнениям, представленным ниже:

$$Ste_I = \frac{\lambda_I}{a_I \cdot \rho_{II}} \cdot \frac{(T_{\text{низ}} - T_{\text{фс}})}{\Delta H_c \cdot (W_{\text{н}} - W_{\text{кр}})} \quad (4.56)$$

$$Ste_{II} = \frac{\lambda_{II}}{a_{II} \cdot \rho_{II}} \cdot \frac{(T_{\text{пов}} - T_{\text{фс}})}{\Delta H_c \cdot (W_{\text{н}} - W_{\text{кр}})} \quad (4.57)$$

Расчет смещения фронта сублимации X^{*n+1} и изменения влагосодержания W^{*n+1} проводился также в безразмерном виде по уравнениям:

$$X^{*n+1} = X^{*n} + \Delta X_I^{*n+1} + \Delta X_{II}^{*n+1} \quad (4.58)$$

$$W^{*n+1} = W^{*n} + \Delta W_I^{*n+1} + \Delta W_{II}^{*n+1} \quad (4.59)$$

Перевод влагосодержания в размерный вид осуществлялся по формуле [191]:

$$W = W^* (W_{\text{н}} - W_{\text{кр}}) + W_{\text{кр}} \quad (4.60)$$

Начальное условие для замороженной и высушенной областей материала приведено ниже:

$$T_I = T_{II}, \quad 0 \leq x \leq L, \quad \tau = 0 \quad (4.61)$$

$$W = W_{\text{н}}, \quad 0 \leq x \leq L, \quad \tau = 0 \quad (4.62)$$

Граничные условия для нижней (I) и верхней (II) частей материала представлены ниже [190,191]:

$$T_{\text{низ}} = T_I, \quad x = 0, \quad \tau > 0 \quad (4.63)$$

$$T_{II} = T_{\text{пов}}, \quad x = L, \quad \tau > 0 \quad (4.64)$$

$$x = X(\tau), \quad \tau > 0 \quad (4.65)$$

В момент времени, когда текущее влагосодержание материала (W) становится равным критическому влагосодержанию ($W_{\text{кр}}$) начинается второй

период сушки. При составлении математического описания второго периода сушки были сделаны следующие допущения [190]:

1. содержание влаги в материале в момент начала второго периода сушки равно критическому влагосодержанию при средней температуре высушенного слоя в конце этапа сублимации ($W=W_{кр}$);
2. механизмом массопереноса является десорбция влаги.

Баланс влаги в высушенной области материала рассчитывался по формуле, приведенной ниже:

$$\frac{\partial W}{\partial \tau} = K \cdot (W_{экр} - W) \quad (4.66)$$

Для расчета кинетического коэффициента K использовалось уравнение:

$$K = \frac{60 \cdot D_{эфф}}{d_{пор}^2} \quad (4.67)$$

Эффективный коэффициент диффузии $D_{эфф}$, а также коэффициент диффузии по Кнудсену D_K и коэффициент поверхностной диффузии $D_{пов}$ рассчитывались по следующим формулам [191]:

$$D_{эфф} = D_{пов} + D_K \frac{\varepsilon_{пор} \cdot M_B}{\rho} \cdot \frac{\partial y_{пар}^*}{\partial W} \quad (4.68)$$

$$D_K = 1.0638 \cdot r_{пор} \sqrt{\frac{R \cdot T}{M_B}} \quad (4.69)$$

$$D_{пов} = D_{пов0} \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{R \cdot T}\right) \quad (4.70)$$

Производная $\frac{\partial y_{пар}^*}{\partial W}$ в уравнении (4.68) рассчитывалась аналитически:

$$\frac{\partial y_{пар}^*}{\partial W} = \frac{W_0 \cdot \exp\left(\frac{a}{T}\right)}{b \cdot \exp\left(\frac{c}{T}\right) \cdot P \left[W - W_0 \cdot \exp\left(\frac{a}{T}\right) \right]^2} \quad (4.71)$$

Для расчета теплового баланса в высушенном слое использовалось следующее уравнение:

$$-\lambda \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + (1 - \varepsilon_{пор}) \rho_{гс} c_m \frac{\partial T}{\partial \tau} + \sum_{i=1}^s \Delta h_{адс} \cdot \frac{\rho_{кж}}{M_B} \frac{\partial W}{\partial \tau} = 0 \quad (4.72)$$

Начальные условия для решения уравнений второго периода сушки:

$$W = W_{кр}, \quad \tau = 0 \quad (4.73)$$

$$T = T(x, 0), \quad \tau = 0 \quad (4.74)$$

Граничные условия для решения уравнений второго периода сушки:

$$T = T_{низ}, \quad x = 0, \quad \tau > 0 \quad (4.75)$$

$$\frac{\partial T}{\partial x} = 0, \quad x = L, \quad \tau > 0 \quad (4.76)$$

Допущения для описания первого и второго периодов сушки гетерогенного материала (вспененного желатина) аналогичны допущениям, сделанным для альгинатного матрикса выше. Однако при сушке вспененного желатина значения плотности, удельной теплоемкости и теплопроводности рассчитывались в зависимости от доли пустот, заполненных воздухом [193]:

$$\rho = \frac{1 - \varepsilon_{пор}}{\sum_j \frac{w_j}{\rho_j}} \quad (4.77)$$

$$C_p = \sum_j (w_j C_{pj}) \quad (4.78)$$

$$\lambda = \frac{1}{j} \left[\sum_j (w_j v_j \lambda_j) + \frac{1}{\sum_j \frac{w_j v_j}{\lambda_j}} \right] \quad (4.79)$$

Индексы j в уравнениях (4.77–4.79) – это компоненты, входящие в состав материала, а именно желатин и воздух. Коэффициент температуропроводности рассчитывался по следующему уравнению:

$$a = \frac{\lambda}{\rho C_p} \quad (4.80)$$

Изменение значения коэффициента температуропроводности отражалось на скорости изменения температуры материала, в данном случае – вспененного желатина.

При математическом описании кинетики сушки затвердевшей эмульсии допущения для первого и второго периодов сушки аналогичны допущениям, приведенным выше, за исключением допущения о гомогенности слоя, с точки зрения постоянства плотности, удельной теплоемкости и теплопроводности. При

составлении математического описания кинетики сушки для затвердевшей эмульсии данные физические параметры изменялись в каждом слое отдельно для зон глицерина и отдельно для зон воды, в зависимости от изменения влагосодержания. Изменение значений плотности, удельной теплоемкости, теплопроводности и температуропроводности рассчитывалось аналогично по уравнениям (4.77–4.80). При этом индекс j представляет компоненты, входящие в состав затвердевшей эмульсии, а именно глицерин и воду.

Для реализации расчетов кинетики сушки выше описанные математические модели были оформлены в программный код на языке программирования Python. Блок-схема алгоритма приведена в Приложении 3.

4.2.2 Результаты математического моделирования кинетики сушки

Начальное содержание влаги в каждом материале было принято равным 0.98 кг/кг [194]. Толщина слоя материала, как и в эксперименте, была задана равной 0.01 м.

При проведении расчетов кинетики использовался температурно-временной режим, который соответствовал режиму, используемому в экспериментальной работе (таблица 3.3). Расчет осуществлялся до тех пор, пока общее время сушки ($\tau_{сушки}$) не достигнет времени режима ($\tau_{режим}$) [191].

В ходе математического моделирования кинетики сублимационной сушки для трех материалов варьировали следующие управляющие параметры процесса: начальную температуру материала и давление в камере сублиматора. Данные начальные условия приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Управляющие параметры при моделировании процесса сублимационной сушки

Начальные условия	Начальная температура материала, К	Давление в камере, Па
У-I	253.15	5
У-II	263.15	5
У-III	253.15	100
У-IV	263.15	100

Результаты математического моделирования кинетики вакуумной сублимационной сушки для условно гомогенного материала (альгината натрия) и условно гетерогенных материалов (вспененного желатина и затвердевшей эмульсии) представлены на рисунке 4.8.

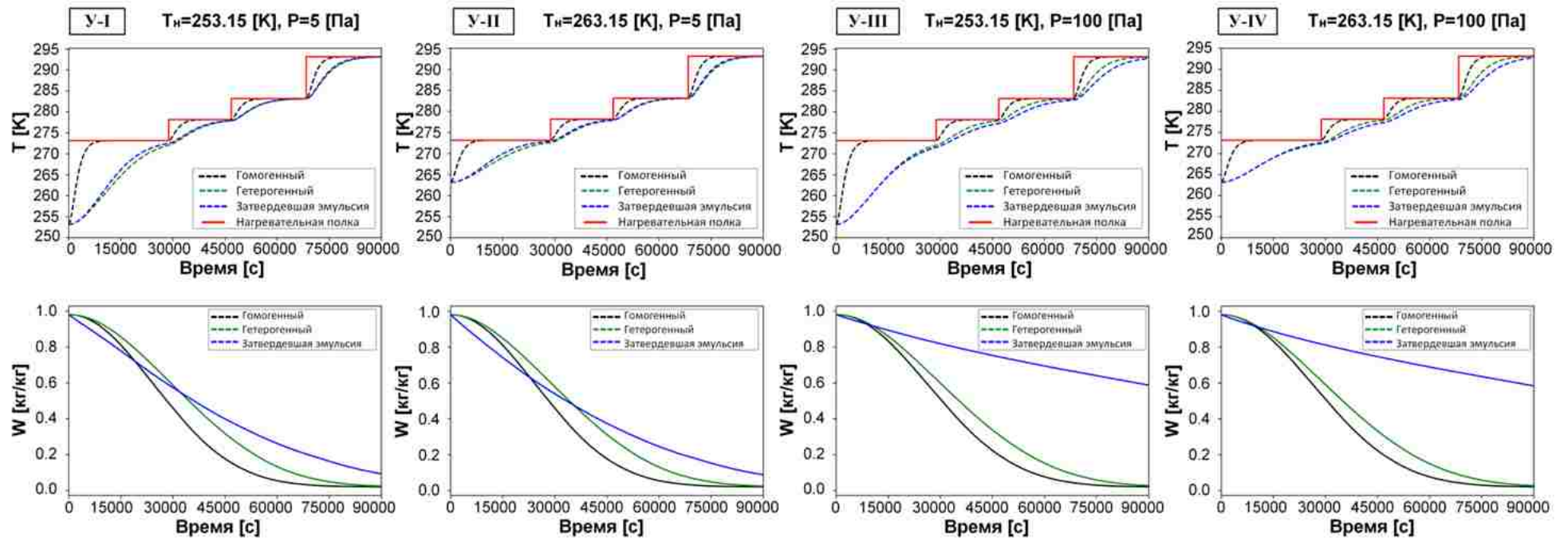


Рисунок 4.8 – Рассчитанные кинетические кривые вакуумной сублимационной сушки для трех материалов при У-I, У-II, У-III и У-IV

Анализ результатов вычислительных экспериментов показал, что скорость сушки сильнее меняется при изменении давления, чем температуры заморозки материала.

В случае гомогенного материала (альгинатного матрикса), слои быстро прогреваются до температуры полки. При этом влияние температуры заморозки на прогрев гомогенного материала не существенно (для У-I и У-II различие температур наблюдается только в 8 знаке после запятой). Это обусловлено более высоким значением теплопроводности для альгинатного матрикса ($1.468 \text{ Вт}/(\text{м}\cdot\text{К})$), чем для вспененного желатина и затвердевшей эмульсии. В случае гетерогенных материалов (вспененного желатина и затвердевшей эмульсии) прогрев при ступенчатом увеличении температуры идет более медленно. Для вспененного желатина влияние температуры заморозки на прогрев слоев наблюдается в первом знаке после запятой (для У-I – температура материала в момент времени 28800 секунд составила 272.03 К, а для У-II – в тот же самый момент времени температура материала 272.52 К). В случае вспененного желатина, это обусловлено пустотами, заполненными воздухом, который имеет низкое значение теплопроводности $0.025 \text{ Вт}/(\text{м}\cdot\text{К})$. В случае затвердевшей эмульсии влияние температуры заморозки на прогрев слоев наблюдается также в первом знаке после запятой (для У-I – температура материала в момент времени 28800 секунд составила 272.29 К, а для У-II – в тот же самый момент времени температура материала 272.86 К). Это обусловлено тем, что теплопроводность системы затвердевшей эмульсии выше теплопроводности материала с пустотами, заполненными воздухом, но ниже, чем у гомогенного материала. При этом начиная с 28800 температурные профили вспененного желатина и затвердевшей эмульсии сближаются, при этом удаление растворителя в случае вспененного желатина происходит быстрее по сравнению с затвердевшей эмульсией.

При повышении давления с 5 до 100 Па, происходит уменьшение коэффициента диффузии, который влияет на скорость переноса влаги. При сравнении У-I и У-III, а также У-II и У-IV видно, что за счет уменьшения коэффициента диффузии влагосодержание повышается для всех трех материалов. Однако, при сушке затвердевшей эмульсии повышение давления сказалось наиболее сильно, т.к. конечное влагосодержание составило 58%. Значит данный

режим при начальных условиях У-III и У-IV не подходит для сушки затвердевшей эмульсии. Поэтому для начальных условий У-III и У-IV рекомендуется увеличить время выдерживания эмульсии при положительных температурах, а также дополнить данный температурно-временной режим, этапом с температурой полки 288.15 К.

Далее представлены результаты ряда проведенных вычислительных экспериментов – таблица 4.5, в которой приведены значения конечных температуры и влагосодержания для трех материалов.

Таблица 4.5 – Результаты вычислительных экспериментов

Начальные условия	Альгинатный материал		Вспененный желатин		Затвердевшая эмульсия	
	W, %	T, К	W, %	T, К	W, %	T, К
У-I	2.0	293.15	2.4	293.08	9.3	293.11
У-II	2.0	293.15	2.3	293.08	8.7	293.11
У-III	2.1	293.15	2.7	293.07	58.7	292.74
У-IV	2.1	293.15	2.7	293.08	58.3	292.75

Полученные значения температур и потоков водяных паров для трех материалов записывались в UDF-файлы, которые затем использовались для моделирования газодинамики в лабораторной и промышленной установках, в среде моделирования Ansys Fluent 17.0.

4.3 CFD моделирование процесса вакуумной сублимационной сушки

С помощью метода вычислительной гидродинамики (CFD) и пакета программ Ansys Fluent 17.0 были произведены расчеты распределения водяных паров в объемах лабораторного и промышленного лиофилизаторов для установления влияния градиентов давления на кинетику процесса вакуумной сублимационной сушки и определения застойных зон.

4.3.1 Построение геометрии лабораторного лиофилизатора Coolsafe 100-9

Для упрощения расчетов и уменьшения количества ячеек в расчетной сетке, геометрия лабораторной вакуумной сублимационной установки была представлена в виде камеры сублиматора с выходным отверстием для водяных паров снизу, которое задавалось как область «давление на выходе». Внутри камеры находятся пять нагревательных полок с одной чашкой Петри на каждой полке. Область «давление на выходе» выступала в качестве упрощенного конденсатора с температурой 173 К и давлением 100 Па, т.к. детальное моделирование змеевика конденсатора в работе не проводилось. На рисунке 4.9 представлена 3D-геометрия лабораторной вакуумной сублимационной камеры ScanVac Coolsafe 100-9 [191], схема которой приведена в Главе 2.

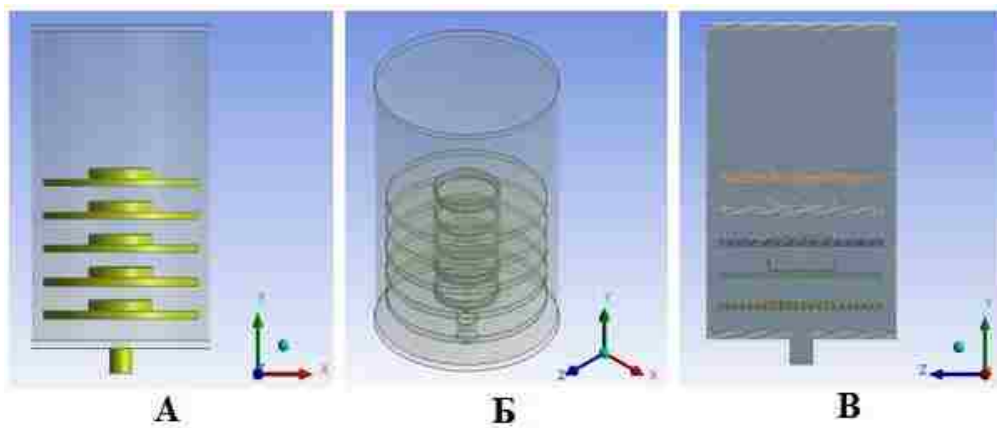


Рисунок 4.9 – 3D-геометрия камеры сублиматора Coolsafe 100-9: А – вид спереди; Б – изометрическое изображение; В – срез

3D-геометрия сублимационной камеры создавалась в соответствии с реальными размерами лабораторной установки Coolsafe 100-9 и ее комплектующими (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Геометрические размеры камеры сублиматора Coolsafe 100-9 и комплектующих

Вакуумная камера		Нагревательные полки		Чашки Петри		Конденсатор	
Высота, м	0.43	Высота, м	0.01	Высота, м	0.014	Длина, м	0.07
$D_{вн}$, м	0.277	D , м	0.25	$D_{вн}$, м	0.099	$D_{вн}$, м	0.055
$D_{внутр}$, м	0.272	Расстояние, м	0.045	$D_{внутр}$, м	0.093	$D_{внутр}$, м	0.05

Область материала задавалась как «источник массового потока», именно к данной области прикреплялись UDF-файлы температуры и влагосодержания [191].

4.3.2 Построение геометрии промышленного лиофилизатора LP30 (SCM2)

Моделирование потока водяных паров в процессе сушки на промышленном уровне проводилось на примере лиофилизатора LP30 (SCM2), технологическая схема которого представлена на рисунке 4.10 – вид спереди и увеличенный вид сбоку камеры сублиматора и десублиматора, в котором находится конденсатор водяных паров.

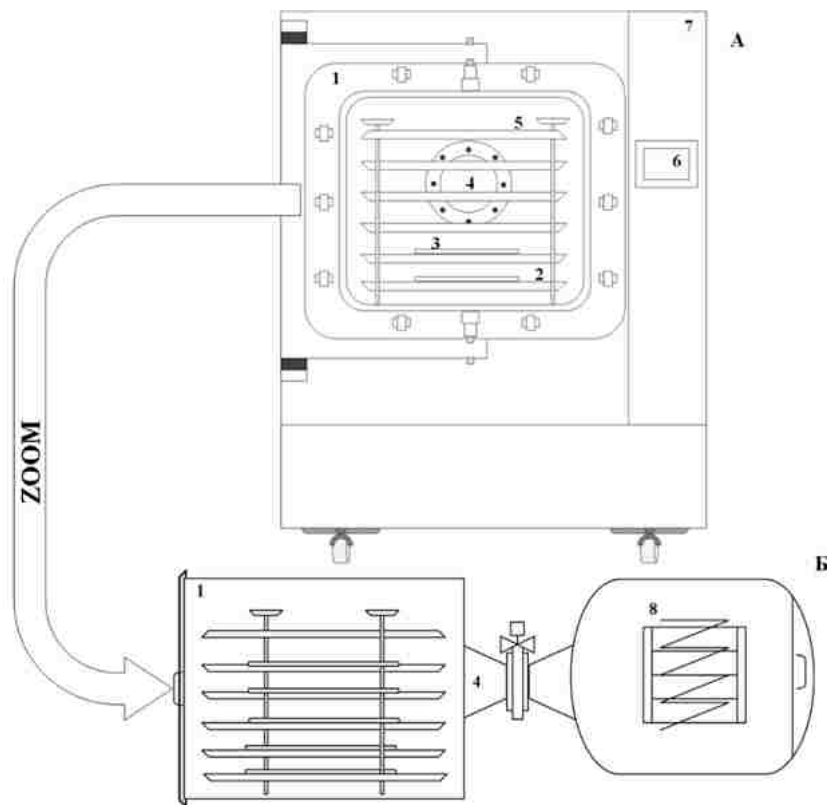


Рисунок 4.10 – Технологическая схема промышленного лиофилизатора LP30 вид спереди (А) и вид сбоку (Б): 1 – камера сублиматора; 2 – нагревательные полки; 3 – поддоны с материалом; 4 – соединительный патрубок; 5 – дополнительная нагревательная полка; 6 – панель управления; 7 – корпус установки; 8 – конденсатор

Важными технологическими характеристиками промышленного лиофилизатора являются: минимальное рабочее давление в установке LP30, равное 3 – 5 Па и температура конденсатора равная 203 К.

Экспериментальная работа с данным промышленным лиофилизатором не проводилась. Однако, технологические и геометрические параметры данного оборудования использовались для построения математической модели процесса сушки и прогнозирования градиентов давления в объеме рабочей камеры.

3D-геометрия промышленного лиофилизатора LP30 была представлена в виде камеры сублиматора с выходным отверстием для водяных паров в боковой части камеры, которое также выступало в качестве упрощенного конденсатора с минимальной температурой 203 К. Внутри рабочей камеры находятся пять нагревательных полок с поддонами для материала. В камере также присутствует шестая нагревательная полка, которая обеспечивает дополнительный нагрев материала, находящегося на пятой полке. На рисунке 4.11 представлена 3D-геометрия промышленного лиофилизатора LP30.

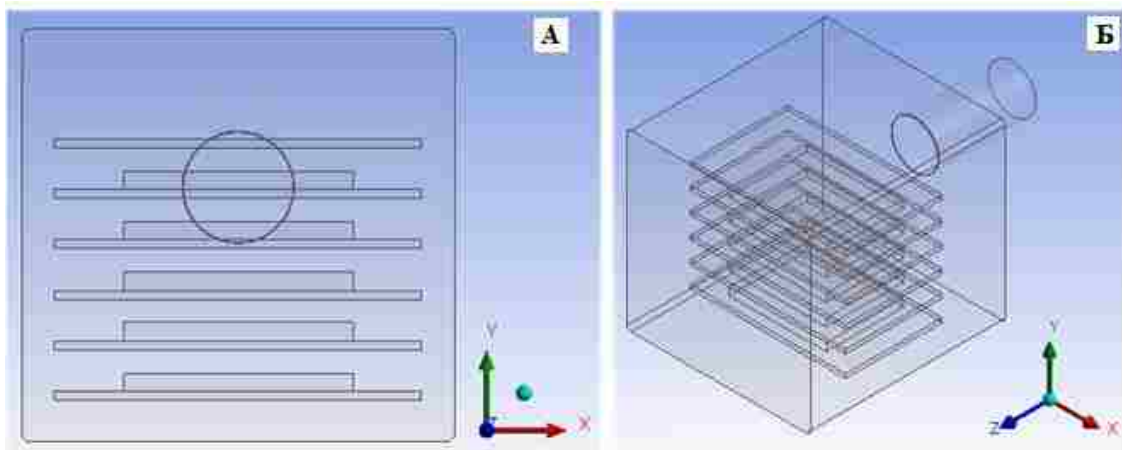


Рисунок 4.11 – 3D-геометрия камеры сублиматора LP30 (SCM2): А – вид спереди; Б – изометрическое изображение

В таблице 4.7 представлены геометрические размеры рабочей камеры промышленного сублиматора LP30 и соответствующих комплектующих.

Таблица 4.7 – Геометрические размеры камеры сублиматора LP30 и комплектующих

Вакуумная камера		Нагревательные полки		Металлические поддоны		Конденсатор	
Высота, м	0.9	Высота, м	0.02	Высота, м	0.04	Длина, м	0.5
Ширина, м	0.945	Ширина, м	0.8	Ширина, м	0.5	$D_{вн}$, м	0.25
Длина, м	1.01	Длина, м	0.5	Длина, м	0.4	$D_{внутр}$, м	0.245

Расстояние между полками составило 0.09 м. А расстояние от полок до входа в конденсатор составило 0.255 м, тогда как расстояние от поддонов с высушиваемыми материалами до входа в конденсатор составило 0.305 м.

4.3.3 Создание расчетной области

Для решения задачи газодинамики, при моделировании потока водяного пара в лабораторной и промышленной установках, необходимо провести процедуру настройки модели. В данной работе использовалась многофазная модель Эйлера – делается допущение о том, что расчетная область внутри камеры сублиматора состоит из воздуха (фаза 1), представленного неабсолютным вакуумом, и водяного пара (фаза 2), который выделяется из материала по мере проведения процесса. Также для реализации теплопереноса в систему включалось уравнение энергии.

При CFD-моделировании потока водяного пара в сублимационных установках и создании расчетных областей был принят ряд следующих допущений [190, 191]:

1. аппарат работает в периодическом режиме, рассматривается процесс вакуумной сублимационной сушки после установления в системе разряжения;
2. в начальный момент времени в объеме аппарата находится воздух, т.к. вакуум неабсолютный, а по мере проведения процесса в объем рабочей зоны аппарата из материалов выделяются водяные пары;
3. движение водяного пара рассматривается, как движение вязкого сжимаемого потока;
4. одна расчетная область – свободный объем аппарата;
5. модель учитывает первый и второй периоды сушки;
6. температура стенок аппарата является постоянной;
7. в рабочих камерах находится пять полок, которые распределяются следующим образом: верхняя полка – 5, нижняя полка – 1.

Расчетная область и граничные условия, используемые для входа, выхода и стенок двух лиофилизаторов представлены на рисунке 4.12.

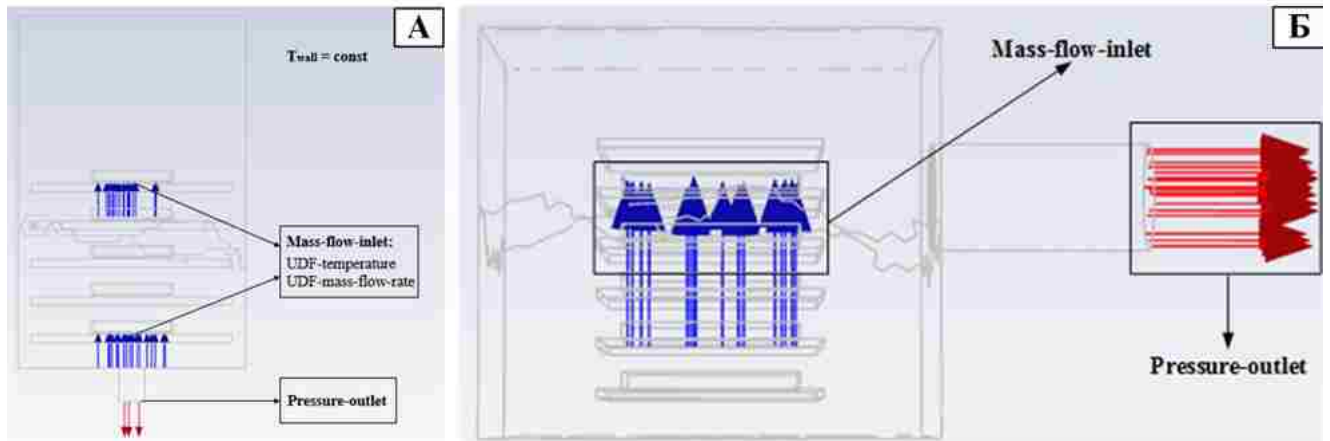


Рисунок 4.12 – Расчетная область и граничные условия для лабораторного лиофилизатора (А) и для промышленного лиофилизатора LP30 (Б)

Тепло- и массоперенос описываются системой балансовых уравнений, основанных на положениях механики сплошных сред. Система включает уравнения сохранения массы, импульса, энергии и решается численными методами в рамках определенной геометрии.

Закон сохранения массы представлен следующим образом [191]:

$$\frac{\partial \rho \alpha}{\partial \tau} + \nabla \cdot (\alpha \rho \vec{v}) = 0 \quad (4.81)$$

Закон сохранения импульса описывается следующим уравнением:

$$\frac{\partial (\alpha \rho \vec{v})}{\partial \tau} + \nabla \cdot (\alpha \rho \vec{v} \vec{v}) = -\alpha \nabla P + \nabla \cdot (\alpha \vec{\tau}) + \alpha \rho \vec{g} \quad (4.82)$$

Закон сохранения энергии может быть представлен следующим уравнением:

$$\frac{\partial (\rho C_p T)}{\partial \tau} + \nabla \cdot (\vec{v} (\rho C_p T + p)) = \nabla \cdot (\lambda \nabla T) \quad (4.83)$$

Для разрешения основных уравнений математической модели (4.81–4.83) требуются дополнительные соотношения (4.84, 4.86). Так как водяной пар рассматривается, как вязкий сжимаемый поток, то необходимо дополнить систему: уравнением состояния, описывающим зависимость плотности потока от давления, и уравнением, определяющим тензор вязких напряжений.

Для определения плотности потока водяного пара используется закон идеального газа (Менделеева-Клапейрона):

$$PV = nRT \quad (4.84)$$

$$P = \rho RT \quad (4.85)$$

Тензор вязких напряжений выражается следующим образом:

$$\bar{\tau} = \mu \left((\nabla \vec{v} - \nabla \vec{v}^T) - \frac{2}{3} \vec{v} \cdot I \right) \quad (4.86)$$

Также система уравнений (4.81–4.86) должна быть дополнена соответствующими начальными и граничными условиями:

$$\begin{aligned} v^{\rightarrow}(x, y, z, \tau)_{\tau=0} &= v_{\text{нач}} \\ T(x, y, z, \tau)_{\tau=0} &= T_{\text{нач}} \\ v^{\rightarrow}(x_{\text{ВХ}}, y_{\text{ВХ}}, z_{\text{ВХ}}, \tau) &= v_0 \\ v^{\rightarrow}(x_{\text{СТ}}, y_{\text{СТ}}, z_{\text{СТ}}, \tau) &= 0 \\ T(x_{\text{ВХ}}, y_{\text{ВХ}}, z_{\text{ВХ}}, \tau) &= T_0 \\ T(x_{\text{СТ}}, y_{\text{СТ}}, z_{\text{СТ}}, \tau) &= T_{\text{СТ}} \end{aligned} \quad (4.87)$$

В программном пакете Ansys Fluent 17.0 дифференциальные уравнения решаются с использованием метода конечных объемов, суть которого заключается в преобразовании дифференциальных уравнений в частных производных к форме алгебраических уравнений.

4.3.4 Результаты CFD-моделирования газодинамики в лабораторном лиофилизаторе и исследование влияния давления на кинетику сушки

При моделировании газодинамики в лабораторной установке Coolsafe 100-9 сначала рассчитывали кинетику сублимационной сушки для трех материалов при начальной температуре 253 К и давлении 100 Па, как и в эксперименте (раздел 3.2.1) [190]. В результате вычислительного эксперимента были получены профили распределения давлений в рабочей камере для альгинатного матрикса, вспененного желатина и для затвердевшей эмульсии. Значения давлений над 1 и 5 полками фиксировали и использовали при пересчете кинетики сушки. Тем самым были получены значения влагосодержания для данных материалов с учетом распределения водяных паров в объеме рабочей камеры лиофилизатора.

На рисунке 4.13 представлены результаты CFD-моделирования газодинамики в лабораторном лиофилизаторе Coolsafe 100-9 для трех типов материалов, а также кинетические кривые сублимационной сушки, рассчитанные по математической модели с учетом градиентов давлений, и полученные экспериментально для 1 и 5 полок [190].

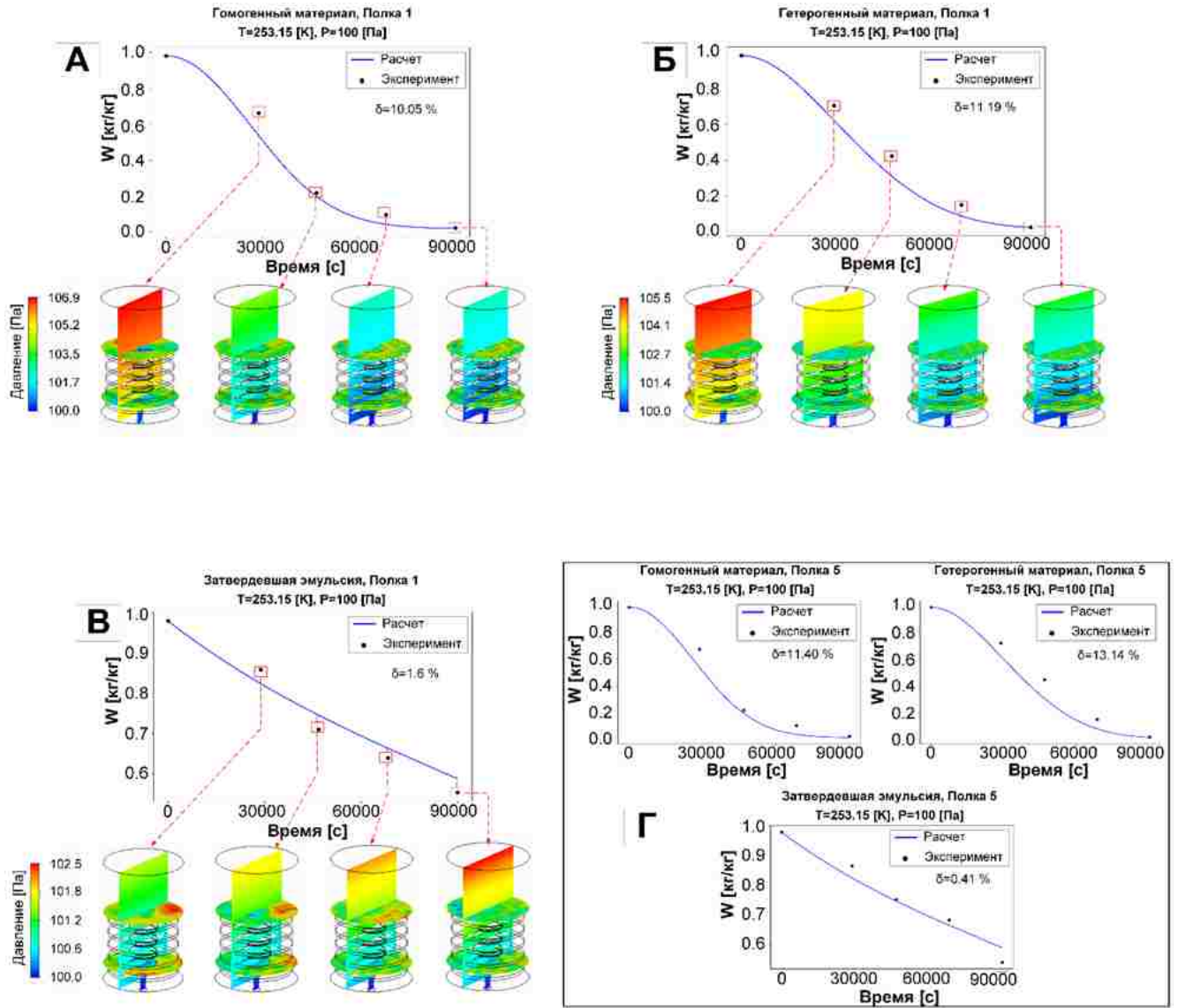


Рисунок 4.13 – Результаты моделирования газодинамики в лабораторном лиофилизаторе и учет влияния градиентов давления на кинетику сушки материалов, находящихся на 1 и 5 полках: альгинатный матрикс (А); вспененный желатин (Б); затвердевшая эмульсия (В); сравнение кинетики сушки данных материалов для 5 полки (Г)

На рисунке 4.14 представлены кривые влагосодержания для 1 и 5 полок в лабораторном лиофилизаторе Coolsafe 100-9 с учетом разницы давлений между полками (У-III).

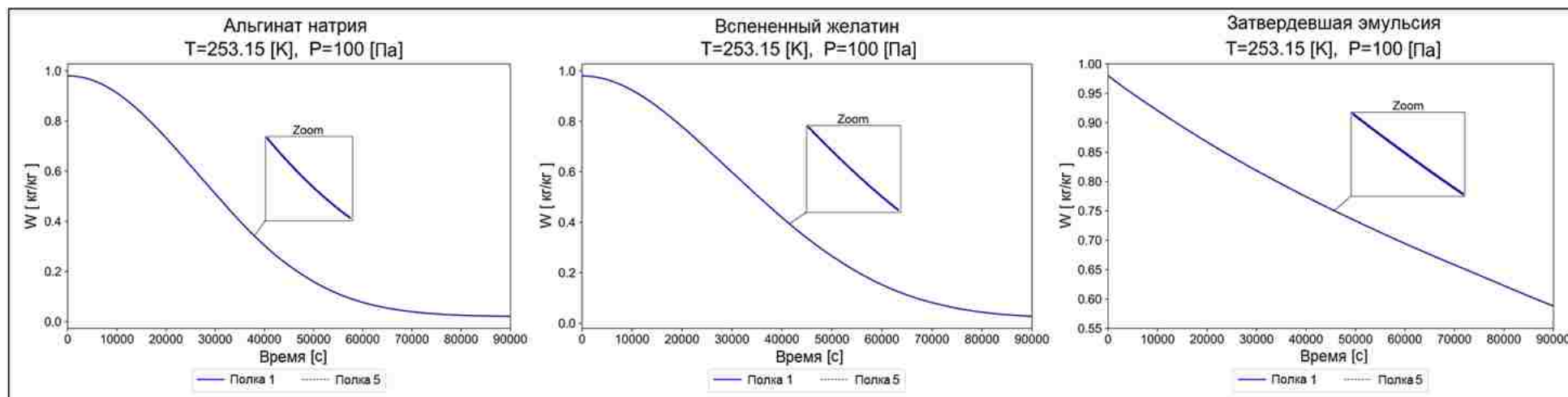


Рисунок 4.14 – Кривые влагосодержания для 1 и 5 полок в лиофилизаторе Coolsafe 100-9 с учетом градиентов давления (У-III)

При заданном давлении 100 Па в области конденсатора, перепад давления для трех типов материалов составляет в среднем 1 Па между первой и пятой полками в лабораторном лиофилизаторе.

Анализ результатов (рисунок 4.14) показал, что разница давлений в 1 Па между полками, при заданном в области конденсатора давлении 100 Па, не существенно сказывается на кинетике сушки трех материалов. Разница в значениях влагосодержания для материалов, высушиваемых на 1 и 5 полках, наблюдается в пятом знаке после запятой. Полученные результаты математического моделирования кинетики вакуумной сублимационной сушки в лабораторной установке Coolsafe 100-9 для всех трех материалов показали хорошую сходимость с экспериментальными данными.

4.3.5 Результаты CFD-моделирования газодинамики в промышленном лиофилизаторе и исследование влияния давления на кинетику сушки

На основании сходимости результатов, полученных для лабораторной установки Coolsafe 100-9, было решено произвести масштабный переход к промышленной установке и спрогнозировать распределение скоростей водяных паров в лиофилизаторе LP30, а также застойные зоны [190]. Для моделирования были выбраны условия У-I и У-III, для того, чтобы показать влияние давления на распределение водяных паров в объеме рабочей камеры. На рисунке 4.15 – приведены результаты расчета для условно гомогенного материала (альгинатного матрикса).

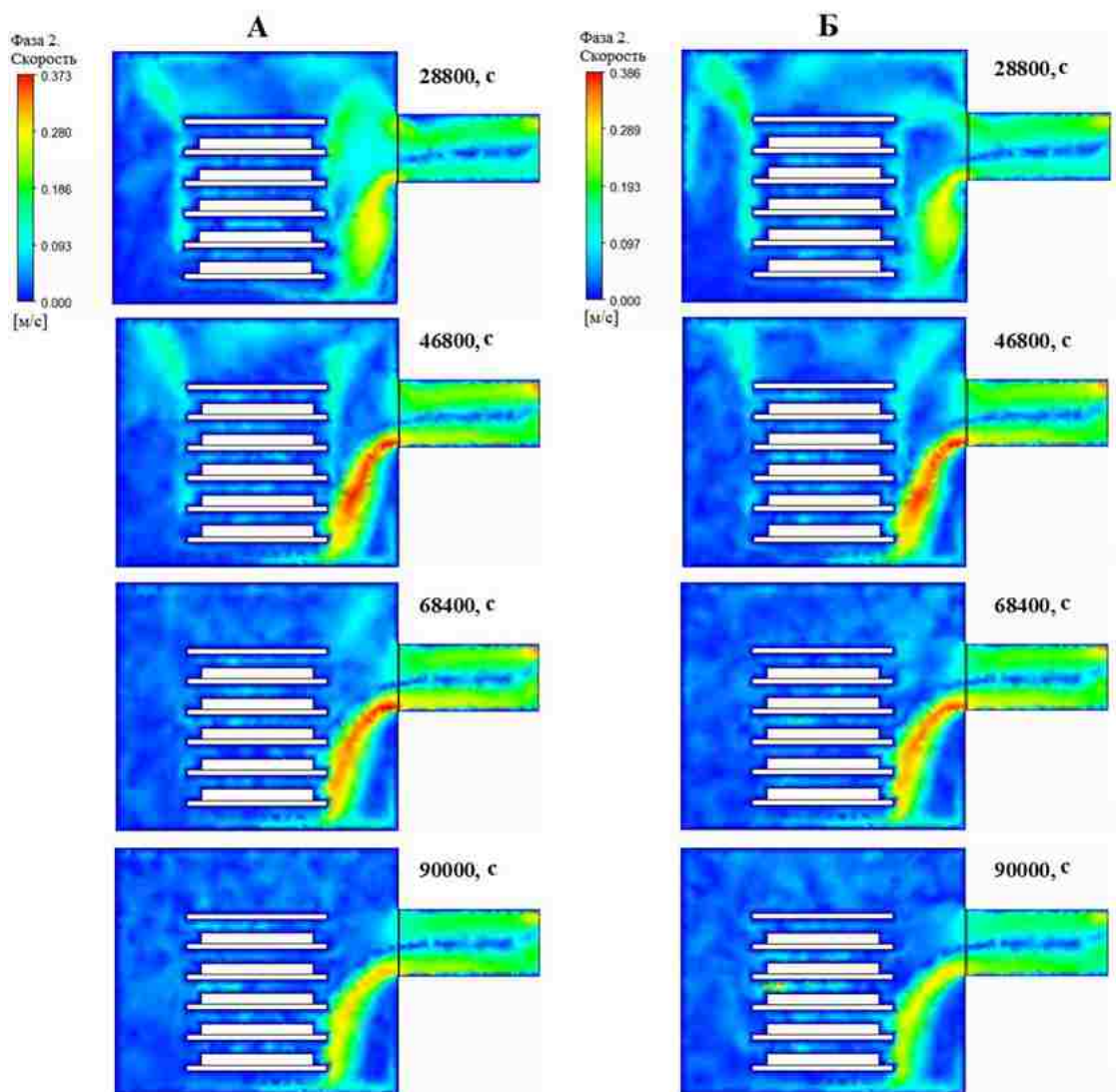


Рисунок 4.15 – Распределение скоростей потока водяных паров в установке LP30 для альгинатного матрикса: У-III (А); У-I (Б)

При сушке альгинатного матрикса поток водяного пара достигает максимальную скорость в начале второго периода сушки (46800 с) как для У-III (0.373 м/с), так и для У-I (0.386 м/с). Также можно отметить, что в момент времени 28800 с, водяные пары интенсивно уходят как с верхних, так и с нижних полок, кроме того, поток водяного пара движется с задней (левой) части камеры в область конденсатора. С течением времени скорость отвода водяных паров в задней части камеры существенно снижается.

На рисунке 4.16 приведены результаты расчета для вспененного желатина.

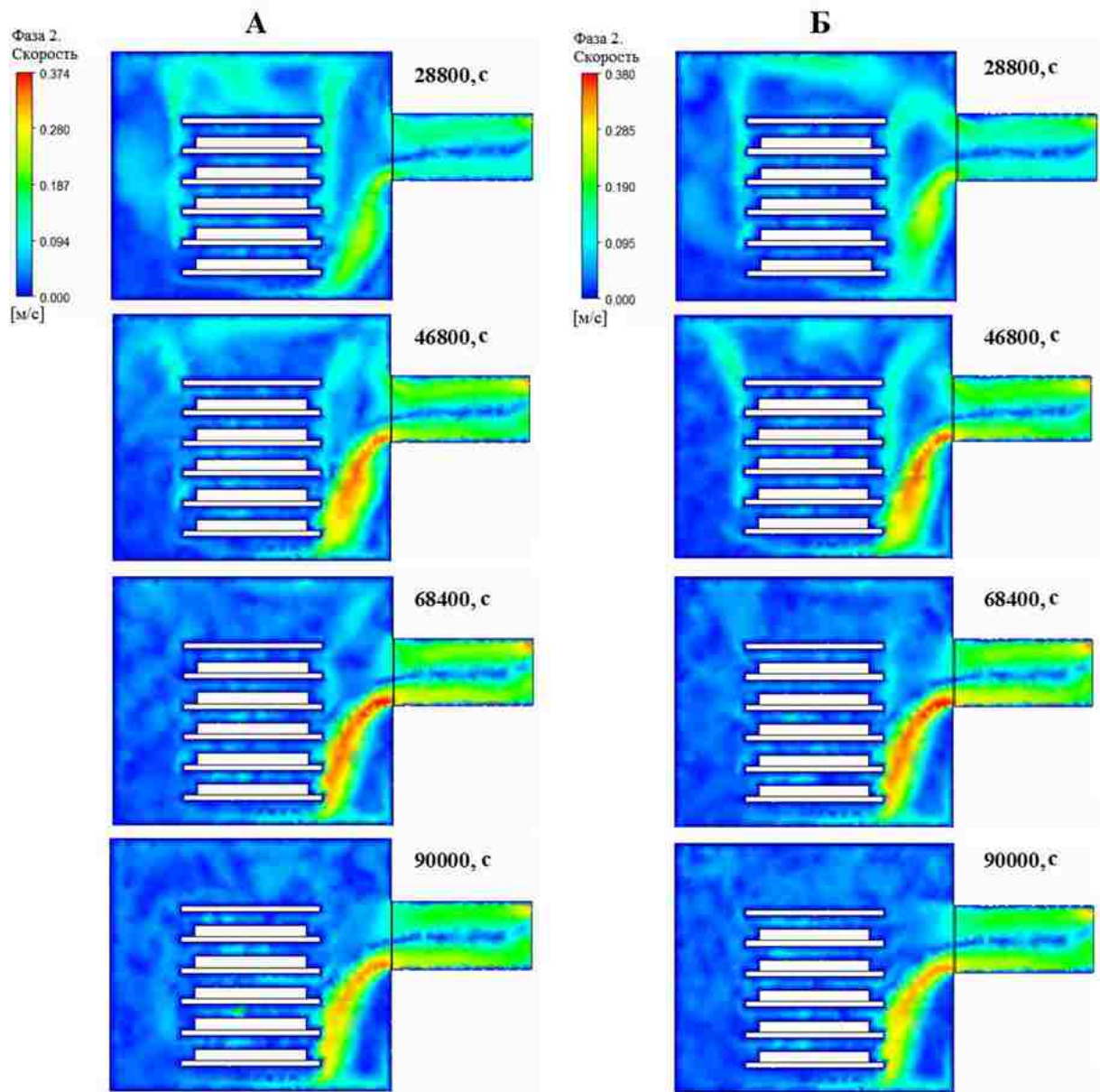


Рисунок 4.16 – Распределение скоростей потока водяных паров в установке LP30 для вспененного желатина: У-III (А); У-I (Б)

При сушке вспененного желатина поток водяного пара достигает максимальную скорость также во втором периоде сушки (68400 с) как для У-III (0.374 м/с), так и для У-I (0.380 м/с).

На рисунке 4.17 приведены результаты расчета для затвердевшей эмульсии.

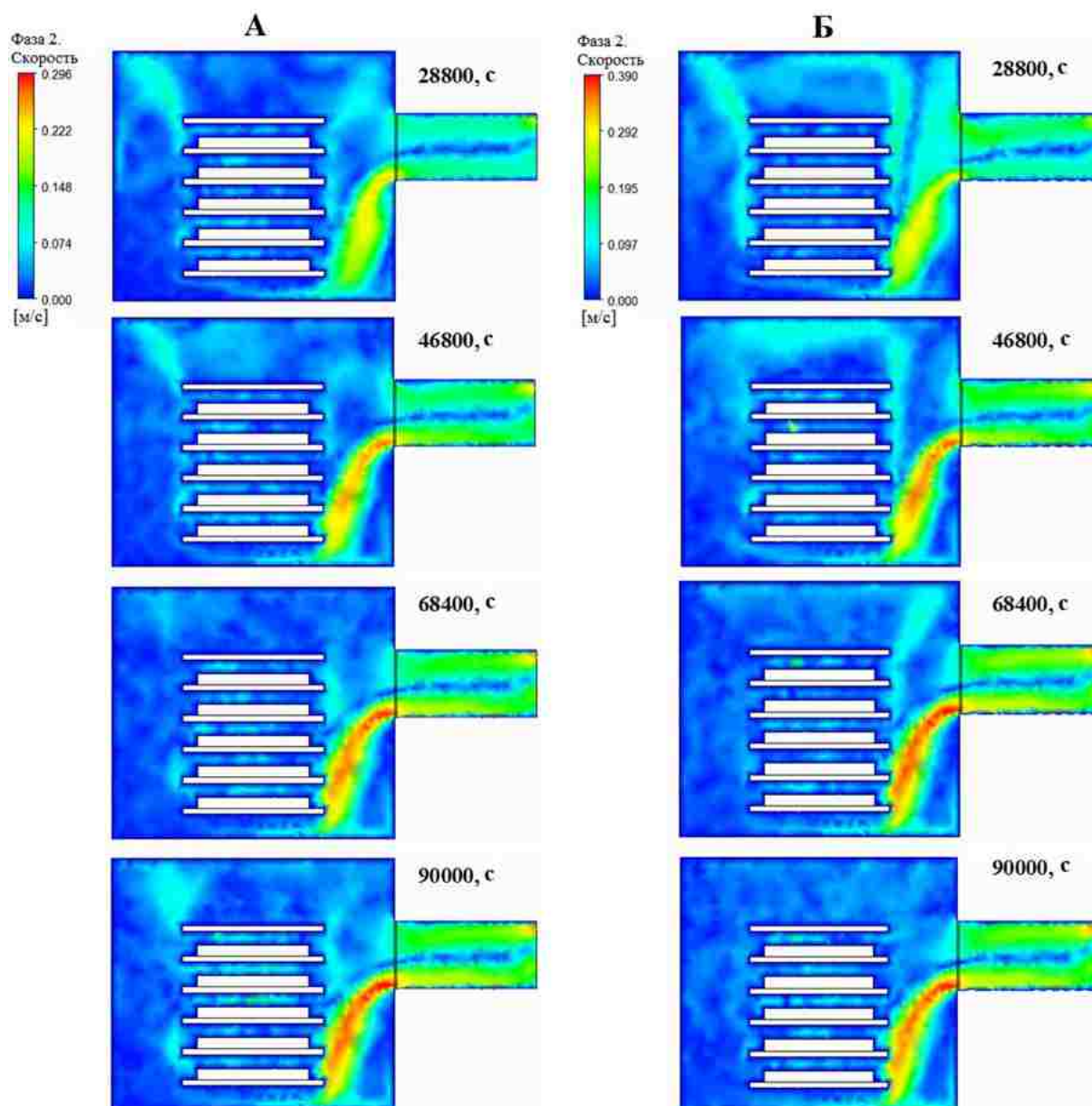


Рисунок 4.17 – Распределение скоростей потока водяных паров в установке LP30 для затвердевшей эмульсии: У-III (А); У-I (Б)

При сушке затвердевшей эмульсии поток водяного пара при У-III достигает максимальной скорости 0.296 м/с в момент времени 90000 с, а при У-I 0.390 м/с в момент времени 68400 с. Стоит отметить, что при У-III водяные пары продолжают выделяться и уходить с задней части камеры до самого

завершения процесса сушки (90000 с). Это связано с тем, что затвердевшая эмульсия при данных условиях не досушивается, что также подтверждается кинетикой сушки эмульсии глицерин в воде (рисунок 4.13 В).

Стоит отметить, что для трех расчетов зафиксирована застойная зона в области левой части первой полки, т.к. скорость потока водяного пара в данной области минимальна. Также необходимо отметить, что сушка для все трех материалов на пятой полке завершается быстрее, т.к. после 28800 с скорость отвода водяных паров для 5, 4 и 3 полок падает, а для 2 и 1 полок возрастает. Это связано с тем, что верхние полки находятся в непосредственной близости к области конденсатора, поэтому отвод паров максимален [190].

Как уже было показано ранее для лабораторного лиофилизатора Coolsafe 100-9 (У-III) при заданном давлении 100 Па, разница в 1 Па между полками не существенно влияет на кинетику сушки, в независимости от габаритов лиофилизатора. Поэтому для промышленного лиофилизатора LP30 градиенты давления, возникающие вдоль 1 и 5 полок, фиксировали в процессе CFD моделирования при заданном в области конденсатора давлении 5 Па (У-I).

Так как 5 полка в промышленном лиофилизаторе находится ближе к области конденсатора с нее идет интенсивное удаление влаги, при этом повышение давления наблюдается не в центре поддона с материалом, а с небольшим смещением в сторону конденсатора. Вдоль 1 полки наблюдается больший градиент давления, чем вдоль 5 полки, что объясняется конфигурацией лиофилизатора, в частности боковым расположением конденсатора со смещением вверх, ближе к 5 полке.

Аналогичным образом, как и для лабораторного лиофилизатора Coolsafe 100-9, полученные значения давлений над 1 и 5 полками в промышленном лиофилизаторе LP30, фиксировались в процессе CFD моделирования, и использовались для перерасчета кинетики сушки трех материалов с учетом возникающих градиентов давления.

На рисунке 4.18 представлены кривые влагосодержания для трех различных материалов при сублимационной сушке на 1 и 5 полках с учетом разницы давлений.

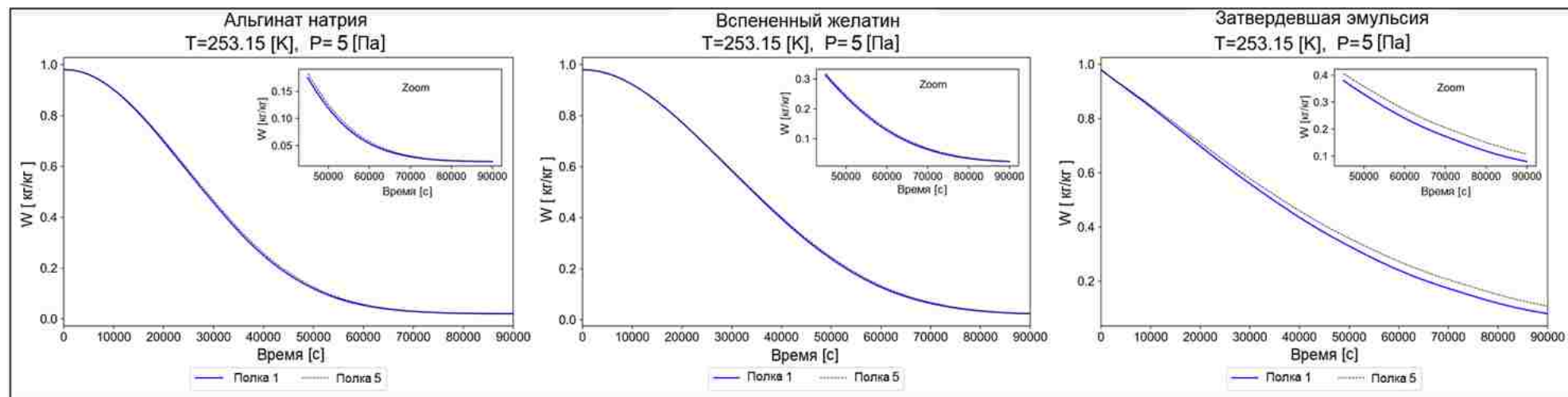


Рисунок 4.18 – Кривые влагосодержания для 1 и 5 полок в лиофилизаторе LP30 с учетом градиентов давления (У-1)

По результатам математического моделирования (рисунки 4.14, 4.18) можно сделать вывод, что с уменьшением давления, заданного на выходном патрубке, увеличивается влияние градиентов давления на кинетику процесса вакуумной сублимационной сушки. Так, при заданном в области конденсатора давлении 100 Па, перепад давления между полками в 1 Па, составляет всего 1% от общего давления в камере. Однако, при заданном давлении 5 Па в области конденсатора, разница в 1 Па между полками, составляет уже 20% от общего давления в объеме камеры.

Перепад давления в 1 Па, при заданном в области конденсатора давлении 5 Па, влияет на кинетику процесса вакуумной сублимационной сушки трех различных материалов с разной степенью (рисунок 4.18). Для альгинатного матрикса в момент времени 45000 с значения влагосодержания для 1 и 5 полок составляют 0.1747 и 0.1829 кг/кг соответственно. Для вспененного желатина в этом же временном сечении значения влагосодержания составляют 0.3121 и 0.3182 кг/кг соответственно. Аналогичным образом, для затвердевшей эмульсии значения влагосодержания составляют 0.3793 и 0.4058 кг/кг соответственно.

Список используемых обозначений в математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки приведен в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Используемые обозначения в математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки

T_I	температура замороженного слоя материала (К)
T_{II}	температура высушенного слоя материала (К)
$T_{пов}$	температура верхнего слоя материала (К)
$T_{низ}$	температура нижнего слоя материала (К)
T	температура во втором периоде сушки (К)
$T_{фс}$	температура фронта сублимации (К)
$T_{полки}$	температура полки (К)
τ	время (с)
x	пространственная координата (м)
a_I	температуропроводность замороженного слоя (m^2/c)
a_{II}	температуропроводность высушенного слоя (m^2/c)
Q_I	объемная мощность источников теплоты для замороженного слоя ($Вт/м^3$)
Q_{II}	объемная мощность источников теплоты для высушенного слоя ($Вт/м^3$)
c_{pI}	удельная теплоемкость замороженного слоя ($Дж/(кг К)$)
c_{pII}	удельная теплоемкость высушенного слоя ($Дж/(кг К)$)
$c_{pпар}$	удельная теплоемкость водяного пара ($Дж/(кг К)$)
c_m	удельная теплоемкость материала во втором периоде сушки ($Дж/(кг К)$)
$N_{пар}$	поток водяного пара ($кг/(м^2 с)$)
*	безразмерный вид

Продолжение таблицы 4.8

n	позиция во времени
$n+1$	следующий временной шаг
ΔX	приращение координаты фронта сублимации
ΔW	приращение влагосодержания
q	тепловой поток (Вт/м ²)
ΔH_c	энтальпия сублимации (Дж/кг)
Ste_I	модифицированное число Стефана для замороженного слоя
Ste_{II}	модифицированное число Стефана для высушенного слоя
W	текущее влагосодержание (кг влажного/кг сухого материала)
W_n	начальное влагосодержание (кг влажного/кг сухого материала)
$W_{кр}$	критическое влагосодержание (кг влажного/кг сухого материала)
$W_{экв}$	эквивалентное влагосодержание (кг влажного/кг сухого материала)
W_0	(кг влажного/ кг сухого материала)
L	толщина материала (м)
K	кинетический коэффициент (с ⁻¹)
$D_{эфф}$	эффективный коэффициент диффузии (м ² /с)
D_K	коэффициент диффузии по Кнудсену (м ² /с)
$D_{пов}$	коэффициент поверхностной диффузии (м ² /с)
$d_{пор}$	диаметр пор (м)
$\varepsilon_{пор}$	пористость (–)
M_e	молекулярная масса воды (кг/моль)
$r_{пор}$	средний радиус пор (м)
R	универсальная газовая постоянная (Дж/(моль К))
E_a	энергия активации (Дж/моль)
$D_{пов0}$	параметр определяющий коэффициент поверхностной диффузии (м ² /с)
$y_{нар}^*$	равновесная мольная доля водяного пара (моль/моль)
P	давление (Па)
a	константа (К) в уравнении (4.71)
b	константа (Па ⁻¹) в уравнении (4.71)
c	константа (К) в уравнении (4.71)
$\rho_{гс}$	плотность газовой смеси (кг/м ³)
$\Delta h_{адс}$	теплота адсорбции (Дж/моль)

Продолжение таблицы 4.8

w_j	массовая доля
w_{vj}	объемная доля
j	количество компонентов
D	диаметр (м)
$D_{вн}$	внешний диаметр (м)
$D_{внутр}$	внутренний диаметр (м)
\vec{v}	вектор скорости газа (м/с)
α	доля водяного пара в законах сохранения массы и импульса
p	статическое давление (Па)
V	объем газовой смеси (м ³)
$\bar{\tau}$	тензор вязких напряжений
μ	динамическая вязкость (Па·с)
I	единичный тензор
\vec{g}	ускорение свободного падения (м/с ²)

Разработанный подход моделирования кинетики сушки с учетом влияния градиентов давлений, можно считать перспективным в области подбора технологических режимов процесса вакуумной сублимационной сушки, как на лабораторном, так и на промышленном уровнях.

4.4 Математическое моделирование кинетики вакуумной сублимационной сушки с инфракрасным нагревом и ультразвуковым воздействием

В данном разделе представлены результаты математического моделирования процесса вакуумной сублимационной сушки для условно гомогенных (Алг-Хт и Алг-Ж) и структурноориентированных ультразвуком материалов (Алг-Хт-УЗ Алг-Ж-УЗ). На рисунке 4.19 схематически представлены три варианта расчета сублимационной сушки для двух типов материалов. Для условно гомогенного материала (рисунок 4.19 А) расчет производится также как было показано в разделе 4.2, в соответствии с тремя вариантами расчета: I – учитывается кондуктивный теплоподвод снизу материала; II – учитывается

кондуктивный теплоподвод снизу и излучение от нагретой поверхности сверху; III – учитывается ультразвуковое воздействие снизу и инфракрасное излучение сверху. Для структурноориентированного материала предполагается поочередное вертикальное расположение двух компонентов: полимера и воздуха в объеме всего каркаса (рисунок 4.19 Б). При сушке структурноориентированного материала значения плотности, удельной теплоемкости и теплопроводности рассчитывались в зависимости от доли пустот, заполненных воздухом по уравнениям (4.77–4.80).

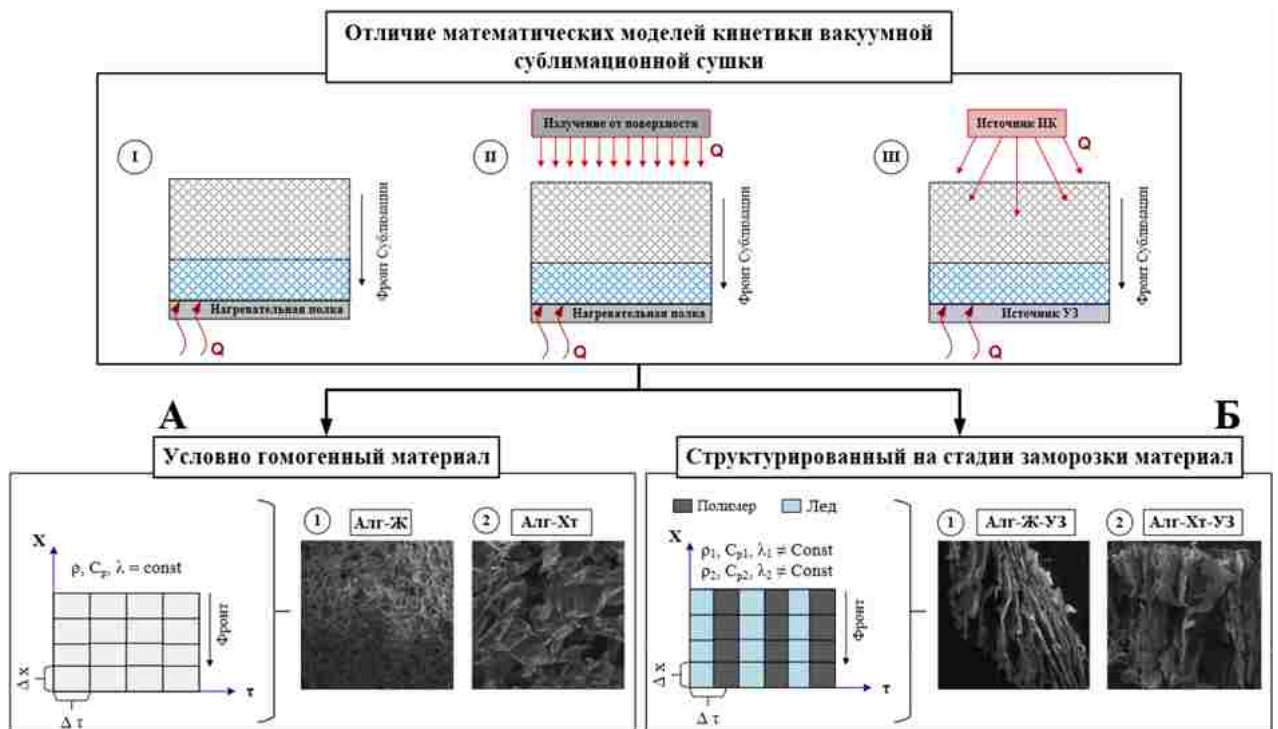


Рисунок 4.19 – Особенности сублимационной сушки условно однородного (А) и структурноориентированного (Б) материалов

Расчет производился аналогично тому, что было представлено в разделе 4.2.1, однако в случае учета излучения от нагретой поверхности в систему уравнений добавлялось уравнение Стефана-Больцмана:

$$a \frac{\partial T}{\partial \tau} = \varepsilon \sigma (T_n^4 - T_i^4) \quad (4.88)$$

$$x = L, \quad \tau > 0 \quad (4.89)$$

где ε – коэффициент излучения; σ – постоянная Стефана-Больцмана, Вт/(м²·К⁴); T_n – температура поверхности, от которой идет радиационный теплоперенос, К.

При описании процесса сублимационной сушки в поле инфракрасного излучения уравнение энергии записывается следующим образом:

$$\frac{\partial T}{\partial \tau} = \alpha \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\alpha \omega}{\lambda} \quad (4.90)$$

где ω – мощность внутренних источников тепла, Вт/м³; λ – коэффициент теплопроводности, Вт/(м·К).

При учете ультразвукового воздействия на нижней границе использовалось уравнение (4.19). Необходимо отметить, что предварительные расчеты показали, что кинетика сушки для условно гомогенного материала при трех вариантах расчета протекала быстрее по сравнению со структурноориентированным материалом, что не совпадало с полученными экспериментальными данными. Однако при учете в математическом описании процесса сушки зависимости коэффициента диффузии от диаметра пор (условно гомогенный материал) или каналов (структурноориентированный материал), кинетика сушки существенно меняется – уравнение (4.91):

$$D = \frac{1}{3} \sqrt{\frac{8RT_{\text{фс}}}{\pi M_{\text{в}}}} d_{\text{пор}} \quad (4.91)$$

где D – коэффициент диффузии, м²/с; R – универсальная газовая постоянная, Дж/(моль·К); $T_{\text{фс}}$ – температура фронта сублимации, К; $M_{\text{в}}$ – молекулярная масса воды, кг/моль; $d_{\text{пор}}$ – диаметр пор или каналов, м.

В таблице 4.9 приведена спецификация моделей.

Таблица 4.9 – Спецификация моделей

Режим	Вариант	Условия обработки	Образец
Режим 1-I	I	Кондуктивный теплоподвод снизу	Алг-Хт
Режим 1-II	II	Кондуктивный теплоподвод снизу и излучение от нагретой поверхности сверху	Алг-Хт
Режим 1-I	I	Кондуктивный теплоподвод снизу	Алг-Ж
Режим 1-II	II	Кондуктивный теплоподвод снизу и излучение от нагретой поверхности сверху	Алг-Ж
Режим 2	II	Кондуктивный теплоподвод снизу и излучение от нагретой поверхности сверху	Алг-Хт-УЗ

Продолжение таблицы 4.9

Режим 2	II	Кондуктивный теплоподвод снизу и излучение от нагретой поверхности сверху	Алг-Ж-УЗ
Режим 3	III	Ультразвуковое воздействие снизу и инфракрасное излучение сверху	Алг-Хт
Режим 3	III	Ультразвуковое воздействие снизу и инфракрасное излучение сверху	Алг-Ж
Режим 4	III	Ультразвуковое воздействие снизу и инфракрасное излучение сверху	Алг-Хт-УЗ
Режим 4	III	Ультразвуковое воздействие снизу и инфракрасное излучение сверху	Алг-Ж-УЗ

На рисунке 4.20 представлены результаты моделирования при режиме 1-I и режиме 1-II для образца Алг-Хт.

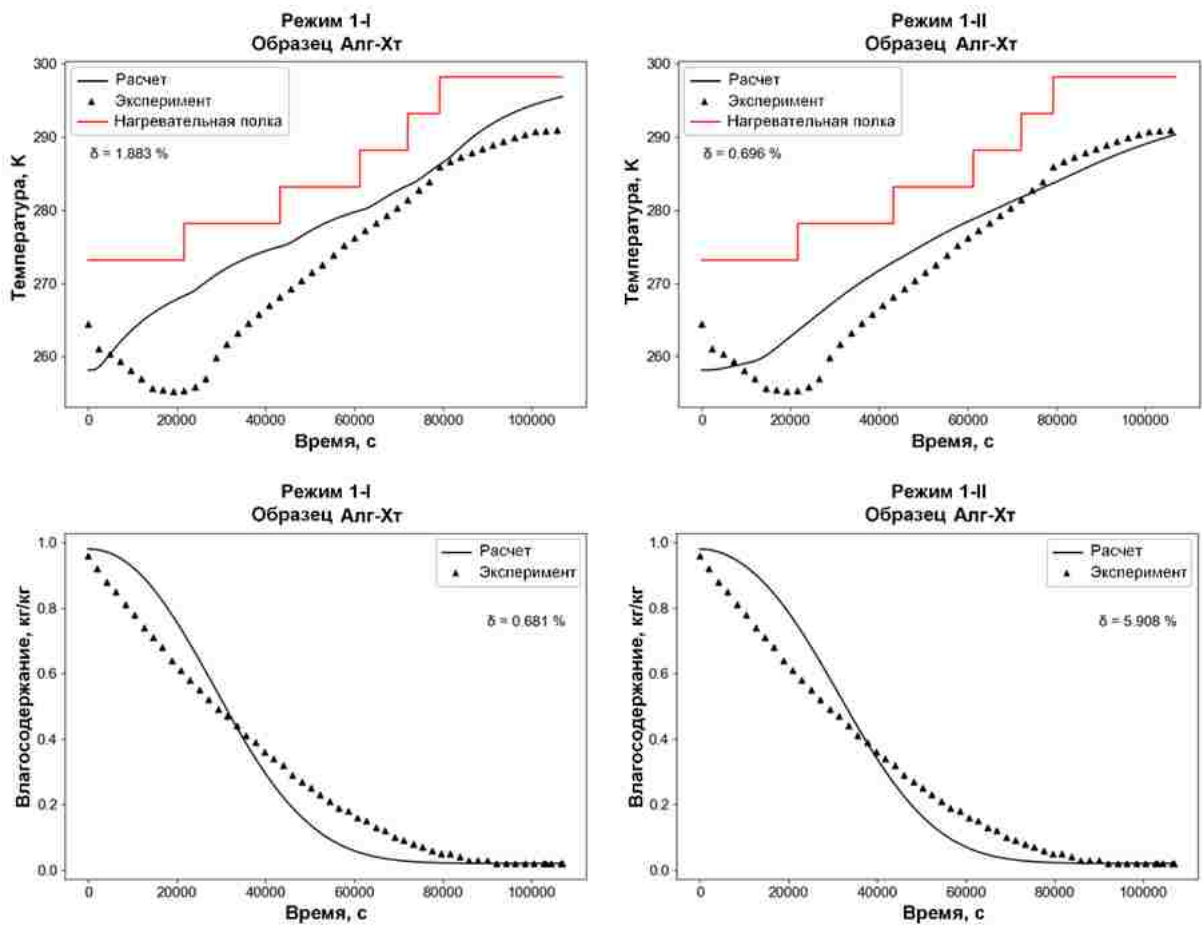


Рисунок 4.20 – Результаты расчета при режиме 1-I и режиме 1-II для образца Алг-Хт

На рисунке 4.21 приведены результаты моделирования при режиме 1-I и режиме 1-II для образца Алг-Ж.

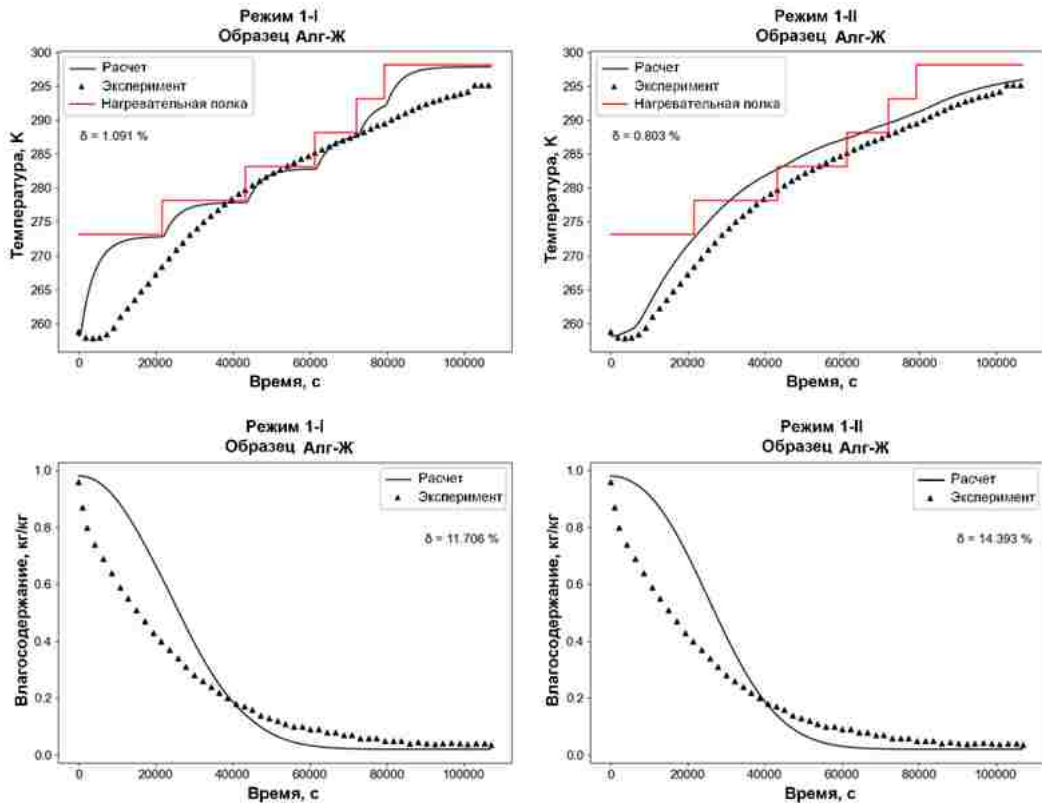


Рисунок 4.21 – Результаты расчета при режиме 1-I и режиме 1-II для образца Алг-Ж

Сравнение расчетных данных, полученных при режиме 1-I и режиме 1-II для образцов Алг-Хт (рисунок 4.20) и Алг-Ж (рисунок 4.21), показало, что кривые температуры существенно отличаются между собой. Кривая температуры, полученная при режиме 1-I для обоих образцов имеет ступенчатый характер изменения, соответствующий изменению температуры полки. Кривые температуры, полученные при режиме 1-II, проявляют экспоненциальный характер изменения с меньшей относительной ошибкой по сравнению с экспериментальной кривой температуры, чем при режиме 1-I. Это объясняется учетом в математической модели II излучения от нагретой поверхности. Поэтому при последующих расчетах в режиме 2, использовалась модель II, учитывающая кондуктивный теплоподвод снизу и излучение сверху.

На рисунке 4.22 приведены результаты моделирования при режиме 2 для образцов Алг-Ж-УЗ и Алг-Хт-УЗ.

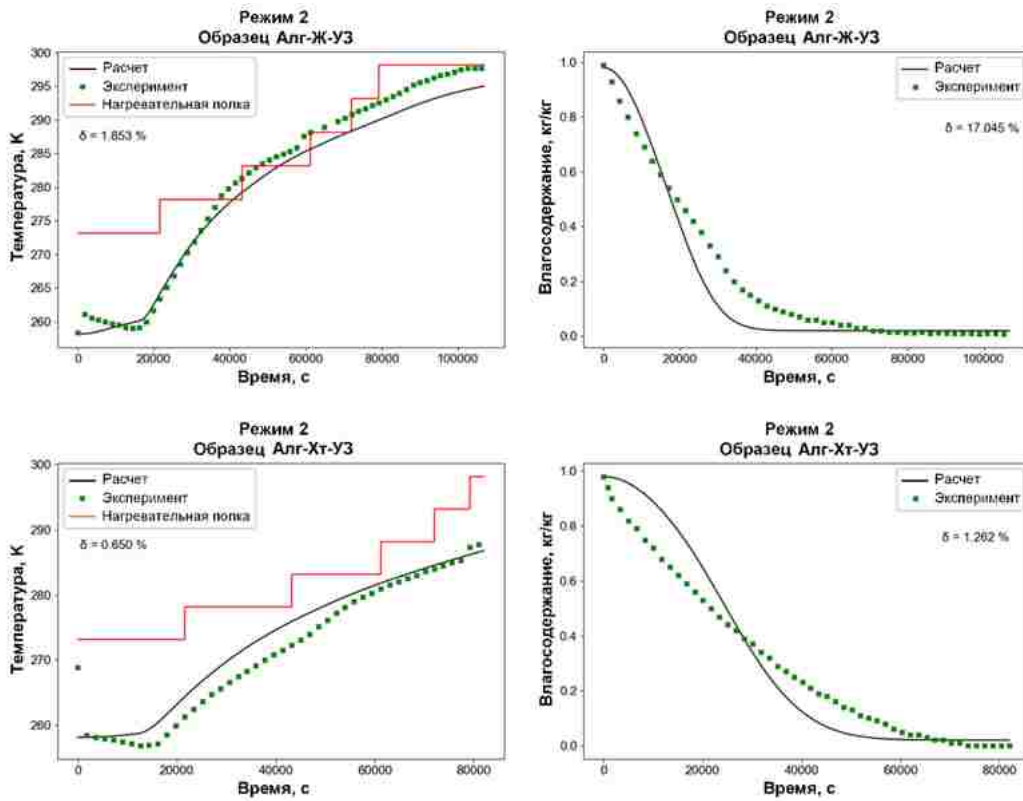


Рисунок 4.22 – Результаты расчета при режиме 2 для образцов Алг-Ж-УЗ и Алг-Хт-УЗ

На рисунке 4.23 приведены результаты моделирования при режиме 3 для образцов Алг-Ж и Алг-Хт.

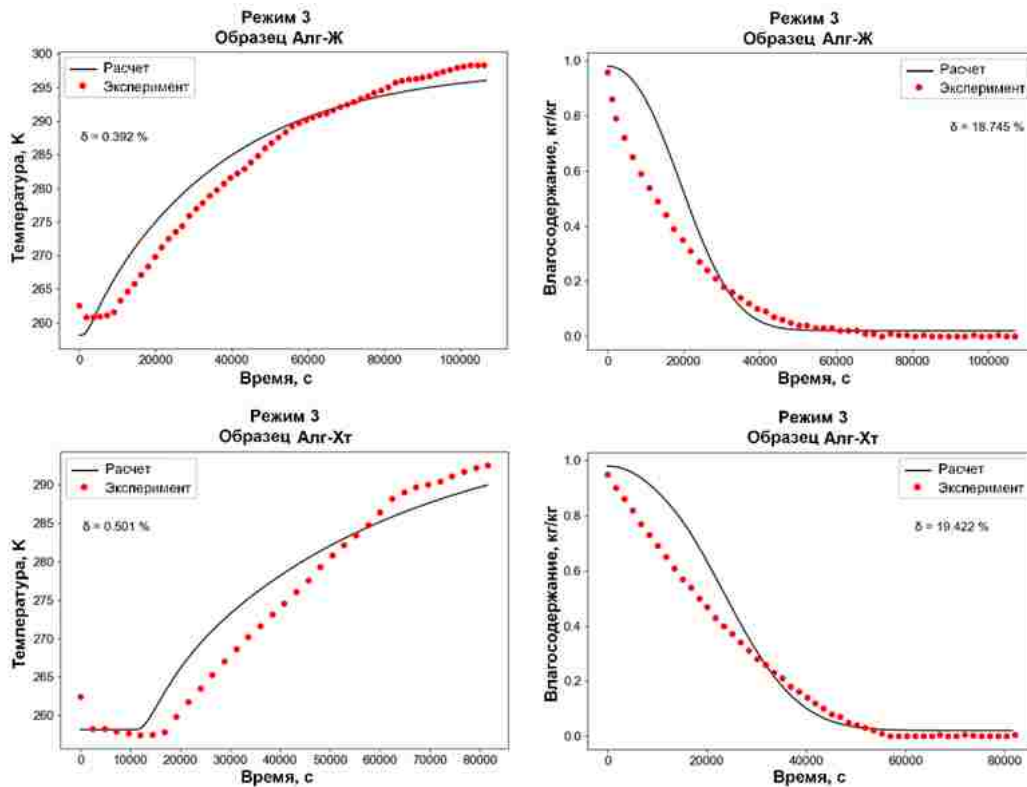


Рисунок 4.23 – Результаты расчета при режиме 3 для образцов Алг-Ж и Алг-Хт

На рисунке 4.24 приведены результаты моделирования при режиме 4 для образцов Алг-Ж-УЗ и Алг-Хт-УЗ.

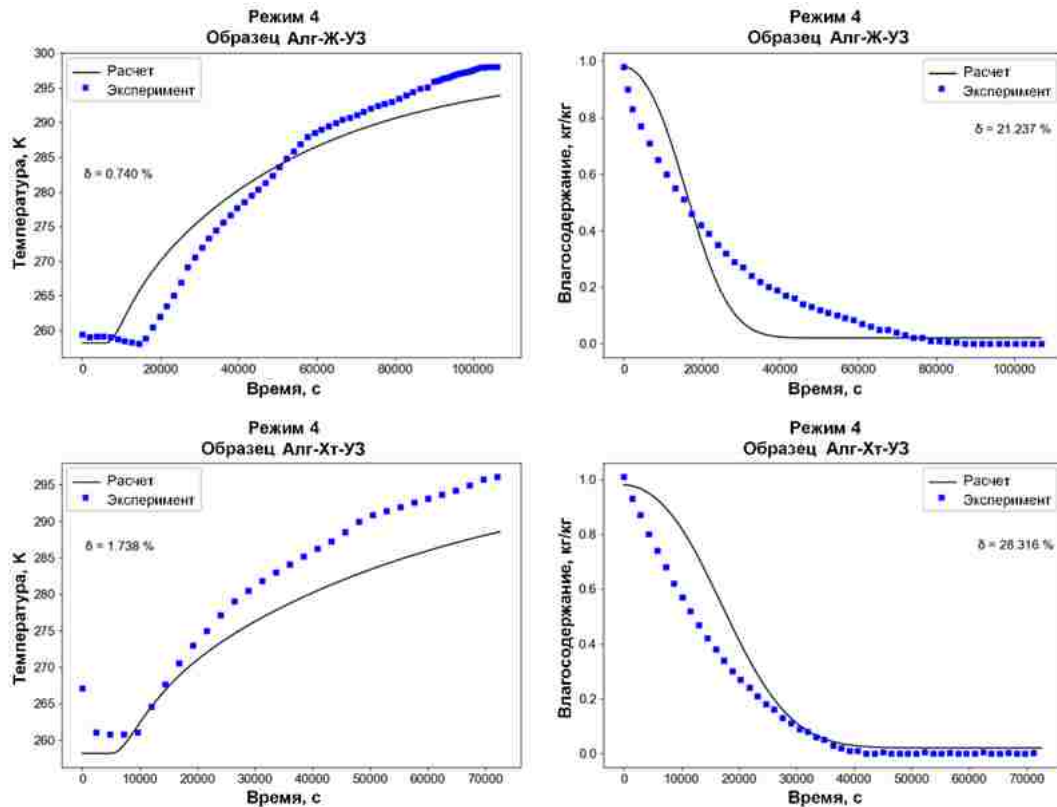


Рисунок 4.24 – Результаты расчета при режиме 4 для образцов Алг-Ж-УЗ и Алг-Хт-УЗ

Анализ результатов вычислительных экспериментов показал, что кинетические кривые сушки, полученные при режиме 2 (рисунок 4.22) для образцов Алг-Хт-УЗ и Алг-Ж-УЗ, по сравнению с кинетическими кривыми, полученными при режиме 1-II, имеют более резкий характер изменения (скорость сушки выше), что связано с учетом диаметра пор или каналов в образцах, размер которых влияет на коэффициент диффузии – уравнение (4.91). Для образцов Алг-Хт и Алг-Ж учитывался диаметр пор, равный 160 и 35 мкм соответственно. Для образцов Алг-Хт-УЗ и Алг-Ж-УЗ учитывался диаметр каналов, равный 212 и 73 мкм соответственно.

Аналогично диаметр пор и каналов учитывался для режимов 3 и 4. Результаты расчетов, полученных при режиме 3 и режиме 4, также хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Необходимо отметить, что схема расчета, приведенная на рисунке 4.19, для

структурноориентированного на стадии заморозки материала, например, для Алг-Хт-УЗ, приводит к увеличению относительной ошибки между расчетными и экспериментальными данными, если диаметр каналов уменьшается и становится таким же как для образца Алг-Хт, т.е. 160 мкм (рисунок 4.25).

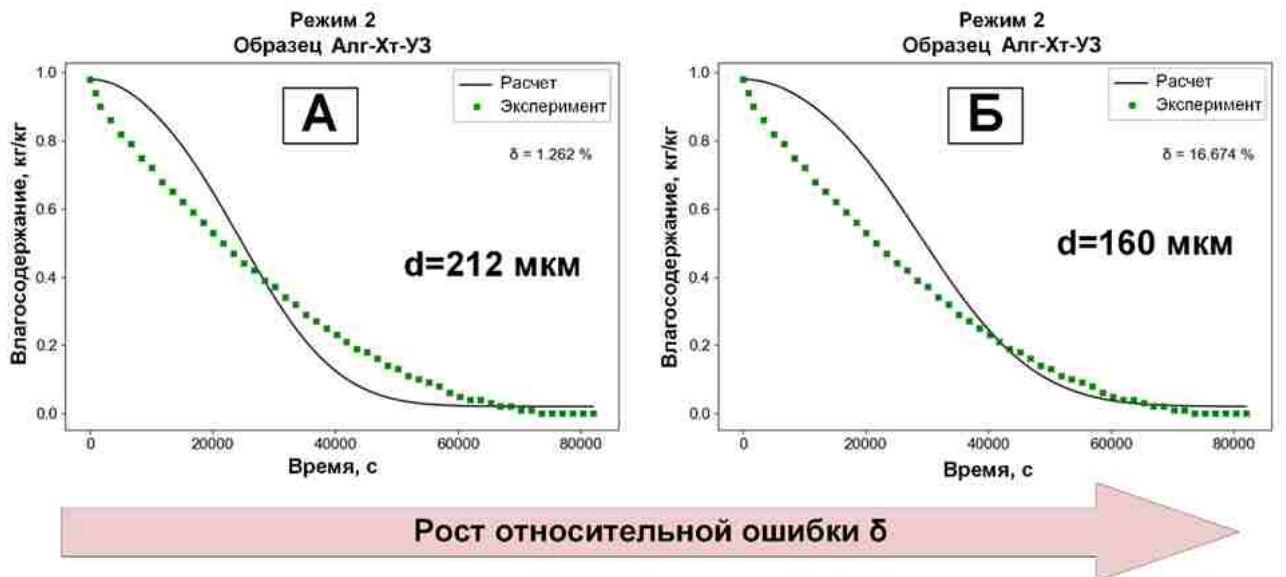


Рисунок 4.25 – Кривые влагосодержания для Алг-Хт-УЗ – режим 2: диаметр каналов $d=212$ мкм (А), диаметр каналов $d=160$ мкм (Б)

При учете равенства диаметра каналов 212 мкм (рисунок 4.25 А), относительная ошибка расчета составляет 1.3 %, тогда как при равенстве диаметра каналов 160 мкм (рисунок 4.25 Б), относительная ошибка составляет 16.7 %.

4.5 Апробация математической модели вакуумной сублимационной сушки на расчете пилотной установки Labconco

В данном разделе диссертационной работы проводится проверка адекватности математической модели кинетики сушки (код Python) и модели распределения водяных паров в объеме рабочей камеры (Ansys Fluent 17.0).

Для подтверждения адекватности математической модели вакуумной сублимационной сушки была проведена серия экспериментов на пилотной установке Labconco (США), с последующим сравнением результатов эксперимента с математическим моделированием. Экспериментальная работа

была проведена в подразделении консультационно-диагностического центра МНИИЭМ имени Г.Н. Габричевского.

На рисунке 4.26 приведена схема пилотной установки Labsonco с габаритными размерами и основными внешними элементами оборудования.

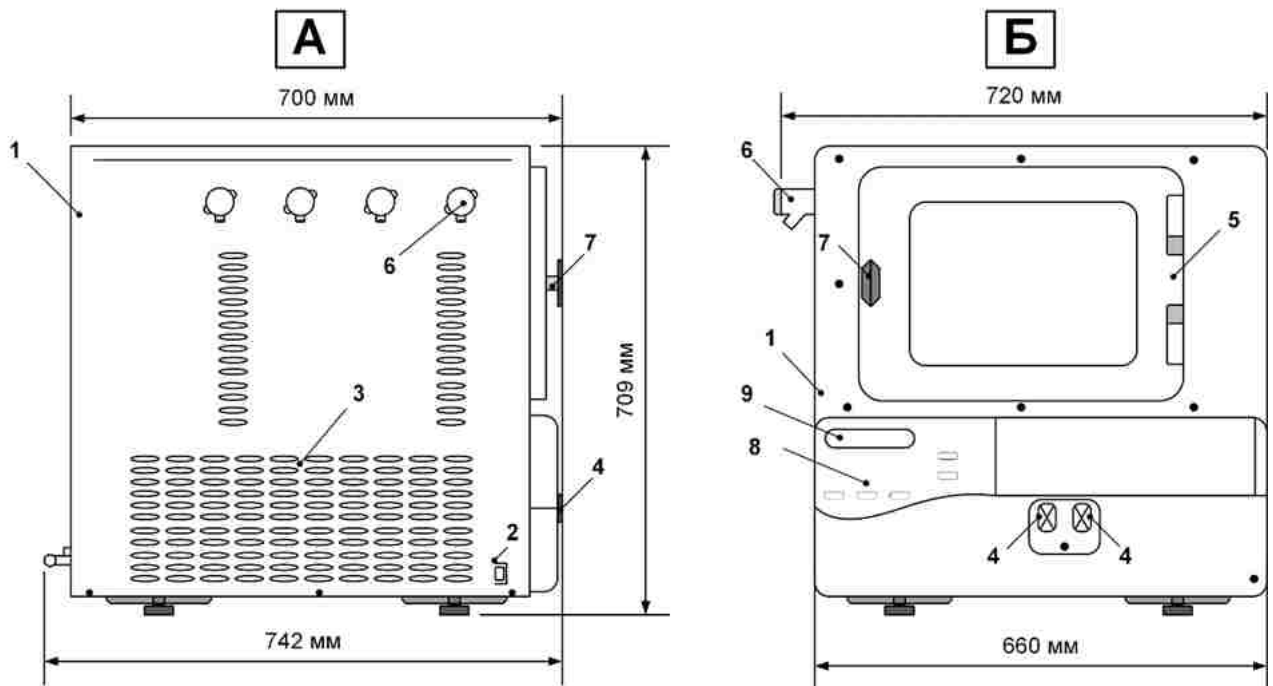


Рисунок 4.26 – Схема и габаритные размеры установки Labsonco, вид сбоку (А): 1 – корпус установки, 2 – кнопка питания, 3 – область конденсатора водяных паров, 4 – вакуумный клапан; вид спереди (Б): 5 – дверца рабочей камеры, 6 – вентиляционное отверстие, 7 – ручка дверцы, 8 – панель управления, 9 – дисплей

Важными технологическими характеристиками пилотной установки Labsonco являются: минимальное рабочее давление в камере, равное 5 – 10 Па и температура конденсатора равная 188 К. Сушильная камера содержит одну нагревательную полку, с диапазоном рабочих температур от 218.15 К до 323.15 К. Емкость конденсатора водяных паров составляет 2.5 л.

Технологические и геометрические параметры данного оборудования использовались для построения математической модели процесса сушки и прогнозирования распределения водяных паров в объеме рабочей камеры.

На рисунке 4.27 представлено внутреннее устройство рабочей камеры установки Labsonco и 3D-геометрия установки в разрезе, используемая при

последующем моделировании потока водяных паров в рабочей камере, аналогично тому, что было описано в разделе 4.3 для лабораторной и промышленной установок.

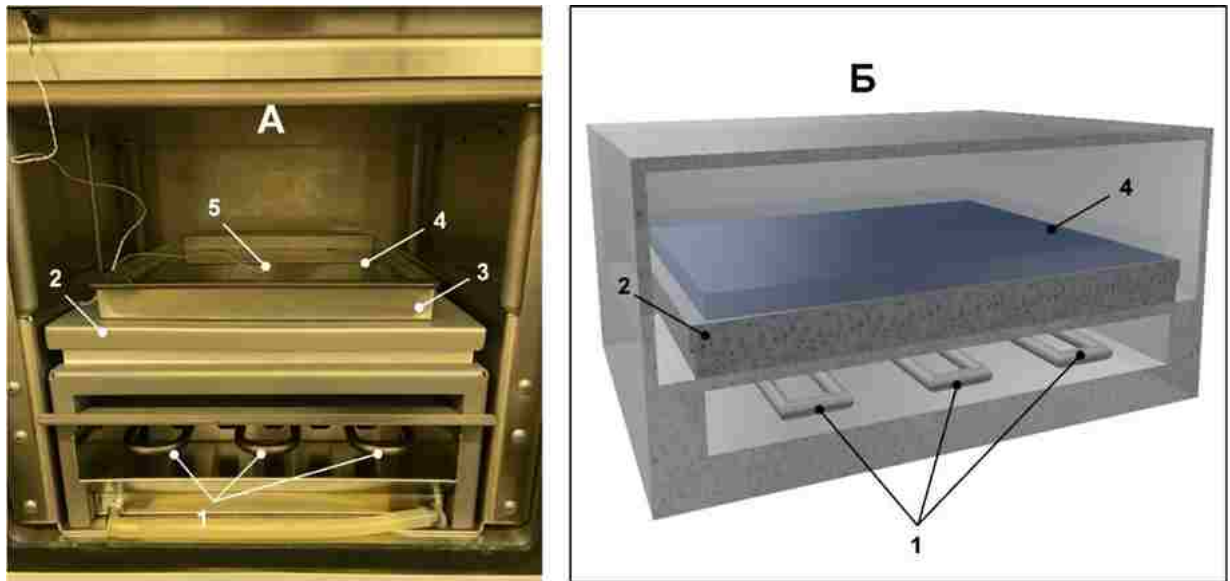


Рисунок 4.27 – Внутреннее устройство рабочей камеры установки Labconco (А): 1 – змеевик конденсатора водяных паров, 2 – нагревательная полка, 3 – поддон, 4 – образец, 5 – датчик температуры; 3D-геометрия установки в разрезе (Б)

При проведении экспериментальной работы на пилотной установке Labconco сначала предварительно охлаждали область конденсатора (1) и нагревательную полку (2). Затем заранее приготовленный 1% раствор альгината натрия объемом 1 л равномерно распределяли по поддону (3). Толщина заливки составляла 1.5 см. Поддон (3) вместе с образцом альгината натрия (4) помещали на нагревательную полку (2). В объем образца (4) по центру вводили датчик температуры (5). Рабочая камера закрывалась и на панели управления задавались условия предварительной заморозки образца (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Условия предварительной заморозки в пилотной установке Labconco

Температура, К	Время выдерживания после достижения заданной температуры, мин	Вакуумирование камеры
233	360	Не предусмотрено

После завершения этапа предварительной заморозки установка в автоматическом режиме переходила к этапу сушки. В таблице 4.11 приведены температурно-временные параметры процесса сушки.

Таблица 4.11 – Температурно-временные параметры сушки на пилотной установке Labconco

Т _{полки} , К	263.15	268.15	273.15	283.15	298.15
Скорость нагрева полки, К/мин	0.25	0.25	0.05	0.05	0.15
Время выдерживания, мин	300	300	480	480	780
Вакуумирование	да	да	да	да	да

Для передачи данных о ходе процесса использовался интерфейс RS-232. Данные передавались с установки на персональный компьютер каждые 5 минут и сохранялись в протоколе. Полученные результаты изменения температуры змеевика конденсатора, нагревательной полки и образца во время этапов предварительной заморозки и сублимационной сушки приведены на рисунке 4.28 А. Для измерения давления в рабочей камере применяется датчик Пирани. Вакуумирование камеры происходит только на этапе сушки, поэтому изменение давления в камере фиксируется в интервале времени от 1390 до 3995 минут, соответствующему этапу сублимации (рисунок 4.28 Б).

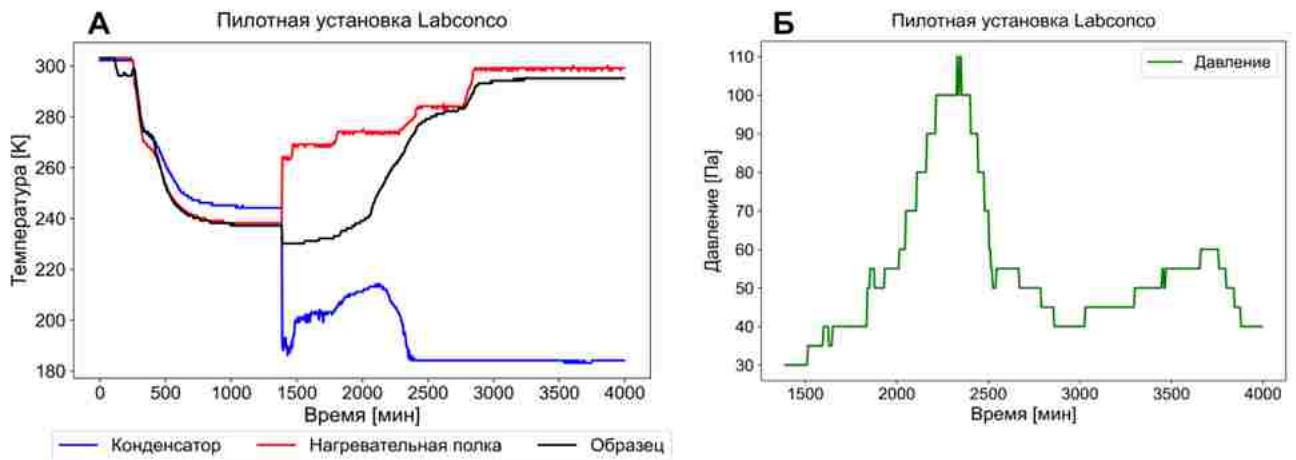


Рисунок 4.28 – Экспериментальные данные о ходе процесса сублимационной сушки образца альгината натрия: изменение температуры (А); изменение давления (Б)

Анализ графиков температуры (рисунок 4.28 А) показал, что, начиная с 255 минут, система начинает активно охлаждаться (резкое падение температуры нагревательной полки, конденсатора и образца). В период времени от 330 до 405 минут наблюдается температурное плато, соответствующее фазовому переходу на этапе заморозки. Период времени от 405 до 1390 минут соответствует полному затвердеванию раствора альгината натрия. Начиная от 1390 минут, установка переходит к этапу сушки. В данный момент времени давление в рабочей камере снижается от нормально атмосферного давления до уровня вакуума, равного 30 Па (рисунок 4.28 Б). Вакуумирование рабочей камеры приводит к резкому понижению температуры конденсатора, а понижение температуры образца связано с эффектом самозамораживания. Температура нагревательной полки повышается в соответствии с заданным режимом (таблица 4.11). В интервале времени от 1390 до 2180 минут протекает первый период сушки (сублимация льда). Конденсатор активно поглощает водяные пары, поступающие из рабочей зоны, соответственно температура конденсатора (рисунок 4.28 А) и давление в рабочей камере (рисунок 4.28 Б) повышаются. Пик температуры конденсатора и пик давления в рабочей камере соответствуют завершению первого периода сушки. Начиная с 2180 минут образец начинает активно прогреваться (начало второго периода сушки), температура образца повышается до заданной температуры нагревательной полки (досушка образца при положительных температурах). Во втором периоде сушки лимитирует диффузионный перенос влаги и скорость сушки падает, следовательно, нагрузка на конденсатор снижается, что приводит к уменьшению температуры конденсатора. Концентрация водяных паров в рабочей камере также снижается, что приводит к уменьшению давления. Полученные данные изменения температуры образца использовались для оценки адекватности математической модели кинетики сушки.

При математическом моделировании кинетики вакуумной сублимационной сушки использовалась схема расчета, соответствующая условно гомогенному образцу (рисунок 4.6 А). В установке предусмотрена одна нагревательная полка,

на которой расположен образец, следовательно, излучение от поверхностей нагревательных полок, обычно располагаемых сверху, в модели не учитывается. Поэтому при математическом моделировании кинетики сушки использовался вариант расчета I (таблица 4.9), учитывающий кондуктивный теплоподвод снизу. Результаты оценки адекватности математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки приведены на рисунке 4.29.

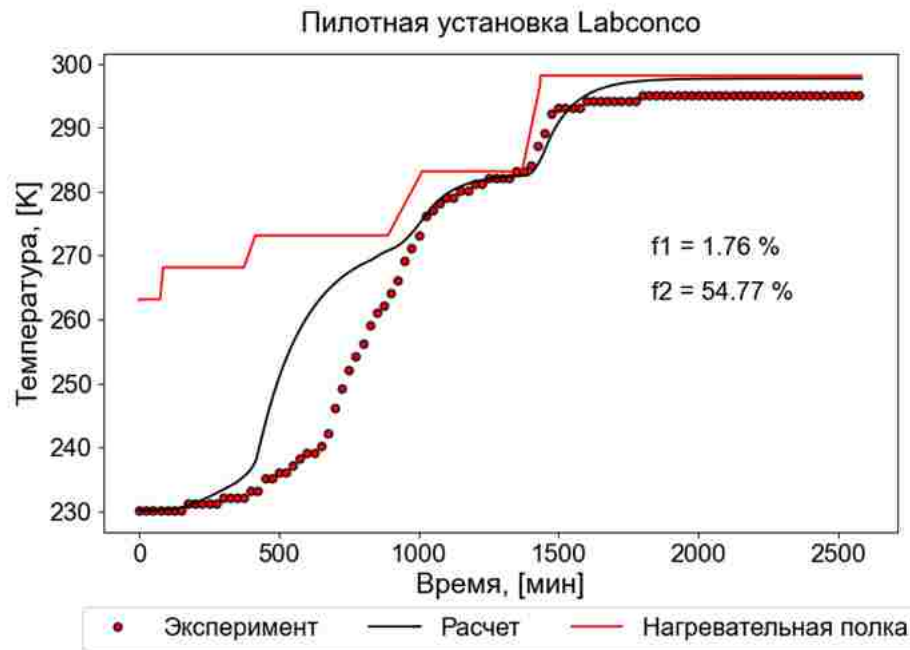


Рисунок 4.29 – Оценка адекватности математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки условно гомогенного образца альгината натрия

Рассчитанные значения факторов различия $f_1 = 1.76$, и подобия $f_2 = 54.77$, позволили оценить адекватность математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки. Ни один из факторов не выходит за диапазон значений, при которых кинетические кривые значительно различаются (раздел 3.2.3). Следовательно, температурные кривые являются сопоставимыми, а математическая модель адекватно описывает экспериментальные данные.

Аналогично тому, что было представлено в разделе 4.2 (рисунок 4.6 Д), на основании полученных данных кинетики сублимационной сушки, рассчитывалось распределение водяных паров в объеме рабочей камеры пилотной установки Labconco в программном пакете Ansys Fluent 17.0. На рисунке 4.30 приведено

распределение доли водяного пара в объеме рабочей камеры (вид сбоку) в интервале времени от 33 до 333 минут.

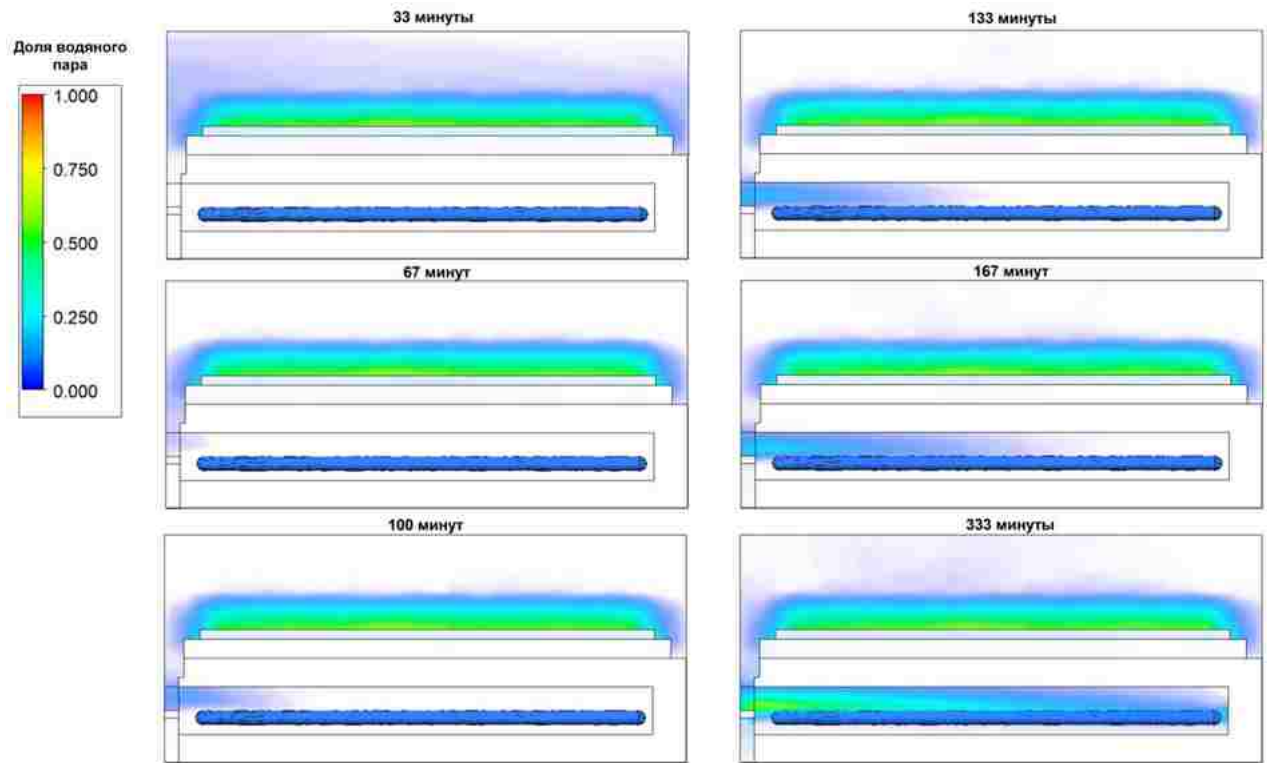


Рисунок 4.30 – Распределение доли водяного пара в объеме рабочей камеры пилотной установки Labconco (вид сбоку)

В момент времени 33 минуты водяной пар в основном сосредоточен в верхней части рабочей камеры (область материала) [191]. Под действием разности парциальных давлений, водяной пар постепенно двигается в область конденсатора водяных паров. К моменту времени, равному 333 минуты, доля водяного пара в области конденсатора значительно увеличивается. Полученные данные согласуются с экспериментальными – рисунок 4.28 А, где в момент времени 1723 минуты (333 минуты от начала процесса сублимационной сушки) видно, что нагрузка на конденсатор повышается, а его температура возрастает.

В экспериментальной работе, после завершения процесса сушки, высушенный материал был разделен на 5 зон (рисунок 4.31 А). Каждую зону вырезали из общего объема материала и с помощью влагоанализатора производилось измерение остаточного влагосодержания (рисунок 4.31 Б).

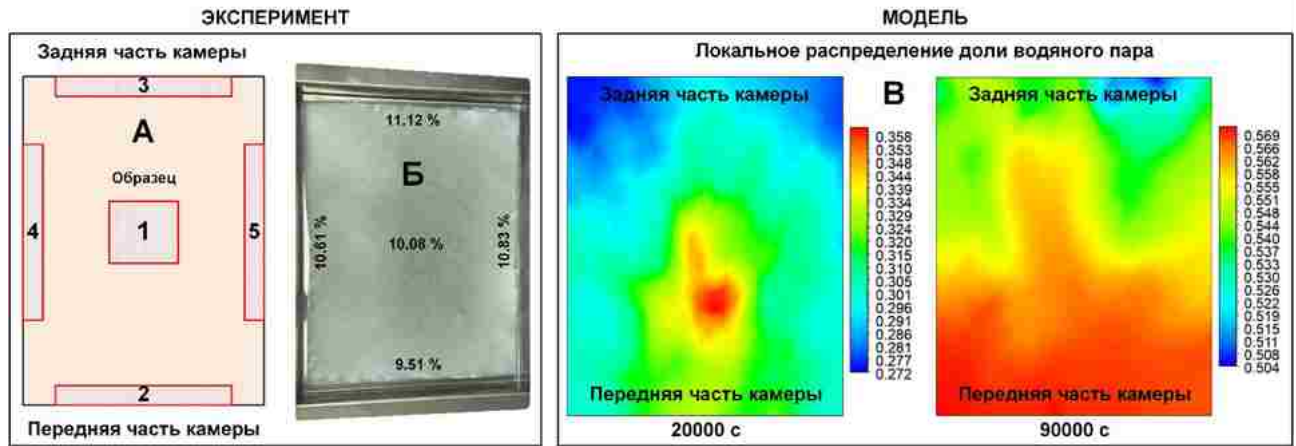


Рисунок 4.31 – Оценка адекватности модели распределения водяных паров: разбиение материала на зоны (А); экспериментальное определение остаточного влагосодержания в каждой зоне (Б); локальное распределение доли водяного пара в рабочей камере (В)

Зона 3 находится в наибольшем удалении от области конденсатора, поэтому ей соответствует самое высокое значение остаточного влагосодержания 11.12%. Зона 2 находится в непосредственной близости к области конденсатора водяных паров, и ей соответствует самое низкое остаточное влагосодержание 9.51%. Полученные результаты согласуются с данными, полученными в ходе моделирования распределения водяных паров в объеме рабочей камеры (рисунок 4.31 В). В момент времени 333 минуты наибольшая доля водяного пара локализуется в центральной области рабочей камеры, и постепенно движется в область конденсатора (передняя часть камеры). В момент времени 1500 минут наибольшая доля водяного пара локализуется в передней части рабочей камеры. Следовательно, наименьшее влагосодержание будет наблюдаться в зоне 2, т.к. из этой зоны уходит большая часть водяных паров.

Разработанный подход математического моделирования (рисунок 4.6), основанный на объединении модели кинетики сушки (код – язык программирования Python) и CFD-моделирования газодинамики (программный пакет Ansys Fluent 17.0) для материалов различной структуры является эффективным в области исследования и подбора режимов вакуумной сублимационной сушки в аппаратах различного объема.

Глава 5. Анализ энергетической и экономической эффективности процесса вакуумной сублимационной сушки

Для обоснования энергоэффективности каждого из режимов сушки была составлена система балансовых уравнений, решение которой позволило оценить эксплуатационные и капитальные затраты на каждом этапе вакуумной сублимационной сушки. Данная система балансовых уравнений учитывает энергопотребление и связанные с этим затраты на каждом этапе технологического процесса: I – предварительная заморозка; II – первый период сушки; III – второй период сушки; IV – разморозка конденсатора. В данной системе балансовых уравнений не учитываются материальные затраты.

Потребляемая энергия, а также эксплуатационные и капитальные затраты были рассчитаны для двух типов лиофилизаторов: лабораторного (Coolsafe 100-9) и промышленного (LP30).

5.1 Расчет энергопотребления вакуумной сублимационной установкой

5.1.1 Предварительная заморозка

Во время замораживания раствор охлаждают от температуры окружающей среды до температуры ниже равновесной температуры замерзания до тех пор, пока не произойдет полное затвердевание. Потребление энергии на этом этапе может быть выражено как сумма тепловых нагрузок, которые необходимо вычесть из системы для достижения конечного состояния, и дополнительной энергии, которую необходимо отвести для компенсации тепловых потерь:

$$Q_{3,общ} = Q_{3,загрузка} + Q_{3,потерь} \quad (5.1)$$

где $Q_{3,общ}$ – общее потребление энергии на этапе заморозки, Дж;
 $Q_{3,загрузка}$ – тепло, отводимое от продукта для замораживания, Дж;
 $Q_{3,потерь}$ – энергия, необходимая для компенсации тепловых потерь, Дж.

При организации процесса сушки на установке Coolsafe 100-9, предварительную заморозку проводят в отдельной морозильной камере, поэтому

тепловую нагрузку $Q_{3,загрузка}$, можно разделить на следующие составляющие:

$$Q_{3,загрузка} = Q_{3,прод} + Q_{3,поддон} + Q_{3,полка} + Q_{3,ст} \quad (5.2)$$

где $Q_{3,прод}$ – тепло, отводимое от продукта, Дж; $Q_{3,поддон}$ – тепло, отводимое от поддона, Дж; $Q_{3,полка}$ – тепло отводимое от полки, Дж; $Q_{3,ст}$ – тепло, отводимое от стенок, Дж.

Однако, в случае организации процесса в установке LP30, этап предварительной заморозки проводят непосредственно в рабочей камере лиофилизатора, поэтому уравнение (5.2) дополнится тепловой нагрузкой $Q_{3,возд}$, направленной на охлаждение воздуха внутри камеры, и тепловой нагрузкой $Q_{3,масло}$, направленной на отвод тепла от силиконового масла, циркулирующего в системе охлаждения полок:

$$Q_{3,загрузка} = Q_{3,прод} + Q_{3,поддон} + Q_{3,полка} + Q_{3,ст} + Q_{3,возд} + Q_{3,масло} \quad (5.3)$$

Тепловые нагрузки, входящие в уравнения (5.2) – (5.3) рассчитывались по ниже следующим уравнениям:

$$Q_{3,прод} = A_{3,прод} + B_{3,прод} \quad (5.4)$$

$$A_{3,прод} = m_{прод} \left(x_v \left(C_{p,v}(T_{окр} - T_n) + C_{p,лед}(T_n - T_3) \right) + x_{тв} C_{p,тв}(T_{окр} - T_3) \right) \quad (5.5)$$

$$B_{3,прод} = m_{прод} x_v H_k \quad (5.6)$$

$$Q_{3,поддон} = m_{поддон} C_{p,сталь}(T_{окр} - T_3) \quad (5.7)$$

$$Q_{3,полка} = m_{полка} C_{p,полка}(T_{окр} - T_3) \quad (5.8)$$

$$Q_{3,ст} = m_{ст} C_{p,ст}(T_{окр} - T_3) \quad (5.9)$$

$$Q_{3,возд} = m_{возд} C_{p,возд}(T_{окр} - T_3) \quad (5.10)$$

$$Q_{3,\text{масло}} = m_{\text{масло}} C_{p,\text{масло}} (T_{\text{окр}} - T_3) \quad (5.11)$$

где $m_{\text{прод}}$, $m_{\text{поддон}}$, $m_{\text{полка}}$, $m_{\text{ст}}$, $m_{\text{возд}}$, $m_{\text{масло}}$ – массы жидкого раствора, поддона, стенок, воздуха и масла соответственно, кг; x_v и $x_{тв}$ – массовые доли воды и растворенного вещества соответственно; $C_{p,v}$, $C_{p,\text{лед}}$, и $C_{p,\text{тв}}$ – удельные теплоемкости воды, льда и твердого вещества соответственно, Дж/(кг·К); H_k – энтальпия кристаллизации, Дж/кг; $T_{\text{окр}}$ – температура окружающей среды, а T_n и T_3 — температуры зарождения и завершения замерзания раствора соответственно, К.

Второй член уравнения (5.1) представляет собой сумму тепла, исходящего от стен и двери установки. Расчет $Q_{3,\text{потерь}}$ производился по следующим уравнениям:

$$Q_{3,\text{потерь}} = Q_{3,\text{потерь,ст}} + Q_{3,\text{потерь,д}} \quad (5.12)$$

$$Q_{3,\text{потерь,ст}} = U_{3,\text{ст}} A_{\text{ст}} (T_{\text{окр}} - T_3) \tau_3 \quad (5.13)$$

$$Q_{3,\text{потерь,д}} = U_{3,\text{д}} A_{\text{д}} (T_{\text{окр}} - T_3) \tau_3 \quad (5.14)$$

где $U_{3,\text{ст}}$, $U_{3,\text{д}}$ – коэффициенты теплопередачи стен и двери камеры соответственно, Вт/(м²·К); $A_{\text{ст}}$ и $A_{\text{д}}$ – поверхности стен и двери камеры соответственно, м²; τ_3 – время полного замерзания раствора, при котором учитываются потери тепла, с.

Коэффициенты теплопередачи стен и двери камеры можно рассчитать следующим образом:

$$U_{3,\text{ст}} = \left(\frac{1}{h_{\text{внутр}}} + \frac{s_{\text{ст}}}{k_{\text{сталь}}} + \frac{s_{\text{изол}}}{k_{\text{изол}}} + \frac{1}{h_{\text{вн}}} \right)^{-1} \quad (5.15)$$

$$U_{3,\text{д}} = \left(\frac{1}{h_{\text{внутр}}} + \frac{s_{\text{д}}}{k_{\text{д}}} + \frac{1}{h_{\text{вн}}} \right)^{-1} \quad (5.16)$$

где $h_{\text{внутр}}$ и $h_{\text{вн}}$ – коэффициенты теплопередачи свободной конвекцией воздуха внутри и снаружи камеры, Вт/(м²·К); $s_{\text{ст}}$, $s_{\text{изол}}$ и $s_{\text{д}}$ – толщина стен, изоляции и

двери соответственно, м; $k_{сталь}$, $k_{внутр}$ и k_d – коэффициенты теплопроводности стен, изоляции и двери соответственно, Вт/(м·К).

5.1.2 Первый и второй периоды сушки

Затраты энергии в первом периоде сушки $Q_{ППС,общ}$ можно разделить на четыре основные составляющие:

$$Q_{ППС,общ} = Q_{ППС,загрузка} + Q_{ППС,потерь} + Q_{ППС,конд} + Q_{ППС,вак} \quad (5.17)$$

где $Q_{ППС,загрузка}$ – тепло, необходимое для сублимации замороженной воды, Дж; $Q_{ППС,потерь}$ – энергия, которая поступает в камеру из внешней среды и которую необходимо удалить для поддержания температуры камеры на уровне целевой температуры первого периода сушки, Дж; $Q_{ППС,конд}$ – тепло, которое необходимо вычесть для конденсации водяного пара, сублимированного во время сушки, Дж; $Q_{ППС,вак}$ – энергия, необходимая вакуумному насосу для понижения давления его поддержания на желаемом уровне, Дж.

Во время первого периода сушки количество тепла, необходимого для сублимации льда в лабораторном лиофилизаторе, составляет:

$$Q_{ППС,загрузка} = Q_{ППС,прод} + Q_{ППС,поддон} + Q_{ППС,полка} \quad (5.18)$$

При расчете промышленного лиофилизатора в уравнение (5.18) добавляется составляющая ($Q_{ППС,масло}$), отвечающая за нагрев полок.

Тепло, необходимое продукту рассчитывается по нижеследующему уравнению:

$$Q_{ППС,прод} = m_{прод} x_v H_c \varphi_{ППС} + (m_{прод} x_v C_{p,лед} - m_{прод} x_{тв} C_{p,тв})(T_3 - T_{ППС}) \quad (5.19)$$

где H_c – энтальпия сублимации, Дж/кг; $\varphi_{ППС}$ – массовая доля сублимированной влаги; $T_{ППС}$ – температура материала в первом периоде сушки, К.

Уравнения для $Q_{ППС,поддон}$, $Q_{ППС,полка}$, $Q_{ППС,масло}$ записываются аналогично тому, как было представлено в (5.7), (5.8) и (5.11) соответственно.

Уравнения для расчета $Q_{ППС,потерь}$ записываются аналогично тому, как было

представлено в (5.12) – (5.16).

Тепловая нагрузка конденсатора рассчитывается по уравнению ниже:

$$Q_{\text{ППС,конд}} = m_{\text{прод}} x_{\text{в}} H_{\text{с}} \varphi_{\text{ППС}} \quad (5.20)$$

Энергию, потребляемую вакуумным насосом, можно рассчитать по уравнениям (5.21) и (5.22):

$$Q_{\text{ППС,вак}} = P_{\text{ММ}} \tau_{\text{ППС,вак}} + P_{\text{НМ}} (\tau_{\text{ППС}} - \tau_{\text{ППС,вак}}) \quad (5.21)$$

$$\tau_{\text{ППС,вак}} = \left(\frac{V_{\text{рк}} - V_{\text{конд}}}{G_{\text{насос}}} \right) \ln \left(\frac{P_{\text{атм}}}{P_{\text{ППС}}} \right) \quad (5.22)$$

где $P_{\text{ММ}}$ – максимальная мощность насоса, Вт; $P_{\text{НМ}}$ – номинальная мощность насоса, Вт; $\tau_{\text{ППС,вак}}$ – время, необходимое для создания вакуума определенной глубины, с; $V_{\text{рк}}$ – объем рабочей камеры, м³; $V_{\text{конд}}$ – объем конденсатора, м³; $G_{\text{насос}}$ – производительность насоса, м³/ч; $P_{\text{атм}}$ – нормальное атмосферное давление, Па; $P_{\text{ППС}}$ – давление внутри камеры в первом периоде сушки, Па.

Для описания энергопотребления во втором периоде сушки, используются аналогичные уравнения, что и для первого периода.

5.1.3 Расчет энергетических затрат на работу компрессора

В зависимости от устройства и функциональных возможностей лиофилизаторов расчет затрат на работу компрессора будет отличаться. В лабораторной установке (Coolsafe 100-9) предусмотрен один компрессор, обеспечивающий циркуляцию хладагента по низкотемпературному контуру (НТК), и служащий для охлаждения конденсатора водяных паров (рисунок 5.1 А). В промышленном лиофилизаторе (LP30) предусмотрены два компрессора, работающие в каскадном режиме. Первый компрессор обеспечивает циркуляцию хладагента R-23 по НТК, в то время как второй компрессор обеспечивает циркуляцию хладагента R-404А по высокотемпературному контуру (ВТК). Два контура термически соединены каскадным теплообменником, который работает как конденсатор для НТК и как испаритель для ВТК. ВТК обеспечивает

возможность автоматической разморозки конденсатора водяных паров после завершения цикла сушки (рисунок 5.1 Б).

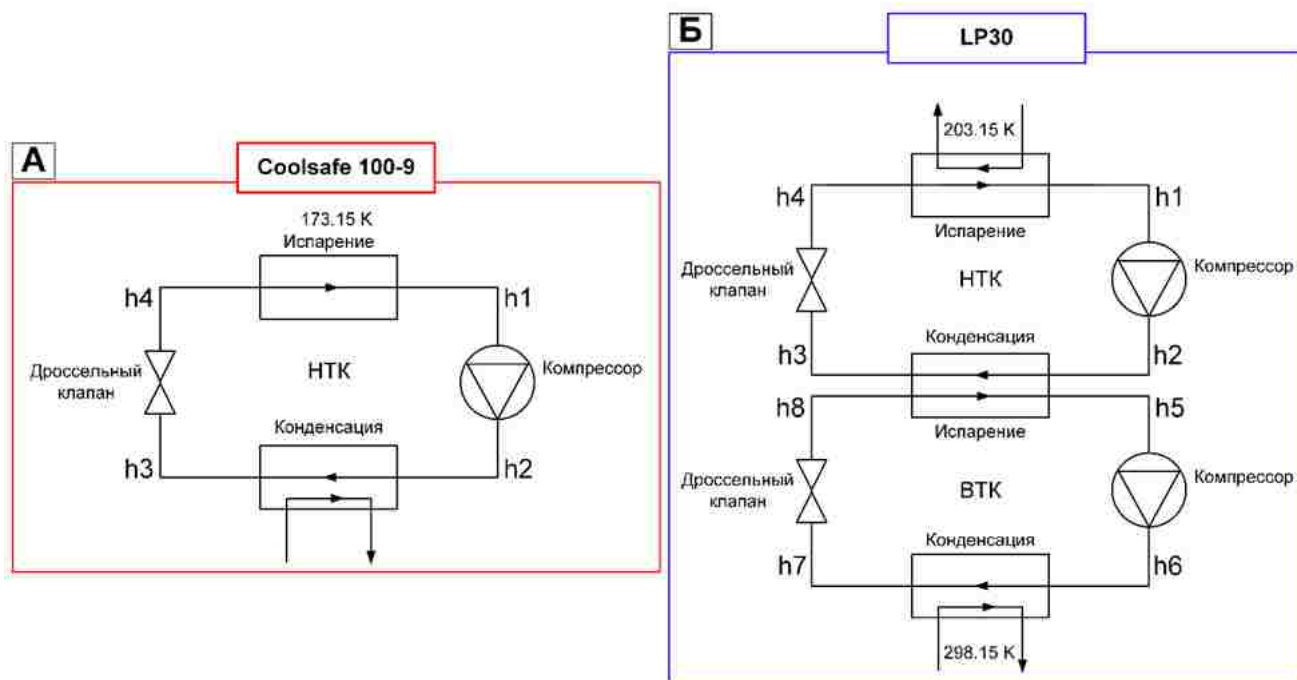


Рисунок 5.1 – Схема устройства контуров охлаждения лиофильных установок: лабораторная Coolsafe 100-9 (А); промышленная LP30 (Б); h – энтальпия хладагента в различных термодинамических состояниях

Потребление электроэнергии двумя компрессорами можно выразить следующим образом:

$$Q_{\text{эл,комп}} = m_{\text{НТК}}(h_2 + h_1) + m_{\text{ВТК}}(h_6 + h_5) \quad (5.23)$$

где $m_{\text{НТК}}$, $m_{\text{ВТК}}$ – общие массы хладагентов, обработанные соответствующими компрессорами, кг; h – энтальпия хладагента в различных термодинамических состояниях (таблица 5.1), Дж/кг.

Таблица 5.1 – Значения энтальпии хладагента в различных термодинамических состояниях

Энтальпия	Значение, Дж/кг	Энтальпия	Значение, Дж/кг
h_1	323000	h_5	349000
h_2	423000	h_6	406000
h_3	168000	h_7	251000
h_4	168000	h_8	251000

Масса, циркулирующая по НТК, рассчитывается по уравнению ниже:

$$m_{\text{НТК}} = \frac{Q_{\text{охл}}}{h_1 - h_4} \quad (5.24)$$

где $Q_{\text{охл}}$ – тепловая нагрузка, которую необходимо вычесть из системы, Дж.

Масса, циркулирующая по ВТК, рассчитывается по нижеследующему уравнению:

$$m_{\text{ВТК}} = m_{\text{НТК}} \frac{h_2 - h_3}{h_5 - h_8} \quad (5.25)$$

Расчет потребления электроэнергии одним компрессором для лабораторной установки производится аналогичным образом.

5.1.4 Разморозка конденсатора

После завершения цикла сушки поверхность конденсатора водяных паров покрывается толстым слоем льда, который необходимо удалить перед началом нового цикла. При расчете энергетических затрат для промышленного лиофилизатора (LP30) потребление тепла на разморозку конденсатора ($Q_{\text{РЗК}}$) можно рассчитать по уравнению ниже:

$$Q_{\text{РЗК}} = m_{\text{прод}} x_{\text{в}} \left(H_{\text{п}} + C_{p,\text{лед}} (T_{\text{конд}} - T_{\text{н}}) \right) \quad (5.26)$$

где $H_{\text{п}}$ – энтальпия плавления льда, Дж/кг; $T_{\text{конд}}$ – температура конденсатора, К.

Предполагается, что температура льда повышается от текущей температуры конденсатора после завершения процесса сушки до температуры плавления льда.

При расчете энергетических затрат для лабораторного лиофилизатора (Coolsafe 100-9) потребление тепла на разморозку конденсатора не учитывается, т.к. функциональные возможности данной установки не предусматривают наличие ВТК, обеспечивающего нагрев конденсатора водяных паров. На разморозку конденсатора отводится 24 часа при комнатной температуре. После чего можно начать новый цикл сушки.

5.1.5 Расчет эксплуатационных и капитальных затрат

Суммарное потребление электроэнергии ($Q_{эл,нагрев}$) можно рассчитать по нижеследующему уравнению:

$$Q_{эл} = \frac{Q_{нагрев}}{\eta_{эл}} \quad (5.27)$$

где $Q_{нагрев}$ – сумма энергетических затрат на всех этапах цикла сублимационной сушки, Дж; $\eta_{эл}$ – коэффициент полезного действия электроэнергии, принимается равным 0.5, и учитывает потери при преобразовании энергии в электрическое сопротивление.

Эксплуатационные затраты за один цикл сушки можно рассчитать по уравнению ниже:

$$ЭЗ = \sum (Q_{эл})C_{эл} \quad (5.28)$$

где $ЭЗ$ – эксплуатационные затраты за один цикл сушки, руб/цикл; $C_{эл}$ – стоимость электроэнергии, по Москве составляет 6.43 руб/(кВт·ч).

Капитальные затраты за один цикл сушки рассчитываются по нижеследующему уравнению:

$$КЗ = \frac{C_{оборуд}}{\tau_A n_{ц} n_{нед}} \quad (5.29)$$

где $КЗ$ – капитальные затраты за один цикл сушки, руб/цикл; $C_{оборуд}$ – полная стоимость оборудования, руб; τ_A – период амортизации, г; $n_{ц}$ – количество циклов сушки в рабочую неделю; $n_{нед}$ – количество рабочих недель в году.

5.2 Результаты расчета экономической эффективности процесса

Расчет экономической эффективности производился для образцов на основе альгинат-хитозана, полученных при четырех режимах сушки, информация о которых была приведена в таблице 3.9. Необходимо отметить, что экономический расчет включал учет капитальных затрат и эксплуатационных затрат на электроэнергию, без учета материальных затрат, а также затрат на заработную плату обслуживающего персонала.

На рисунке 5.2 представлено распределение затрат между этапами вакуумной сублимационной сушки для лабораторного лиофилизатора Coolsafe 100-9.

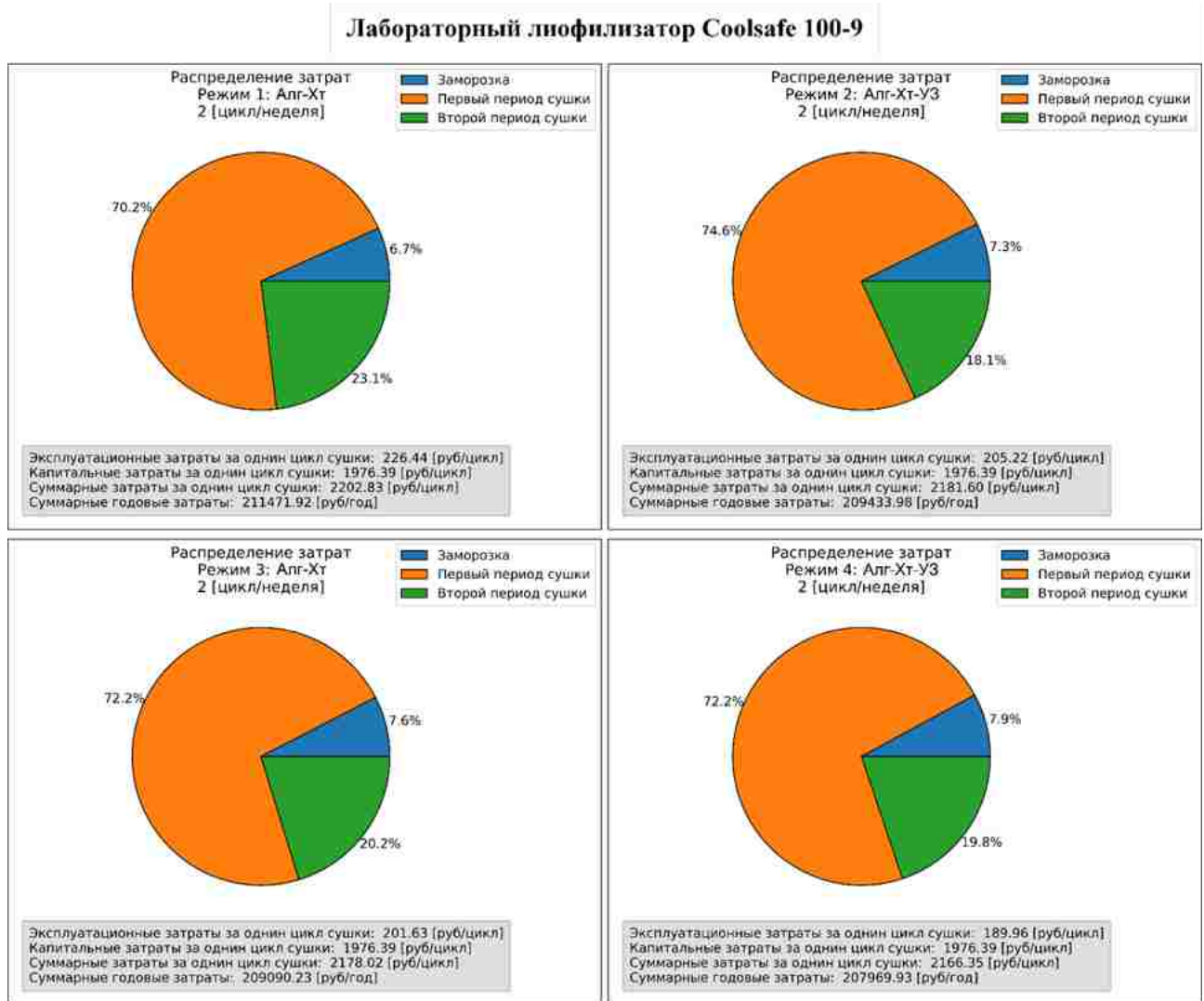


Рисунок 5.2 – Распределение затрат между этапами вакуумной сублимационной сушки для лабораторного лиофилизатора

При расчете затрат для лабораторного и промышленного лиофилизаторов рабочая неделя составляла пять дней (120 часов). Исходя из времени, затрачиваемого на каждый режим сушки, рассчитывалось максимальное количество циклов сушки ($N_{ц}$) в неделю:

$$N_{ц} = \frac{\tau_{нед}}{\tau_{ц,сум}} \quad (5.30)$$

где $\tau_{нед}$ – рабочая неделя, ч; $\tau_{ц,сум}$ – время, затрачиваемое на цикл сушки, ч.

Время, затрачиваемое на цикл сушки, включало следующие этапы:

$$\tau_{ц,сум} = \tau_3 + \tau_{ППС} + \tau_{ВПС} + \tau_{РЗК} \quad (5.31)$$

где $\tau_{ВПС}$ – второй период сушки, ч; $\tau_{РЗК}$ – разморозка конденсатора, ч.

В независимости от сокращения времени предварительной заморозки, первого и второго периодов сушки для режимов 2, 3 и 4 максимальное количество циклов сушки в неделю для всех режимов равнялось двум. Это можно объяснить длительностью этапа разморозки конденсатора водяных паров (24 часа), т.к. на лабораторной установке не предусмотрена функция автоматической разморозки.

На рисунке 5.3 представлено распределение затрат между этапами вакуумной сублимационной сушки для промышленного лиофилизатора LP30.

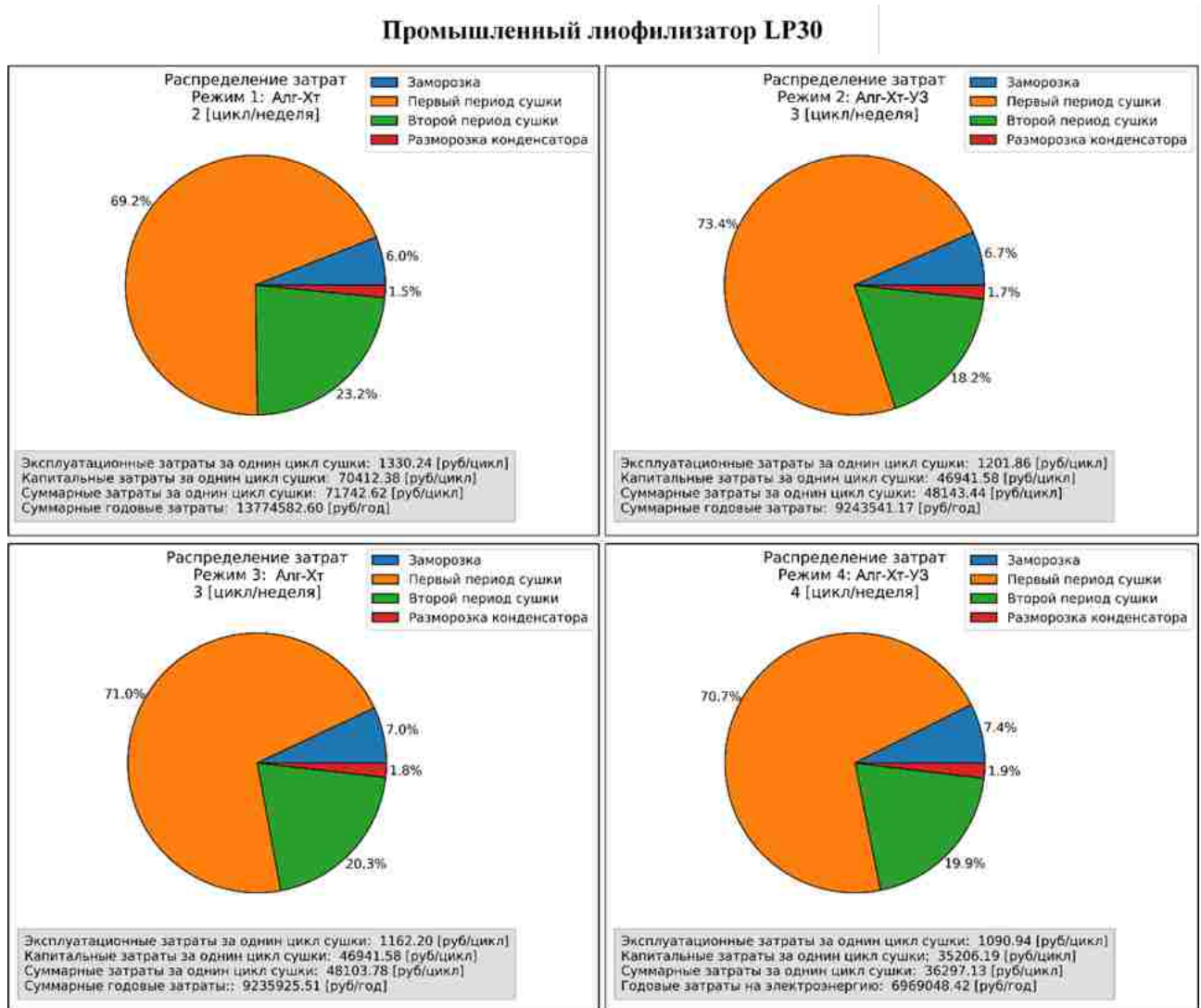


Рисунок 5.3 – Распределение затрат между этапами вакуумной сублимационной сушки для промышленного лиофилизатора

Необходимо отметить, что для промышленного лиофилизатора появляются затраты электроэнергии на разморозку конденсатора водяных паров. Кроме того, вклад капитальных затрат за один цикл сушки в общие затраты на цикл сушки существенно выше, чем эксплуатационных затрат, что наблюдается как для лабораторного, так и для промышленного лиофилизаторов. Максимальное количество циклов сушки в неделю наблюдается для режима 4, а минимальное для режима 1. Данный результат можно объяснить существенным сокращением времени процесса для режима 4 на этапах предварительной заморозки, первого и второго периодов сушки. А также тем, что в промышленном лиофилизаторе время на разморозку конденсатора существенно ниже, и составляет 10 часов. Сокращение времени на разморозку конденсатора, а также времени процесса сушки позволяет проводить большее количество циклов сушки в неделю (5 дней).

На рисунке 5.4 приведены столбчатые диаграммы, отражающие распределение затрат по сопоставимому объему годовой продукции.

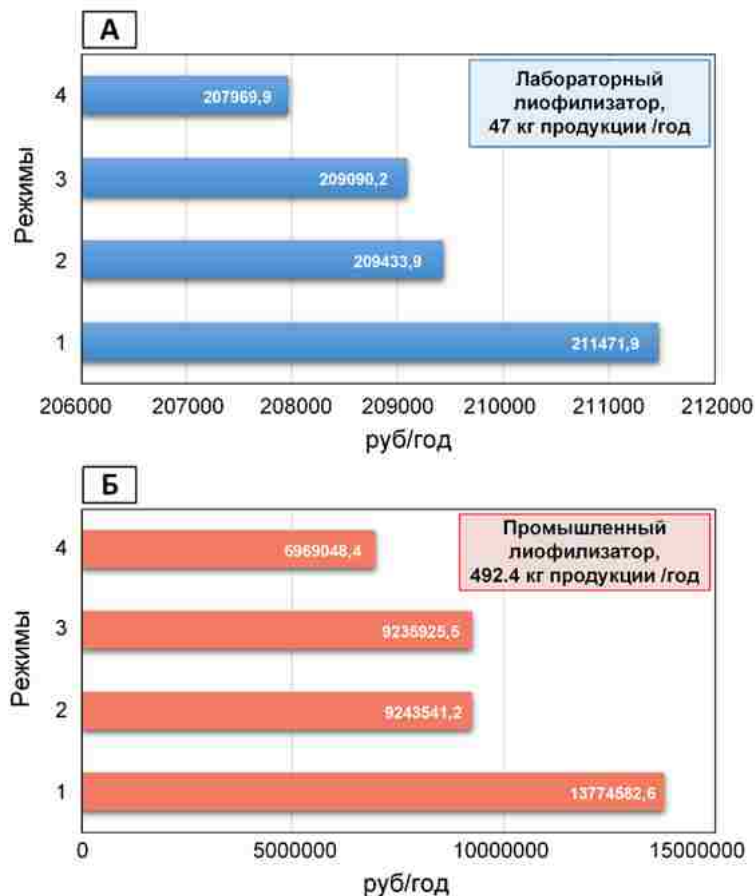


Рисунок 5.4 – Распределение затрат по сопоставимому объему годовой продукции: лабораторный лиофилизатор (А); промышленный лиофилизатор (Б)

Из полученных результатов видно, что на лабораторном уровне (рисунок 5.4 А) при сравнении максимальных (режим 1) и минимальных (режим 4) затрат экономия незначительна и составляет 3502 руб/год. Однако, при переходе на промышленный уровень (рисунок 5.4 Б) капитальные затраты на оборудование резко возрастают, и составляют 133 млн. руб, следовательно, возрастают суммарные годовые затраты, включающие капитальные затраты за год и эксплуатационные затраты на электроэнергию за год. На промышленном уровне при сравнении максимальных (режим 1) и минимальных (режим 4) затрат на производство 492.4 кг высушенной продукции/год (307 200 шт. – губки размером 5 x 5 x 1 см) видно, что суммарные годовые затраты для режима 4, по сравнению с режимом 1, сокращаются в два раза и составляют 6 805 534 руб/год.

Проведенные расчеты, позволяют сделать вывод, что наиболее экономически выгодным и энергоэффективным режимом вакуумной сублимационной сушки является режим 4.

Заключение

1. Выделены определенные типы материалов: условно гомогенные, условно гетерогенные и структурированные, отличающиеся физической структурой и технологией получения. Проведена экспериментальная наработка данных типов материалов.

2. Разработана установка для проведения процесса заморозки с УЗ воздействием. Исследовано влияние ультразвуковых колебаний с частотой 40000 Гц и мощностью 50 Вт, примененных на стадии предварительной заморозки, на морфологию кристаллов льда и последующую структуру получаемых материалов после завершения процесса вакуумной сублимационной сушки. Одним из механизмов интенсификации этапа предварительной заморозки за счет ультразвуковых колебаний является образование множества кавитационных пузырьков, которые становятся новыми центрами зародышеобразования.

3. Разработана установка для проведения вакуумной сублимационной сушки с одновременным инфракрасным и ультразвуковым воздействием в объеме рабочей камеры, с целью интенсификации процесса. Зарегистрирован патент на полезную модель № 218559.

4. Разработана система контроля и автоматизации процесса вакуумной сублимационной сушки и программный модуль для определения влагосодержания, и температуры материала в процессе сушки. Зарегистрирована программа для ЭВМ № 2023663054.

5. Установлено влияние давления водяных паров, возникающих в объеме рабочей камеры, на кинетику вакуумной сублимационной сушки. Сушка протекает более интенсивно для материалов, находящихся в непосредственной близости к области конденсатора водяных паров.

6. Проведен комплекс экспериментальных исследований по интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки. Установлено влияние ультразвуковых колебаний и инфракрасного излучения на кинетику

процесса сушки. Максимальная интенсификация процесса наблюдается для альгинат-хитозана, полученного в режиме 4 (заморозка с ультразвуком и сушка с ультразвуковым и инфракрасным воздействием), и составляет 30% экономии временных затрат на реализацию процесса.

7. Разработана математическая модель описания кинетики заморозки полимерных материалов, в том числе с учетом ультразвукового воздействия. В модели, с помощью методов оптимизации подобраны коэффициенты эмпирического уравнения, описывающего распределение кристаллов льда по размерам.

8. Разработана математическая модель для расчета кинетики сушки материалов различной структуры с учетом неравномерного распределения водяных паров по объему рабочей камеры. Исследовано влияние давления водяных паров на кинетику сушки при организации процесса в лабораторной и промышленной установках. При разработке математической модели использовался итерационный подход, основанный на передаче расчетных данных между программой для расчета кинетики, написанной на языке программирования Python, и программным пакетом Ansys Fluent, применяемого для расчета газодинамики. Подтверждена адекватность математической модели кинетики сушки на пилотной установке Labconco.

9. Проведен анализ экономической эффективности процесса вакуумной сублимационной сушки при организации процесса с инфракрасным излучением и ультразвуковым воздействием в установках лабораторного и промышленного масштабов. На промышленном уровне при сравнении максимальных и минимальных затрат на производство 492.4 кг высушенной продукции/год (307 200 шт.) определено, что суммарные годовые затраты сокращаются в два раза и составляют 6 805 534 руб/год. Поэтому экономически выгодным режимом вакуумной сублимационной сушки является режим, включающий обработку материалов ультразвуком на этапе предварительной заморозки, а также обработку ультразвуком и инфракрасным излучением на этапе сушки.

10. Широкий спектр проведенных экспериментальных исследований

кинетики предварительной заморозки и последующей вакуумной сублимационной сушки, показал перспективу применения ультразвука и инфракрасного излучения в области интенсификации процесса вакуумной сублимационной сушки на каждой стадии технологического процесса. В работе были даны рекомендации к проведению процесса предварительной заморозки с ультразвуковым воздействием, а также последующей вакуумной сублимационной сушки с одновременных инфракрасным и ультразвуковым воздействием для материалов различной структуры (биополимерных матриц и суспензий). Разработанные материалы могут быть рекомендованы в качестве подложек для культивирования клеток, а также в качестве носителей активных фармацевтических ингредиентов при лечении социально значимых заболеваний.

Список литературы

1. Кафаров В.В. Методы кибернетики в химии и химической технологии: Химическая кибернетика. Методы кибернетики в химии и химической технологии. – Москва: Химия, 1971. – 496 с.
2. Кафаров В.В., Мешалкин В.П. Анализ и синтез химико-технологических систем. – Москва Химия, 1991. – 432 с.
3. Кафаров В.В., Дорохов И.Н. Системный анализ процессов химической технологии. – Москва Наука, 1979. – 394 с.
4. Лыков А.В. Теория сушки. – Москва «Энергия», 1968. – 472 с.
5. Камовников Б.П., Малков Л.С., Воскобойников В.А. Вакуум-сублимационная сушка пищевых продуктов. – Москва: Агропромиздат, 1985. – 288 с.
6. Рудобашта С.П. Массоперенос в системах с твёрдой фазой. М. Химия, 1980. – 248 с.
7. Рудобашта С.П., Карташов Э.М. Диффузия в химико-технологических процессах. М. Химия, 1993. – 206 с.
8. Mujumdar Arun S. Handbook of Industrial Drying. – 4th Edition, CRC Press: Taylor and Francis, 2015. – 1352 p.
9. Ganguly A., Nail S.L., Alexeenko A.A. Rarefied gas dynamics aspects of pharmaceutical freeze-drying // Vacuum. – 2012. – Vol. 86. – № 11. – P. 1739–1747.
10. Marques L.G., Freire J.T. Analysis of Freeze-Drying of Tropical Fruits // Drying Technology. – 2005. – Vol. 23. – № 9–11. – P. 2169–2184.
11. Boucher E.A. Porous materials: structure, properties and capillary phenomena // J Mater Sci. – 1976. – Vol. 11. – № 9. – P. 1734–1750.
12. Zdravkov B. et al. Pore classification in the characterization of porous materials: A perspective // Open Chemistry. – 2007. – Vol. 5. – № 2. – P. 385–395.
13. Mohamed M.G. et al. Advances in porous organic polymers: syntheses, structures, and diverse applications // Mater. Adv. – 2022. – Vol. 3. – № 2. – P. 707–733.
14. Aranaz I. et al. Preparation of Chitosan Nanocomposites with a Macroporous

- Structure by Unidirectional Freezing and Subsequent Freeze-Drying // *Marine Drugs*. – 2014. – Vol. 12. – № 11. – P. 5619–5642.
15. Fitriani L., Haqi A., Zaini E. Preparation and characterization of solid dispersion freeze-dried efavirenz – polyvinylpyrrolidone K-30 // *J Adv Pharm Technol Res*. – 2016. – Vol. 7. – № 3. – P. 105.
 16. Gutiérrez M.C., Ferrer M.L., Del Monte F. Ice-Templated Materials: Sophisticated Structures Exhibiting Enhanced Functionalities Obtained after Unidirectional Freezing and Ice-Segregation-Induced Self-Assembly // *Chem. Mater.* – 2008. – Vol. 20. – № 3. – P. 634–648.
 17. Qian L., Zhang H. Controlled freezing and freeze drying: a versatile route for porous and micro-/nano-structured materials // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 86. – № 2. – P. 172–184.
 18. Jakubowska E., Lulek J. The application of freeze-drying as a production method of drug nanocrystals and solid dispersions – A review // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2021. – Vol. 62. – P. 102357.
 19. Mohammady M., Mohammadi Y., Yousefi G. Freeze-Drying of Pharmaceutical and Nutraceutical Nanoparticles: The Effects of Formulation and Technique Parameters on Nanoparticles Characteristics // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 109. – № 11. – P. 3235–3247.
 20. Rochelle Do Vale Morais Morais A. et al. Optimization of the freeze-drying process for microemulsion systems // *Drying Technology*. – 2019. – Vol. 37. – № 14. – P. 1745–1756.
 21. Zhang H. et al. Aligned two- and three-dimensional structures by directional freezing of polymers and nanoparticles // *Nature Mater.* – 2005. – Vol. 4. – № 10. – P. 787–793.
 22. Zbicinski I., Rabaeva J., Lewandowski A. Drying of Foamed Materials // *Modern Drying Technology*. 1st ed. / ed. Tsotsas E., Mujumdar A.S. Wiley, 2014. – P. 163–190.
 23. Zhang H., Cooper A.I. Aligned Porous Structures by Directional Freezing // *Adv. Mater.* – 2007. – Vol. 19. – № 11. – P. 1529–1533.

24. Barr S.A., Luijten E. Structural properties of materials created through freeze casting // *Acta Materialia*. – 2010. – Vol. 58. – № 2. – P. 709–715.
25. Santos L.N.R.M. et al. Freeze-casting applied to ceramic materials: a short review of the influence of processing parameters // *Cerâmica*. – 2021. – Vol. 67. – № 381. – P. 1–13.
26. Sonogo J.M., Flórez-Castillo J.M., Jobbágy M. Highly Structured Polyvinyl Alcohol Porous Carriers: Tuning Inherent Stability and Release Kinetics in Water // *ACS Omega*. – 2018. – Vol. 3. – № 2. – P. 2390–2395.
27. Woo M.W., Mujumdar A.S. Effects of Electric and Magnetic Field on Freezing and Possible Relevance in Freeze Drying // *Drying Technology*. – 2010. – Vol. 28. – № 4. – P. 433–443.
28. Otero L. et al. Preservation of Microstructure in Peach and Mango during High-pressure-shift Freezing // *J Food Science*. – 2000. – Vol. 65. – № 3. – P. 466–470.
29. Inada T. et al. Active control of phase change from supercooled water to ice by ultrasonic vibration 1. Control of freezing temperature // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2001. – Vol. 44. – № 23. – P. 4523–4531.
30. Cao X. et al. Effects of ultrasonic pretreatments on quality, energy consumption and sterilization of barley grass in freeze drying // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2018. – Vol. 40. – P. 333–340.
31. McCann J.T., Marquez M., Xia Y. Highly Porous Fibers by Electrospinning into a Cryogenic Liquid // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – № 5. – P. 1436–1437.
32. Samitsu S. et al. Flash freezing route to mesoporous polymer nanofibre networks // *Nat Commun*. – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 2653.
33. Zulkurnain M., Maleky F., Balasubramaniam V.M. High Pressure Processing Effects on Lipids Thermophysical Properties and Crystallization Kinetics // *Food Eng Rev*. – 2016. – Vol. 8. – № 4. – P. 393–413.
34. Zhang X. et al. Active control of phase change from supercooled water to ice by ultrasonic vibration 2. Generation of ice slurries and effect of bubble nuclei // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2001. – Vol. 44. – № 23. – P. 4533–4539.

35. Kawasaki K., Matsuda A., Kadota H. Freeze Concentration of Equal Molarity Solutions with Ultrasonic Irradiation Under Constant Freezing Rate // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2006. – Vol. 84. – № 2. – P. 107–112.
36. Mokhova E. et al. Influence of Ultrasound on the Properties of Polysaccharide Complexes and Materials Based on Them // *Polysaccharides*. – 2023. – Vol. 4. – № 3. – P. 189–207.
37. Andersen T., Auk-Emblem P., Dornish M. 3D Cell Culture in Alginate Hydrogels // *Microarrays*. – 2015. – Vol. 4. – № 2. – P. 133–161.
38. Samimi H. et al. Alginate-based 3D cell culture technique to evaluate the half-maximal inhibitory concentration: an in vitro model of anticancer drug study for anaplastic thyroid carcinoma // *Thyroid Res*. – 2021. – Vol. 14. – № 1. – P. 27.
39. Farshidfar N., Iravani S., Varma R.S. Alginate-Based Biomaterials in Tissue Engineering and Regenerative Medicine // *Marine Drugs*. – 2023. – Vol. 21. – № 3. – P. 189.
40. Acevedo C.A. et al. Assessment of gelatin–chitosan interactions in films by a chemometrics approach // *CyTA - Journal of Food*. – 2015. – Vol. 13. – № 2. – P. 227–234.
41. Volfkovich Y.M., Filippov A.N., Bagotsky V.S. Structural Properties of Porous Materials and Powders Used in Different Fields of Science and Technology. London: Springer London, 2014.
42. Prus-Walendziak W., Kozłowska J. Lyophilized Emulsions in the Form of 3D Porous Matrices as a Novel Material for Topical Application // *Materials*. – 2021. – Vol. 14. – № 4. – P. 950.
43. Morais Andreza Rochelle V. Freeze-drying of emulsified systems: A review // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – Vol. 503. – № 1–2. – P. 102–114.
44. Kedzior S.A. et al. Nanocellulose in Emulsions and Heterogeneous Water-Based Polymer Systems: A Review // *Adv. Mater*. – 2020. – Vol. 33. – № 28. – P. 1–37.
45. Date A.A., Nagarsenker M.S. Parenteral microemulsions: An overview // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2008. – Vol. 355. – № 1–2. – P. 19–30.
46. Tamilvanan S. Oil-in-water lipid emulsions: implications for parenteral and

- ocular delivering systems // *Progress in Lipid Research*. – 2004. – Vol. 43. – № 6. – P. 489–533.
47. Abdelwahed W., Degobert G., Fessi H. A pilot study of freeze drying of poly(epsilon-caprolactone) nanocapsules stabilized by poly(vinyl alcohol): Formulation and process optimization // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2006. – Vol. 309. – № 1–2. – P. 178–188.
48. Koster K.L. et al. Effects of Vitrified and Nonvitrified Sugars on Phosphatidylcholine Fluid-to-Gel Phase Transitions // *Biophysical Journal*. – 2000. – Vol. 78. – № 4. – P. 1932–1946.
49. Cacela C., Hinch D.K. Low Amounts of Sucrose Are Sufficient to Depress the Phase Transition Temperature of Dry Phosphatidylcholine, but Not for Lyoprotection of Liposomes // *Biophysical Journal*. – 2006. – Vol. 90. – № 8. – P. 2831–2842.
50. Ingvarsson P.T. et al. Stabilization of liposomes during drying // *Expert Opin. Drug Deliv.* – 2011. – Vol. 8. – № 3. – P. 375–388.
51. Costa E.M. et al. Carboxymethyl Cellulose as a Food Emulsifier: Are Its Days Numbered? // *Polymers*. – 2023. – Vol. 15. – № 10. – P. 1–15.
52. Filipovic M. et al. Alp Rose stem cells, olive oil squalene and a natural alkyl polyglucoside emulsifier: Are they appropriate ingredients of skin moisturizers - in vivo efficacy on normal and sodium lauryl sulfate - irritated skin? // *VSP*. – 2016. – Vol. 73. – № 11. – P. 991–1002.
53. Faculty of Chemical Technology and Engineering, UTP University of Science and Technology, Bydgoszcz, Poland et al. Carrageenan as a functional additive in the production of cheese and cheese-like products // *Acta Sci Pol Technol Aliment*. – 2018. – Vol. 17. – № 2. – P. 107–116.
54. Klojdová I., Troshchynska Y., Štětina J. Influence of carrageenan on the preparation and stability of w/o/w double milk emulsions // *International Dairy Journal*. – 2018. – Vol. 87. – P. 54–59.
55. Zhang S. et al. Microencapsulation of tea tree oil by spray-drying with methyl cellulose as the emulsifier and wall material together with chitosan/alginate: ARTICLE // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2017. – Vol. 134. – № 13. – P. 1–10.

56. Shah A.V., Serajuddin A.T.M. Development of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) I: Use of Poloxamer 188 as Both Solidifying and Emulsifying Agent for Lipids // *Pharm Res.* – 2012. – Vol. 29. – № 10. – P. 2817–2832.
57. Prüfert F. et al. Development and In Vitro Evaluation of Stearic Acid Phosphotyrosine Amide as New Excipient for Zeta Potential Changing Self-Emulsifying Drug Delivery Systems // *Pharm Res.* – 2020. – Vol. 37. – № 4. – P. 79.
58. Ming S. et al. Exploiting the Thermotropic Behavior of Hydroxypropyl Cellulose to Produce Edible Photonic Pigments // *Advanced Sustainable Systems.* – 2023. – Vol. 7. – № 4. – P. 1–7.
59. Motta-Romero H. et al. Isolation of Egg Yolk Granules as Low-Cholesterol Emulsifying Agent in Mayonnaise: Egg yolk granules as low-cholesterol emulsifier... // *Journal of Food Science.* – 2017. – Vol. 82. – № 7. – P. 1588–1593.
60. Bujanca I.C. et al. Polystyrene latex particles obtained by emulsifier-free emulsion polymerization and their interaction with bentonite // *e-Polymers.* – 2011. – Vol. 11. – № 1. – P. 1–11.
61. Choi M.J. et al. Effect of Cryoprotectant and Freeze-Drying Process on the Stability of W/O/W Emulsions // *Drying Technology.* – 2007. – Vol. 25. – № 5. – P. 809–819.
62. Marefati A. et al. Freezing and freeze-drying of Pickering emulsions stabilized by starch granules // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* – 2013. – Vol. 436. – P. 512–520.
63. Nakagawa K. et al. Freezing step controls the mannitol phase composition heterogeneity // *Chemical Engineering Research and Design.* – 2009. – Vol. 87. – № 8. – P. 1017–1027.
64. Wu H.-Y., Sun C.-B., Liu N. Effects of different cryoprotectants on microemulsion freeze-drying // *Innovative Food Science & Emerging Technologies.* – 2019. – Vol. 54. – P. 28–33.
65. Jang K. et al. A Short Review on Cryoprotectants for 3D Protein Structure Analysis // *Crystals.* – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 138.

66. Date P.V., Samad A., Devarajan P.V. Freeze Thaw: A Simple Approach for Prediction of Optimal Cryoprotectant for Freeze Drying // *AAPS PharmSciTech.* – 2010. – Vol. 11. – № 1. – P. 304–313.
67. Xiao B., Gamblin S.J. The effects of cryoprotectant on crystal stability // *Journal of Crystal Growth.* 1996. Vol. 168, № 1–4. P. 244–247.
68. Kim Y.J. A cryoprotectant induces conformational change in glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase // *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.* – 2018. – Vol. 74. – № 5. – P. 277–282.
69. Bartolac L.K. et al. Effect of different penetrating and non-penetrating cryoprotectants and media temperature on the cryosurvival of vitrified in vitro produced porcine blastocysts // *Anim Sci J.* – 2018. – Vol. 89. – № 9. – P. 1230–1239.
70. Kaushik V., Roos Y.H. Limonene encapsulation in freeze-drying of gum Arabic–sucrose–gelatin systems // *LWT - Food Science and Technology.* – 2007. – Vol. 40. – № 8. – P. 1381–1391.
71. Zhao D. et al. Lyophilized Cheliensis A submicron emulsion for intravenous injection: Characterization, in vitro and in vivo antitumor effect // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2008. – Vol. 357. – № 1–2. – P. 139–147.
72. Vera L. et al. Practical Use of Glycerol in Protein Crystallization // *Crystal Growth & Design.* – 2011. – Vol. 11. – № 7. – P. 2755–2762.
73. Vera L., Stura E.A. Strategies for Protein Cryocrystallography // *Crystal Growth & Design.* – 2014. – Vol. 14. – № 2. – P. 427–435.
74. Riboldi-Tunncliffe A., Hilgenfeld R. Cryocrystallography with oil – an old idea revived // *J Appl Crystallogr.* – 1999. – Vol. 32. – № 5. – P. 1003–1005.
75. Bujacz G., Wrzesniewska B., Bujacz A. Cryoprotection properties of salts of organic acids: a case study for a tetragonal crystal of HEW lysozyme // *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* – 2010. – Vol. 66. – № 7. – P. 789–796.
76. Farley C., Juers D.H. Efficient cryoprotection of macromolecular crystals using vapor diffusion of volatile alcohols // *Journal of Structural Biology.* – 2014. – Vol. 188. – № 2. – P. 102–106.

77. Abdullah et al. Engineering Emulsion Gels as Functional Colloids Emphasizing Food Applications: A Review // *Front. Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – P. 890188.
78. Ma L. et al. One-step preparation of high internal phase emulsions using natural edible Pickering stabilizers: Gliadin nanoparticles/gum Arabic // *Food Hydrocolloids.* – 2020. – Vol. 100. – P. 1–10.
79. Ma L., Wan Z., Yang X. Multiple Water-in-Oil-in-Water Emulsion Gels Based on Self-Assembled Saponin Fibrillar Network for Photosensitive Cargo Protection // *J. Agric. Food Chem.* – 2017. – Vol. 65. – № 44. – P. 9735–9743.
80. Taktak W. et al. Development of emulsion gelatin gels for food application: Physicochemical, rheological, structural and thermal characterization // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2021. – Vol. 182. – P. 1–10.
81. Lu Y. et al. Development of Emulsion Gels for the Delivery of Functional Food Ingredients: from Structure to Functionality // *Food Eng Rev.* – 2019. – Vol. 11. – № 4. – P. 245–258.
82. McClements D.J. Designing biopolymer microgels to encapsulate, protect and deliver bioactive components: Physicochemical aspects // *Advances in Colloid and Interface Science.* – 2017. – Vol. 240. – P. 31–59.
83. Schramm L.L. *Emulsions, Foams, and Suspensions: Fundamentals and Applications.* 1st ed. Wiley, 2005.
84. Schaffazick S.R. et al. Freeze-drying polymeric colloidal suspensions: nanocapsules, nanospheres and nanodispersion. A comparative study // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2003. – Vol. 56. – № 3. – P. 501–505.
85. Vicent M. Comparison of freeze drying and spray drying to obtain porous nanostructured granules from nanosized suspensions // *Journal of the European Ceramic Society.* – 2012. – Vol. 32. – № 5. – P. 1019–1028.
86. Franzé S. et al. Lyophilization of Liposomal Formulations: Still Necessary, Still Challenging // *Pharmaceutics.* – 2018. – Vol. 10. – № 3. – P. 139.
87. Gómez-Estaca J. et al. Drying soy phosphatidylcholine liposomal suspensions in alginate matrix: Effect of drying methods on physico-chemical properties and

- stability // *Food Hydrocolloids*. – 2021. – Vol. 111. – P. 1–8.
88. Guimarães D. et al. Protective Effect of Saccharides on Freeze-Dried Liposomes Encapsulating Drugs // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 424.
89. Sylvester B. et al. Formulation Optimization of Freeze-Dried Long-Circulating Liposomes and In-Line Monitoring of the Freeze-Drying Process Using an NIR Spectroscopy Tool // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 107. – № 1. – P. 139–148.
90. Hua Z.-Z. et al. Freeze-Drying of Liposomes with Cryoprotectants and Its Effect on Retention Rate of Encapsulated Ftorafur and Vitamin A // *Drying Technology*. – 2003. – Vol. 21. – № 8. – P. 1491–1505.
91. Zhang J. et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) Penetrates Non-tuberculous Mycobacterial Biofilms and Enhances Amikacin Uptake Into Macrophages // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 915.
92. Griffith D.E. et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. – 2018. – Vol. 198. – № 12. – P. 1559–1569.
93. Shirley M. Amikacin Liposome Inhalation Suspension: A Review in Mycobacterium avium Complex Lung Disease // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79. – № 5. – P. 555–562.
94. Djemaa I.B. et al. Hydrogel foams from liquid foam templates: Properties and optimisation // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2021. – Vol. 294. – P. 102478.
95. Raquel Maia F. et al. Natural Origin Materials for Bone Tissue Engineering // *Principles of Regenerative Medicine*. Elsevier, 2019. – P. 535–558.
96. Barbetta A. et al. Porous gelatin hydrogels by gas-in-liquid foam templating // *Soft Matter*. – 2010. – Vol. 6. – № 8. – P. 1785.
97. Frazier S.D., Srubar W.V. Evaporation-based method for preparing gelatin foams with aligned tubular pore structures // *Materials Science and Engineering: C*. – 2016. – Vol. 62. – P. 467–473.

98. He C. et al. Rapid mineralization of porous gelatin scaffolds by electrodeposition for bone tissue engineering // *J. Mater. Chem.* – 2012. – Vol. 22. – № 5. – P. 2111–2119.
99. Gashti M.P. et al. Barium hydrogen phosphate/gelatin composites versus gelatin-free barium hydrogen phosphate: Synthesis and characterization of properties // *Journal of Colloid and Interface Science.* – 2014. – Vol. 431. – P. 149–156.
100. Aram E., Mehdipour-Ataei S. A review on the micro- and nanoporous polymeric foams: Preparation and properties // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials.* – 2016. – Vol. 65. – № 7. – P. 358–375.
101. Shutov F.A. Foamed polymers. cellular structure and properties // *Industrial Developments.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 1983. – P. 155–218.
102. Barbetta A. et al. Scaffolds Based on Biopolymeric Foams // *Adv. Funct. Mater.* – 2005. – Vol. 15. – № 1. – P. 118–124.
103. Zhang Z., Eyster T.W., Ma P.X. Nanostructured injectable cell microcarriers for tissue regeneration // *Nanomedicine.* – 2016. – Vol. 11. – № 12. – P. 1611–1628.
104. Tavassoli H. et al. Large-scale production of stem cells utilizing microcarriers: A biomaterials engineering perspective from academic research to commercialized products // *Biomaterials.* – 2018. – Vol. 181. – P. 333–346.
105. El-Fiqi A. et al. Collagen hydrogels incorporated with surface-aminated mesoporous nanobioactive glass: Improvement of physicochemical stability and mechanical properties is effective for hard tissue engineering // *Acta Biomaterialia.* – 2013. – Vol. 9. – № 12. – P. 9508–9521.
106. Lu G. et al. Porous Chitosan Microcarriers for Large Scale Cultivation of Cells for Tissue Engineering: Fabrication and Evaluation* // *Tsinghua Science & Technology.* – 2006. – Vol. 11. – № 4. – P. 427–432.
107. Beltran-Vargas N.E. et al. Sodium Alginate/Chitosan Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering: The Influence of Its Three-Dimensional Material Preparation and the Use of Gold Nanoparticles // *Polymers.* – 2022. – Vol. 14. – № 16. – P. 3233.
108. *Animal cell biotechnology: methods and protocols.* 2. ed / ed. Pörtner R. Totowa, N.J: Humana Press, 2007. – P. 512.

109. Chen X.-G. et al. Preparation and biocompatibility of chitosan microcarriers as biomaterial // *Biochemical Engineering Journal*. – 2006. – Vol. 27. – № 3. – P. 269–274.
110. Osman M.A. et al. Development and Characterization of Functional Polylactic Acid/Chitosan Porous Scaffolds for Bone Tissue Engineering // *Polymers*. – 2022. – Vol. 14. – № 23. – P. 5079.
111. Bahadoran M., Shamloo A., Nokoorani Y.D. Development of a polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogel-based scaffold incorporating bFGF-encapsulated microspheres for accelerated wound healing // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 1–18.
112. Yamada S. et al. Potency of Fish Collagen as a Scaffold for Regenerative Medicine // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–8.
113. Enrione J.I. et al. Structural Relaxation of Salmon Gelatin Films in the Glassy State // *Food Bioprocess Technol*. – 2012. – Vol. 5. – № 6. – P. 2446–2453.
114. A. Zielinski B., Aebischer P. Chitosan as a matrix for mammalian cell encapsulation // *Biomaterials*. – 1994. – Vol. 15. – № 13. – P. 1049–1056.
115. Gordienko M.G. et al. The alginate–chitosan composite sponges with biogenic Ag nanoparticles produced by combining of cryostructuration, ionotropic gelation and ion replacement methods // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. – 2022. – Vol. 71. – № 1. – P. 34–44.
116. Izzo D. et al. Chitosan scaffolds for cartilage regeneration: influence of different ionic crosslinkers on biomaterial properties // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. – 2019. – Vol. 68. – № 15. – P. 936–945.
117. Ramli R.H., Fhong Soon C., Mohd Rus A.Z. Synthesis of Chitosan /Alginate/ Silver Nanoparticles Hydrogel Scaffold // *MATEC Web Conf.* / ed. Sharif S. et al. – 2016. – Vol. 78. – P. 1–8.
118. Li L. et al. Chitosan-sodium alginate-collagen/gelatin three-dimensional edible scaffolds for building a structured model for cell cultured meat // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2022. – Vol. 209. – P. 668–679.
119. Hoare T.R., Kohane D.S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges //

- Polymer. – 2008. – Vol. 49. – № 8. – P. 1993–2007.
120. Pita-López M.L. et al. Physically cross-linked chitosan-based hydrogels for tissue engineering applications: A state-of-the-art review // *European Polymer Journal*. – 2021. – Vol. 145. – P. 1–20.
121. Xiong X.Y., Tam K.C., Gan L.H. Polymeric Nanostructures for Drug Delivery Applications Based on Pluronic Copolymer Systems // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 2638–2650.
122. Zhang X. et al. Chain Entanglements and Hydrogen Bonds in Carbopol Microgel Reinforced Hydrogel // *Macromol. Chem. Phys.* – 2016. – Vol. 217. – № 19. – P. 2139–2144.
123. Claussen I.C. et al. Atmospheric Freeze Drying—A Review // *Drying Technology*. – 2007. – Vol. 25. – № 6. – P. 947–957.
124. Garcia-Amezquita L.E. et al. Freeze-drying: The Basic Process // *Encyclopedia of Food and Health* / ed. Caballero B., Finglas P.M., Toldrá F. Oxford: Academic Press, 2016. – P. 104–109.
125. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В., Гордиенко М.Г. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. – БИНОМ Москва. 2013. – 480 с.
126. Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols / ed. Wolkers W.F., Oldenhof H. New York, NY: Springer New York, 2015. – Vol. 1257.
127. Sadikoglu H., Ozdemir M., Seker M. Optimal Control of the Primary Drying Stage of Freeze Drying of Solutions in Vials Using Variational Calculus // *Drying Technology*. – 2003. – Vol. 21. – № 7. – P. 1307–1331.
128. Liapis A.I., Bruttini R. A theory for the primary and secondary drying stages of the freeze-drying of pharmaceutical crystalline and amorphous solutes: comparison between experimental data and theory // *Separations Technology*. – 1994. – Vol. 4. – № 3. – P. 144–155.
129. Kommineni N. et al. Freeze-drying for the preservation of immunoengineering products // *iScience*. – 2022. – Vol. 25. – № 10. – P. 1–32.
130. Merivaara A. et al. Preservation of biomaterials and cells by freeze-drying:

- Change of paradigm // *Journal of Controlled Release*. – 2021. – Vol. 336. – P. 480–498.
131. Kawasaki H., Shimanouchi T., Kimura Y. Recent Development of Optimization of Lyophilization Process // *Journal of Chemistry*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–14.
132. Assegehegn G. et al. The Importance of Understanding the Freezing Step and Its Impact on Freeze-Drying Process Performance // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 108. – № 4. – P. 1378–1395.
133. Gai S. et al. LBM modelling of supercooled water freezing with inclusion of the recalescence stage // *International Journal of Heat and Mass Transfer*. – 2020. – Vol. 146. – P. 1–10.
134. Geidobler R., Winter G. Controlled ice nucleation in the field of freeze-drying: Fundamentals and technology review // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2013. – Vol. 85. – № 2. – P. 214–222.
135. Nuytten G. et al. Development and Application of a Mechanistic Cooling and Freezing Model of the Spin Freezing Step within the Framework of Continuous Freeze-Drying // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. 1–22.
136. Lin S.H. A mathematical model for freezing of calcium alginate gel balls // *Journal of Food Engineering*. – 1994. – Vol. 21. – № 3. – P. 305–313.
137. Mokhova E. et al. Ultrasonic freezing of polymers of various compositions before freeze drying: Effect of ultrasound on freezing kinetics and ice crystal size // *Drying Technology*. – 2023. Vol. 41. – № 10. – P. 1–23.
138. Nakagawa K. et al. Freezing step controls the mannitol phase composition heterogeneity // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2009. – Vol. 87. – № 8. – P. 1017–1027.
139. Rybak K. et al. Energy and Quality Aspects of Freeze-Drying Preceded by Traditional and Novel Pre-Treatment Methods as Exemplified by Red Bell Pepper // *Sustainability*. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 1–16.
140. Waghmare R.B. et al. Trends in Approaches to Assist Freeze-Drying of Food: A Cohort Study on Innovations // *Food Reviews International*. – 2022. – Vol. 38. – № 1. – P. 552–573.

141. Khaing Hnin K. et al. Emerging food drying technologies with energy-saving characteristics: A review // *Drying Technology*. – 2019. – Vol. 37. – № 12. – P. 1465–1480.
142. Wang H. et al. Effect of Hot-Water Blanching Pretreatment on Drying Characteristics and Product Qualities for the Novel Integrated Freeze-Drying of Apple Slices // *Journal of Food Quality*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–12.
143. Patil V.V. et al. Freeze Drying: Potential for Powdered Nanoparticulate Product // *Drying Technology*. – 2010. – Vol. 28. – № 5. – P. 624–635.
144. Sun Y., Zhang M., Mujumdar A. Berry Drying: Mechanism, Pretreatment, Drying Technology, Nutrient Preservation, and Mathematical Models // *Food Eng Rev*. – 2019. – Vol. 11. – № 2. – P. 61–77.
145. Teng X. et al. Establishment of Lower Hygroscopicity and Adhesion Strategy for Infrared-Freeze-Dried Blueberries Based on Pretreatments Using CO₂ Laser in Combination with Ultrasound // *Food Bioprocess Technol*. – 2020. – Vol. 13. – № 12. – P. 2043–2053.
146. Precedence Research : официальный сайт. – URL: <https://www.precedenceresearch.com/biopolymers-market> (дата обращения: 18.07.2023).
147. Stankiewicz A., Moulijn J.A. Process Intensification // *Ind. Eng. Chem. Res*. – 2002. – Vol. 41. – № 8. – P. 1920–1924.
148. Becht S. et al. An industrial view of process intensification // *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. – 2009. – Vol. 48. – № 1. – P. 329–332.
149. Nowak D., Lewicki P.P. Infrared drying of apple slices // *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. – 2004. – Vol. 5. – № 3. – P. 353–360.
150. Duan X. et al. Trends in Microwave-Assisted Freeze Drying of Foods // *Drying Technology*. – 2010. – Vol. 28. – № 4. – P. 444–453.
151. Cárcel J.A. et al. Ultrasound Effects on the Mass Transfer Processes during Drying Kinetic of Olive Leaves (*Olea Europea*, var. Serrana) // *DDF*. – 2010. – Vol. 297–301. – P. 1083–1090.

152. Hottot A., Nakagawa K., Andrieu J. Effect of ultrasound-controlled nucleation on structural and morphological properties of freeze-dried mannitol solutions // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2008. – Vol. 86. – № 2. – P. 193–200.
153. Passot S. et al. Effect of Controlled Ice Nucleation on Primary Drying Stage and Protein Recovery in Vials Cooled in a Modified Freeze-Dryer // *Journal of Biomechanical Engineering*. – 2009. – Vol. 131. – № 7. – P. 1–5.
154. Zhao Y. et al. Mechanistic Study on the Effect of Magnetic Field on the Crystallization of Organic Small Molecules // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2021. – Vol. 60. – № 43. – P. 15741–15751.
155. Voronin G.L. et al. Freezing kinetics and microstructure of ice cream from high-pressure-jet processing of ice cream mix // *Journal of Dairy Science*. – 2021. – Vol. 104. – № 3. – P. 2843–2854.
156. Cogné C. et al. Theoretical model of ice nucleation induced by inertial acoustic cavitation. Part 2: Number of ice nuclei generated by a single bubble // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2016. – Vol. 28. – P. 185–191.
157. Mozdierz N.J. et al. Mathematical modeling and experimental validation of continuous slug-flow tubular crystallization with ultrasonication-induced nucleation and spatially varying temperature // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2021. – Vol. 169. – P. 275–287.
158. Morris L. et al. Dynamic monitoring of glycine crystallisation with low power ultrasound reflection spectroscopy // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2021. – Vol. 170. – P. 213–223.
159. Ma X., Mei J., Xie J. Mechanism of ultrasound assisted nucleation during freezing and its application in food freezing process // *International Journal of Food Properties*. – 2021. – Vol. 24. – № 1. – P. 68–88.
160. Quiroz W.M. Étude expérimentale de la stabilité d'une bulle unique de cavitation acoustique: application à la nucléation de la glace déclenchée par cavitation: *Chemical and Process Engineering*. Bordeaux. 2014. – 164 p.
161. Chow R. et al. A study on the primary and secondary nucleation of ice by power ultrasound // *Ultrasonics*. – 2005. – Vol. 43. – № 4. – P. 227–230.

162. Hickling R. Nucleation of Freezing by Cavity Collapse and its Relation to Cavitation Damage // *Nature*. – 1965. – Vol. 206. – № 4987. – P. 915–917.
163. Legay M. et al. Enhancement of Heat Transfer by Ultrasound: Review and Recent Advances // *International Journal of Chemical Engineering*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–17.
164. Minh Quang Tran. An Introduction to Classical Electromagnetic Radiation // *Nuclear Fusion*. – 1998. – Vol. 38. – № 5. – P. 775.
165. Ma Y.H., Peltre P.R. Freeze dehydration by microwave energy: Part I. Theoretical investigation // *AIChE J*. – 1975. – Vol. 21. – № 2. – P. 335–344.
166. Wang R. et al. Microwave Freeze–Drying Characteristics and Sensory Quality of Instant Vegetable Soup // *Drying Technology*. – 2009. – Vol. 27. – № 9. – P. 962–968.
167. Sickert T. et al. Microwave-Assisted Freeze-Drying with Frequency-Based Control Concepts via Solid-State Generators: A Simulative and Experimental Study // *Processes*. – 2023. – Vol. 11. – № 2. – P. 327.
168. Pan Z. et al. Study of banana dehydration using sequential infrared radiation heating and freeze-drying // *LWT - Food Science and Technology*. – 2008. – Vol. 41. – № 10. – P. 1944–1951.
169. Khampakool A., Soisungwan S., Park S.H. Potential application of infrared assisted freeze drying (IRAFD) for banana snacks: Drying kinetics, energy consumption, and texture // *LWT*. – 2019. – Vol. 99. – P. 355–363.
170. Krishnamurthy K. et al. Infrared Heating in Food Processing: An Overview // *Comp Rev Food Sci Food Safety*. – 2008. – Vol. 7. – № 1. – P. 2–13.
171. Li A. et al. Medium and short-wave infrared drying: Principles, applications, and future trends // *Drying Technology*. – 2023. – Vol. 41. – № 10. – P. 1–14.
172. Xu H. et al. Effect of Power Ultrasound Pretreatment on Edamame Prior to Freeze Drying // *Drying Technology*. – 2009. – Vol. 27. – № 2. – P. 186–193.
173. Brines C. et al. Influence of the Ultrasonic Power Applied on Freeze Drying Kinetics // *Physics Procedia*. – 2015. – Vol. 70. – P. 850–853.
174. Schössler K., Jäger H., Knorr D. Novel contact ultrasound system for the

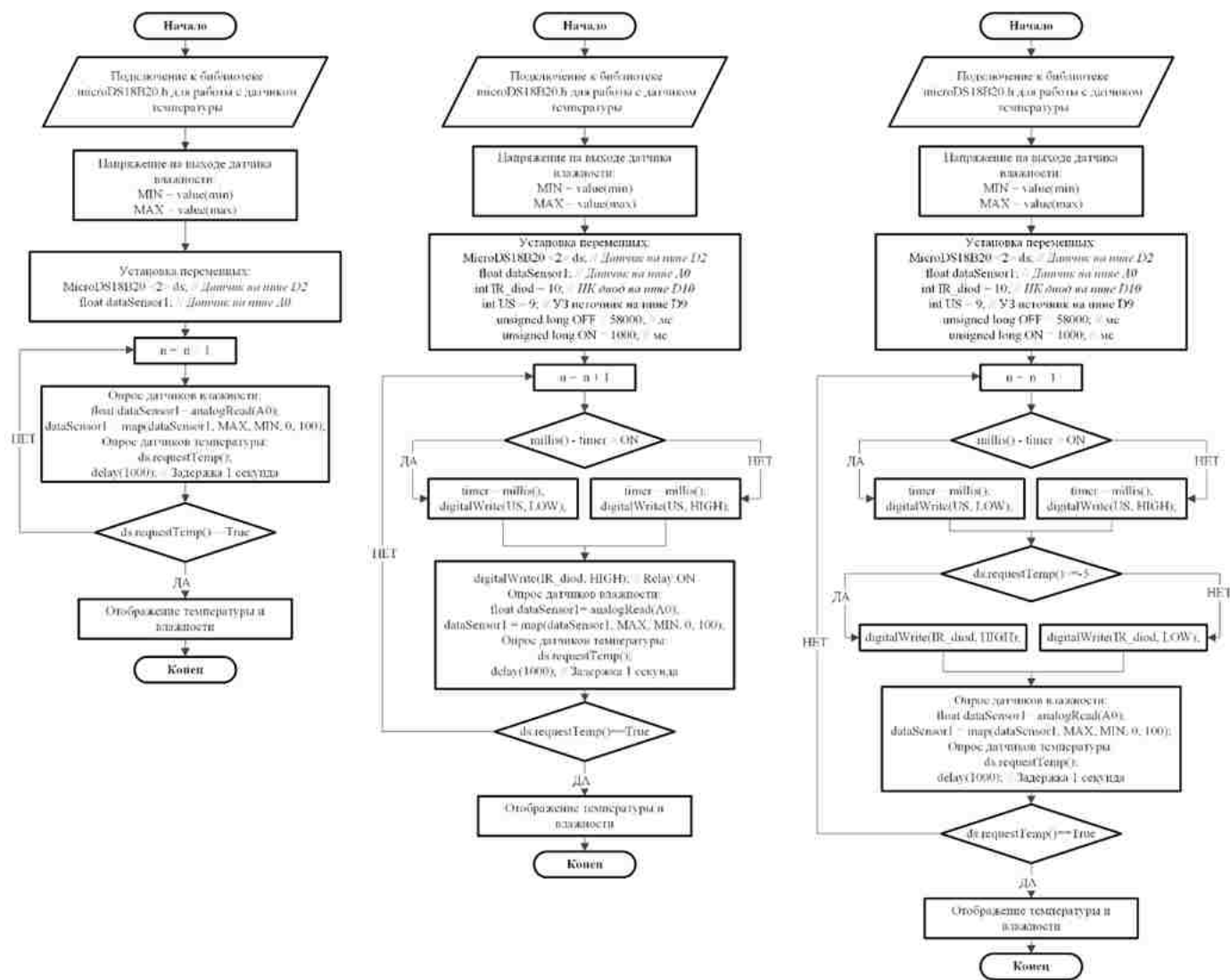
- accelerated freeze-drying of vegetables // *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. – 2012. – Vol. 16. – P. 113–120.
175. Гордеев Л.С., [и др.]. Математическое моделирование химико-технологических систем периодического действия: методические указания. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 1999. – 68 с.
176. Ахназарова С.Л., Гордеев Л.С., Глебов М.Б. Моделирование и оптимизация химико-технологических процессов с неполной информацией о механизме: учебное пособие. - М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2010. – 100 с.
177. Mokhova E., Gordienko M., Menshutina N. Mathematical model of freeze drying taking into account uneven heat and mass transfer over the volume of the working chamber // *Drying Technology*. – 2022. – Vol. 40. – № 12. – P. 2470–2493.
178. Nakagawa K. et al. Modeling of freezing step during freeze-drying of drugs in vials // *AIChE J.* – 2007. – Vol. 53. – № 5. – P. 1362–1372.
179. Arsiccio A., Pisano R. Application of the Quality by Design Approach to the Freezing Step of Freeze-Drying: Building the Design Space // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 107. – № 6. – P. 1586–1596.
180. Capozzi L.C., Pisano R. Looking inside the ‘black box’: Freezing engineering to ensure the quality of freeze-dried biopharmaceuticals // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2018. – Vol. 129. – P. 58–65.
181. Borgognoni C.F., Bevilacqua J.D.S., Pitombo R.N.D.M. Freeze-drying microscopy in mathematical modeling of a biomaterial freeze-drying // *Braz. J. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 48. – № 2. – P. 203–209.
182. Luo C. et al. Quantitative investigation on the effects of ice crystal size on freeze-drying: The primary drying step // *Drying Technology*. – 2022. – Vol. 40. – № 2. – P. 446–458.
183. Vilas C. et al. Model-Based Real Time Operation of the Freeze-Drying Process // *Processes*. – 2020. – Vol. 8. – № 3. – P. 325.
184. Barresi A.A., Rasetto V., Marchisio D.L. Use of computational fluid dynamics for improving freeze-dryers design and process understanding. Part 1: Modelling the lyophilisation chamber // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.

- 2018. – Vol. 129. – P. 30–44.
185. Zhu T. et al. Predictive models of lyophilization process for development, scale-up/tech transfer and manufacturing // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2018. – Vol. 128. – P. 363–378.
186. Нигматулин Р.И. Динамика многофазных сред. Часть 1. - М.: Наука, 1987. – 640 с.
187. Седов Л.И. Механика сплошной среды. Том 1. - М.: Наука, 1970. – 492 с.
188. Мохова Е.К., Гордиенко М.Г. Разработка биополимерных материалов для решения задач биотехнологии и тканевой инженерии // *Innovations in life sciences: сборник материалов V Международного симпозиума*. - Белгород: НИУ БелГУ Издательский дом БелГУ, 2023. – С. 26.
189. Gordienko M.G., Voynovskiy A.A., Menshutina N.V. Design of a Kinetic Model for Degradation of Substances During Spray Drying Using Yeast Biosuspension, Oil-in-Water Emulsion, and Alumosilicate Suspension // *Drying Technology*. – 2015. – Vol. 33. – № 1. – P. 24–36.
190. Мохова Е.К., Гордиенко М.Г. Математическая модель вакуумной сублимационной сушки с неравномерным распределением паров по объемам лабораторного и промышленного лиофилизаторов // *Информатика: проблемы, методы, технологии: сборник материалов XXII международной научно-методической конференции / под редакцией Д. Н. Борисова*. – Воронеж: ООО Вэлборн, 2022. – С. 43.
191. Мохова Е.К., Гордиенко М.Г. Математическая модель вакуумной сублимационной сушки с неравномерным распределением паров по объему камеры // *Программные продукты и системы*. – 2021. – Т. 34. – № 3. – С. 10.
192. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency [Электронный ресурс] // London, United Kingdom. 2010. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline> (дата обращения: 01.10.2023).
193. Мохова Е.К., Гордиенко М.Г. Двумерное математическое моделирование кинетики вакуумной сублимационной сушки материалов различной структуры

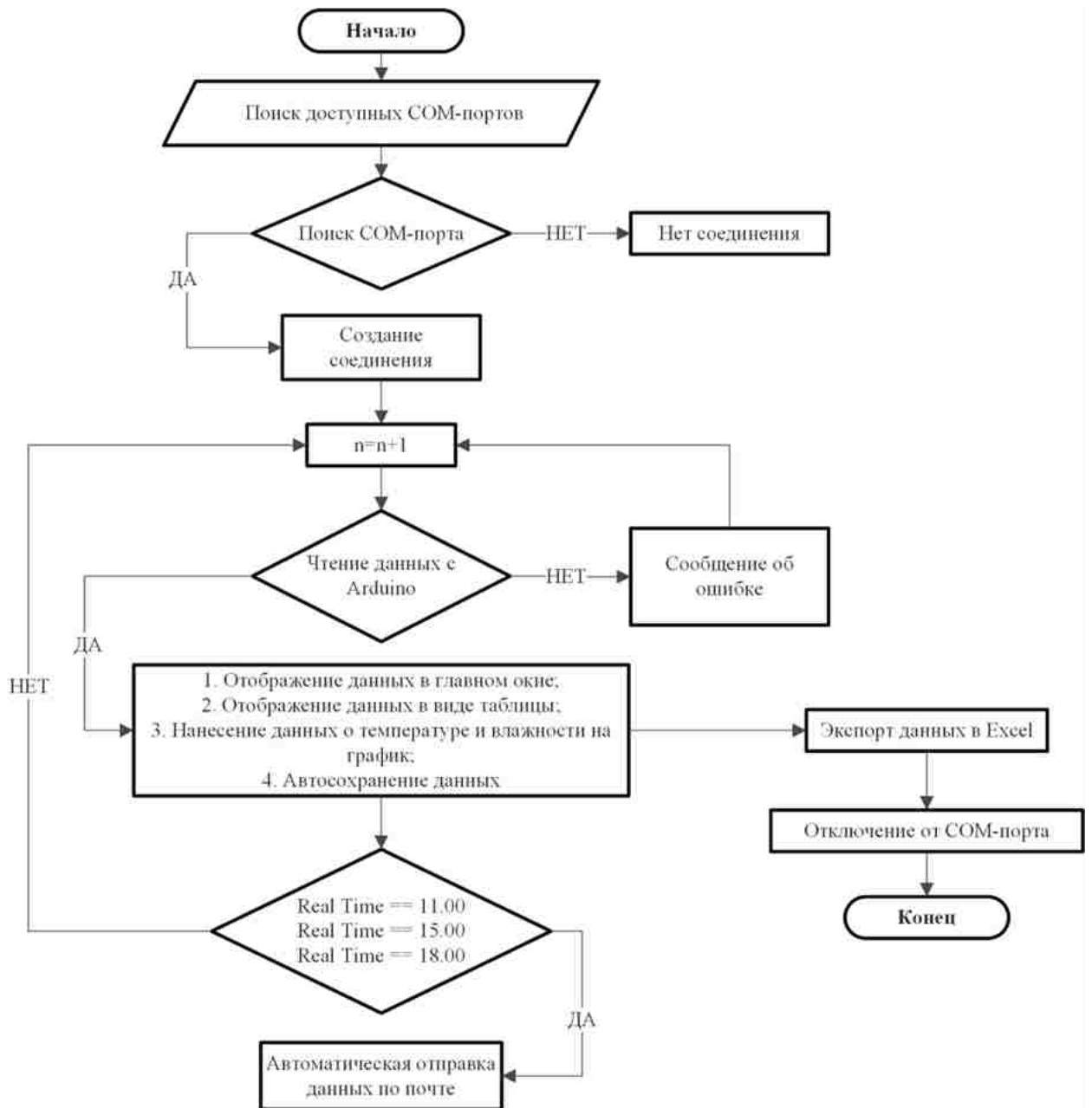
// Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием IV Байкальский материаловедческий форум (1–7 июля 2022 г., Улан-Удэ – оз. Байкал). – БМФ. – Издательство Бурятского научного центра СО РАН Улан-Удэ: 2022. – С. 603–605.

194. Мохова Е.К., Пальчикова В.В., Гордиенко М.Г. Математическое моделирование тепло- и массообмена в процессе вакуумной сублимационной сушки // Успехи в химии и химической технологии. – 2020. – Т. 34. – № 6. – С. 130–133.

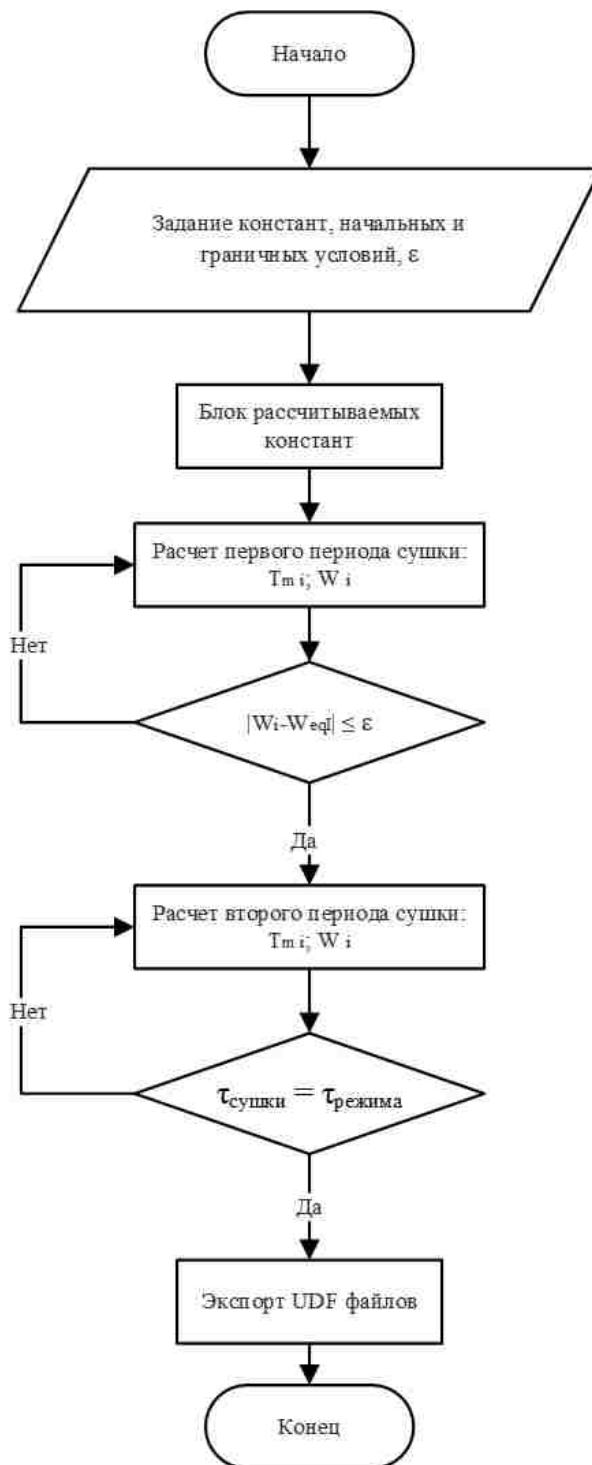
Приложение 1. Алгоритмы работы микроконтроллера



Приложение 2. Алгоритм работы программного модуля



Приложение 3. Блок-схема алгоритма расчета кинетики сушки



Приложение 4. Патент на полезную модель

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ
№ 218559

**УСТРОЙСТВО ДЛЯ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ПРОЦЕССА
ВАКУУМНОЙ СУБЛИМАЦИОННОЙ СУШКИ С
ОДНОВРЕМЕННЫМ РЕГУЛИРОВАНИЕМ
ИНФРАКРАСНОГО НАГРЕВА И СМЕННОГО
ИСТОЧНИКА УЛЬТРАЗВУКА В ОБЪЕМЕ РАБОЧЕЙ
КАМЕРЫ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева" (РХТУ им. Д. И. Менделеева) (RU)*

Авторы: *Мохова Елизавета Константиновна (RU), Гордиенко Мария Геннадьевна (RU), Меньшутина Наталья Васильевна (RU)*

Заявка № **2023109945**
Приоритет полезной модели **19 апреля 2023 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации **31 мая 2023 г.**
Срок действия исключительного права
на полезную модель истекает **19 апреля 2033 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*



Ю.С. Зубов

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 429b6a0fe38c3164ca196f83b73b4aa7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 18.08.2023 по 02.08.2024

Приложение 5. Свидетельства о регистрации полезных программ для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации программы для ЭВМ
№ 2020665375

**Программа для расчета кинетики вакуумной
сублимационной сушки материалов**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Российский
химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»
(РХТУ им. Д. И. Менделеева) (RU)*

Авторы: *Мохова Елизавета Константиновна (RU), Пальчикова
Вера Викторовна (RU), Гордиенко Мария Геннадьевна (RU),
Меньшутина Наталья Васильевна (RU)*

Заявка № **2020664530**
Дата поступления **13 ноября 2020 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ **26 ноября 2020 г.**



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Изиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2021617441

**Модуль расчета кинетики вакуумной сублимационной
сушки неоднородных материалов**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет имени
Д.И. Менделеева» (РХТУ им. Д.И. Менделеева) (RU)*

Авторы: *Мохова Елизавета Константиновна (RU), Гордиенко
Мария Геннадьевна (RU), Меньшиутина Наталья Васильевна
(RU)*

Заявка № 2021616581

Дата поступления 23 апреля 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 14 мая 2021 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Иалиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2021618257

**Программный комплекс для расчета кинетики
вакуумной сублимационной сушки гомогенных и
гетерогенных материалов**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет имени
Д.И. Менделеева» (РХТУ им. Д.И. Менделеева) (RU)*

Авторы: *Мохова Елизавета Константиновна (RU), Гордиенко
Мария Геннадьевна (RU), Меньшутина Наталья Васильевна
(RU)*

Заявка № 2021617509

Дата поступления 14 мая 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 25 мая 2021 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022685589

**Система поиска и анализа растворимости активных
фармацевтических ингредиентов в различных жировых
основах**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет имени
Д. И. Менделеева» (РХТУ им. Д. И. Менделеева) (RU)*

Авторы: *Мохова Елизавета Константиновна (RU), Гордиенко
Мария Геннадьевна (RU), Меньшутина Наталья Васильевна
(RU)*

Заявка № 2022684739

Дата поступления 12 декабря 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 26 декабря 2022 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 69b80077614c3d10a94edbd24145d5c7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 20.05.2022 по 25.05.2023

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2023663054

Программный модуль для экспериментальных исследований кинетики вакуумной сублимационной сушки

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева" (РХТУ им. Д.И. Менделеева) (RU)*

Авторы: *Мохова Елизавета Константиновна (RU), Гордиенко Мария Геннадьевна (RU), Меньшутина Наталья Васильевна (RU)*

Заявка № 2023661885

Дата поступления 06 июня 2023 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 19 июня 2023 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов