

Математическое моделирование вакуумной сублимационной сушки для трансфера технологий с лабораторного уровня на промышленный

Елизавета К. Мохова	¹	lizi5263@yandex.ru	 0000-0002-9995-6752
Мария Г. Гордиенко	¹	gordienko@muctr.ru	 0000-0002-8485-9861
Наталья В. Меньшутина	¹	chemcom@muctr.ru	 0000-0001-7806-1426
Ольга В. Карманова	²	kaf-tospp@vsuet.ru	 0000-0003-2226-6582

¹ Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, г. Москва, 125047, Россия

² Воронежский государственный университет инженерных технологий, пр-т Революции, 19, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Рассматривается задача математического описания вакуумной сублимационной сушки дисперсных и биологически активных материалов, применяемых при создании готовых лекарственных форм и композиционных полимерных систем. Целью работы являлось разработать модель, обеспечивающую перенос технологии лиофильной сушки с лабораторного уровня на промышленный при сохранении однородности и качества продукции. В качестве методического подхода использовано объединение одномерной модели кинетики сушки и вычислительной гидродинамики, позволяющей рассчитывать распределение водяных паров в объеме рабочей камеры лиофилизатора. Модель учитывает первый и второй периоды сушки, послонное перемещение фронта сублимации, тепломассоперенос в замороженной и высушенной областях, а также диффузионные ограничения на этапе досушки. Экспериментальные исследования выполнены на пилотной установке Labconco при минимальном давлении 5–10 Па и температуре конденсатора 188 К с использованием модельного пептидного раствора. Показано, что рассчитанные температурные кривые сопоставимы с экспериментальными данными: фактор различия составил 1.76, фактор подобия 54.77, что подтверждает адекватность предложенной модели. CFD-расчеты выявили неравномерное распределение водяных паров в объеме камеры и рост их концентрации в зоне конденсатора по мере протекания сублимации. Установлено, что совместное использование моделей кинетики и газодинамики позволяет обоснованно подбирать режимы сушки, снижать продолжительность процесса и минимизировать риск брака. Разработанный подход рекомендуется для трансфера вакуумной сублимационной сушки на промышленное оборудование различного объема.

Ключевые слова: интенсификация, кинетика сушки, математическое моделирование, дисперсные полимерные материалы, готовые лекарственные формы.

Mathematical modeling of vacuum freeze-drying for technology transfer from laboratory to industrial scale

Elizaveta K. Mokhova	¹	lizi5263@yandex.ru	 0000-0002-9995-6752
Maria G. Gordienko	¹	gordienko@muctr.ru	 0000-0002-8485-9861
Natalia V. Menshutina	¹	chemcom@muctr.ru	 0000-0001-7806-1426
Olga V. Karmanova	²	kaf-tospp@vsuet.ru	 0000-0003-2226-6582

¹ D. I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya square, No. 9, B.33, Moscow, 125047, Russia

² Voronezh State University of Engineering Technologies, Revolution Av., 19 Voronezh, 394036, Russia

Abstract. The paper focuses on mathematical description of vacuum freeze-drying applied to dispersed and biologically active materials used in the production of finished dosage forms and composite polymer systems. The aim of the study was to develop a modeling approach supporting technology transfer of freeze-drying from laboratory to industrial scale while maintaining product uniformity and quality. The proposed method combines a one-dimensional drying kinetics model with computational fluid dynamics for simulation of water vapor distribution inside the lyophilizer chamber. The model describes the first and second drying periods, layer-by-layer movement of the sublimation front, coupled heat and mass transfer in frozen and dried regions, and diffusion-controlled moisture removal during secondary drying. Experimental investigations were carried out on a Labconco pilot freeze-dryer operated at 5–10 Pa with a condenser temperature of 188 K using a model peptide solution. Calculated temperature profiles showed good agreement with experimental data: the difference factor equaled 1.76 and the similarity factor reached 54.77, confirming model adequacy. Computational fluid dynamics simulations demonstrated nonuniform water vapor distribution within the chamber and increasing vapor concentration near the condenser during sublimation. The results indicate that integration of drying kinetics modeling with gas-dynamic simulations enables rational selection of operating regimes, reduction of drying time, and decrease in batch rejection risk. The developed approach is recommended for efficient scale-up and industrial implementation of vacuum freeze-drying technologies.

Keywords: intensification, drying kinetics, mathematical modeling, dispersed polymeric materials, finished dosage forms.

Для цитирования

Мохова Е.К., Гордиенко М.Г., Меньшутина Н.В., Карманова О.В. Математическое моделирование вакуумной сублимационной сушки для трансфера технологий с лабораторного уровня на промышленный // Вестник ВГУИТ. 2025. Т. 87. № 3. С. 224–233. doi:10.20914/2310-1202-2025-3-224-233

For citation

Mokhova E.K., Gordienko M.G., Menshutina N.V., Karmanova O.V. Mathematical modeling of vacuum freeze-drying for technology transfer from laboratory to industrial scale. Vestnik VGUIT [Proceedings of VSUET]. 2025. vol. 87. no. 3. pp. 224–233. (in Russian). doi:10.20914/2310-1202-2025-3-224-233

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

В соответствии с прогнозом о научно-технологическом развитии России до 2030 года, разработка технологий получения готовых лекарственных форм (ГЛФ), а также новых композиционных и дисперсных полимерных материалов является актуальным и приоритетным направлением развития фармацевтики, медицины и смежных сфер науки. К такого рода материалам можно отнести лиофилизаты, представляющие твердую лекарственную форму в виде пористой матрицы с добавлением одного или нескольких действующих веществ [1–7]. Конечной стадией получения готовых лиофилизатов является вакуумная сублимационная сушка, которая часто используется в фармацевтической промышленности для удаления влаги из объема материала с сохранением его исходной формы, без потери структурной целостности и биологической активности препаратов [8]. 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 [9]. 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 [10,11]. Помимо сокращения временных затрат на реализацию процесса, необходимо также гарантировать одинаковую глубину обезвоживания высушиваемых объектов для обеспечения однородности получаемой партии. Партии, не отвечающие установленным фармакопейным требованиям, бракуются. По данным [12] брак в фармацевтической технологии при производстве ГЛФ может составлять до 30 % от общего объема партии, что существенно сказывается на стоимости производства лекарственных препаратов. Поэтому подбор оптимальных режимов сушки в фармацевтической технологии особенно важен.

В области исследования и интенсификации процессов сушки широко применяются методы математического моделирования [13,14]. 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 не только рассчитать и подобрать режим сушки, но и существенно сократить материальные, энергетические и временные затраты на эксперимент [15,16]. А использование методов вычислительной гидродинамики позволяет рассчитать распределение водяных паров в объеме рабочей камеры лиофилизатора, что особенно важно для оценки влияния параметров процесса на однородность партии.

В данной работе проводилось математическое моделирование процесса вакуумной сублимационной сушки с учетом неравномерного распределения водяных паров по объему рабочей камеры лиофилизатора. В качестве объекта исследования было выбрано модельное вещество (пептид).

Материалы и методы

В работе были использованы следующие материалы: модельное вещество (пептид), сахараза, L-гистидин, L-гистидина гидрохлорида моногидрат, хлористоводородная кислота 1 М до pH 6.5, полисорбат-80.

Приготовленный раствор на основе модельного и вспомогательных веществ разливали на металлический поддон. Толщина слоя заливки составила 1.5 см. Для проведения процесса вакуумной сублимационной сушки использовалась пилотная установка Labconco (США), поддерживающая возможность заморозки образцов внутри рабочей камеры (рисунок 1).

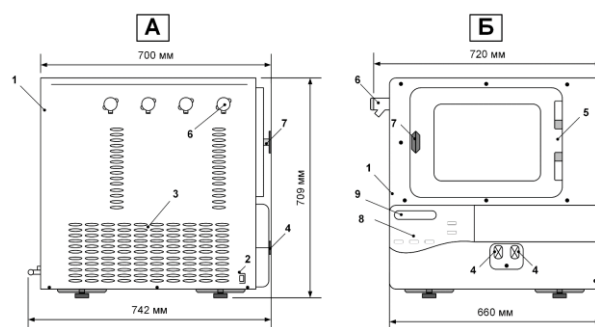


Рисунок 1. а) Схема установки Labconco, вид сбоку: 1 – корпус установки, 2 – кнопка питания, 3 – область конденсатора водяных паров, 4 – вакуумный клапан; б) вид спереди: 5 – дверца рабочей камеры, 6 – вентиляционное отверстие, 7 – ручка дверцы, 8 – панель управления, 9 – дисплей

Figure 1. a) Labconco setup diagram, side view: 1 – setup body, 2 – power button, 3 – water vapor condenser area, 4 – vacuum valve; b) front view: 5 – working chamber door, 6 – ventilation opening, 7 – door handle, 8 – control panel, 9 – display

Экспериментальная работа была проведена в подразделении консультационно-диагностического центра МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.

Важными технологическими характеристиками пилотной установки Labconco 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.

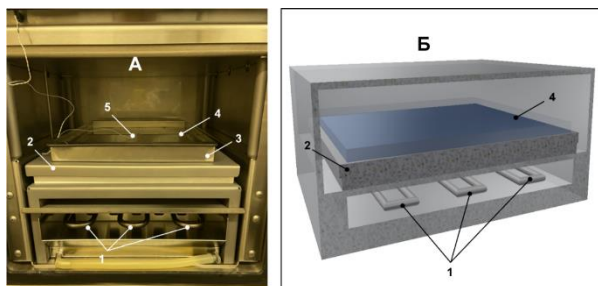


Рисунок 2. а) Внутреннее устройство рабочей камеры установки Labconco: 1 – змеевик конденсатора водяных паров, 2 – нагревательная полка, 3 – поддон, 4 – образец, 5 – датчик температуры; б) 3D-геометрия установки в разрезе

Figure 2.a) Internal structure of the working chamber of the Labconco setup: 1 – water vapor condenser coil, 2 – heating shelf, 3 – tray, 4 – sample, 5 – temperature sensor; б) 3D sectional geometry of the setup

Технологические и геометрические параметры данного оборудования использовались для построения математической модели процесса сушки и прогнозирования распределения водяных паров в объеме рабочей камеры.

На рисунке 2 представлены внутреннее устройство рабочей камеры установки Labconco и 3D-геометрия установки в разрезе, использующаяся при последующем моделировании потока водяных паров в рабочей камере.

При проведении экспериментальной работы на пилотной установке Labconco сначала предварительно охлаждали область конденсатора (1) и нагревательную полку (2). Затем заранее приготовленный раствор объемом 1 л равномерно распределяли по поддону (3). Поддон (3) вместе с образцом (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: температура – 233 К; время выдерживания после достижения заданной температуры – 360 мин, без вакуумирования.

После завершения этапа предварительной заморозки установка в автоматическом режиме переходила к этапу сушки. В таблице 1 приведены температурно-временные параметры процесса сушки с вакуумированием.

Таблица 1.
Температурно-временные параметры сушки на пилотной установке Labconco

Table 1.

Temperature and time parameters of drying on the Labconco pilot plant

Т _{полки} , К	263.15	268.15	273.15	283.15	298.15
Скорость нагрева полки, К/мин Shelf heating speed, K/min	0.25	0.25	0.05	0.05	0.15
Время выдерживания, мин Holding time, min	300	300	480	480	780

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 3 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 3 б).

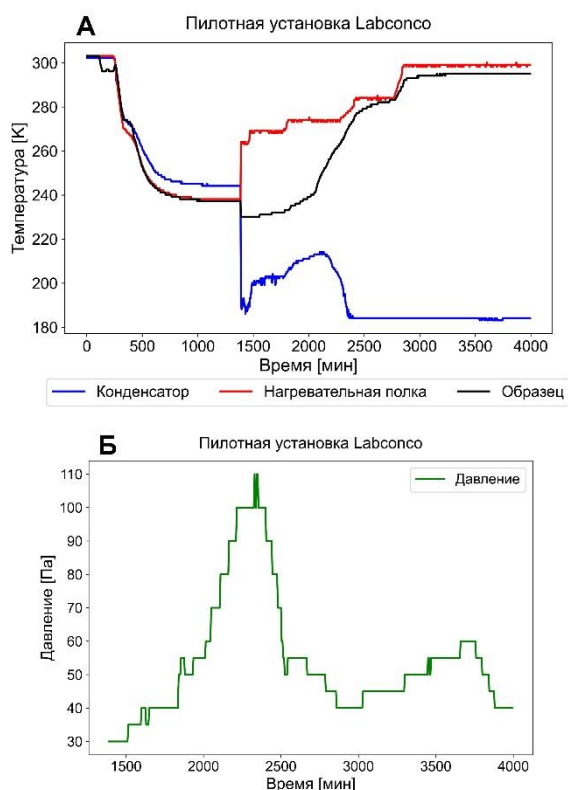


Рисунок 3. а) Экспериментальные данные о ходе процесса сублимационной сушки образца альгината натрия: изменение температуры; б) изменение давления
Figure 3. a) Experimental data on the progress of the sublimation drying process of a sodium alginate sample: change in temperature; b) change in pressure

Полученные данные изменения температуры образца использовались для последующей оценки адекватности математической модели кинетики сушки.

Математическое моделирование вакуумной сублимационной сушки

Математическая модель кинетики сушки 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 [17].

В математической модели делается допущение об однородности теплофизических параметров замороженного и высушенного слоев материала по объему в каждый момент времени. Значения плотности, удельной теплоемкости и теплопроводности рассматривались как постоянные по всей толщине слоя [18].

В ходе расчета весь материал делился по высоте на 50 слоев, в каждом из которых рассчитывалось изменение влагосодержания и температуры материала во времени [19]. 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».

В данной работе кинетическая модель для высушиваемого материала – код Python, объединялись с CFD-моделью распределения водяных паров по объему пилотного лиофилизатора. Для этого значения изменения температуры и влагосодержания материала, полученные по кинетической модели, записывались в UDF-файлы: `temperature_flow` и `mass_flow_rate`. UDF-файлы прикреплялись к соответствующим областям 3D-геометрии сублимационной камеры, в качестве граничных условий в среде моделирования Ansys Fluent 17.0 (рисунок 4).

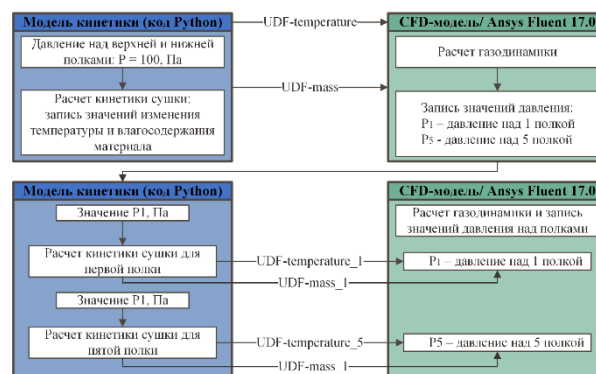


Рисунок 4. Алгоритм объединения двух моделей
Figure 4. Algorithm for combining two models

Такой подход позволил получить модель с учетом неравномерного распределения водяных паров по объему вакуумной камеры.

При составлении математического описания первого периода сушки для условно гомогенного материала, был принят ряд следующих допущений:

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:

$$\frac{\partial T_I}{\partial \tau} = a_I \frac{\partial^2 T_I}{\partial x^2} + \frac{Q_I}{\rho_I c_{pl}} \quad (1)$$

$$0 \leq x \leq X(\tau), \tau > 0 \quad (2)$$

где T – температура, К; τ – время, с; a_I – теплопроводность, м²/с; x – декартова координата, м; Q_I – объемная мощность источников теплоты, Вт/м³; ρ_I – плотность, кг/м³; c_{pl} – удельная теплоемкость, Дж/(кг·К).

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

$$\frac{\partial T_{II}}{\partial \tau} = a_{II} \frac{\partial^2 T_{II}}{\partial x^2} - \frac{c_{p_{нар}}}{\rho_{II} c_{pII}} \frac{\partial(N_{нар} T_{II})}{\partial x} + \frac{Q_{II}}{\rho_{II} c_{pII}} \quad (3)$$

$$X(\tau) \leq x \leq L, \tau > 0 \quad (4)$$

где ρ_{II} – насыпная плотность сухого материала, кг/м³; $N_{нар}$ – поток водяного пара во II области, кг/(м²·с).

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

$$\lambda_I \frac{\partial T_I}{\partial x} = (W_n - W_{кр}) \rho_{II} \Delta H_c \frac{\partial X_I}{\partial \tau} \quad (5)$$

$$x = X_I, \tau > 0 \quad (6)$$

$$\lambda_{II} \frac{\partial T_{II}}{\partial x} = -(W_n - W_{кр}) \rho_{II} \Delta H_c \frac{\partial X_{II}}{\partial \tau} \quad (7)$$

$$x = X_{II}, \tau > 0 \quad (8)$$

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

$$\frac{dX_I}{d\tau} = \frac{\lambda_I}{X_I \rho_{II}} \frac{(T_{фс} - T_{низ})}{\Delta H_c (W_n - W_{кр})} \quad (9)$$

$$\frac{dW_I}{d\tau} = \frac{\lambda_I (T_{фс} - T_{низ})}{L \cdot \Delta H_c X_I \rho_{II}} \quad (10)$$

где λ – теплопроводность материала, Вт/(м·К); W_n – начальное влагосодержание, кг влажного/кг сухого материала; $W_{кр}$ – критическое влагосодержание, кг влажного/кг сухого материала; ΔH_c – энтальпия сублимации, Дж/кг; $T_{фс}$ – температура фронта сублимации, К; $T_{низ}$ – нагревательной полки, К.

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

$$\frac{dX_I^*}{d\tau^*} = \frac{\lambda_I}{a_I X_I^* \rho_{II}} \frac{(T_{фс} - T_{низ})}{\Delta H_c (W_n - W_{кр})} \quad (11)$$

$$\frac{dW_I^*}{d\tau^*} = \frac{\lambda_I}{a_I X_I^* \rho_{II}} \frac{(T_{фс} - T_{низ})}{\Delta H_c (W_n - W_{кр})} \quad (12)$$

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

$$\frac{dX_{II}}{d\tau} = \frac{\lambda_{II}}{(L - X_{II}) \rho_{II}} \frac{(T_{фс} - T_{нов})}{\Delta H_c (W_n - W_{кр})} \quad (13)$$

$$\frac{dW_{II}}{d\tau} = \frac{\lambda_{II} (T_{фс} - T_{нов})}{L \cdot \rho_{II} \Delta H_c (L - X_{II})} \quad (14)$$

где $T_{нов}$ – температура поверхности материала, К.

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

$$\frac{dX_{II}^*}{d\tau^*} = \frac{\lambda_{II}}{a_{II} (1 - X_{II}^*) \rho_{II}} \frac{(T_{фс} - T_{нов})}{\Delta H_c (W_n - W_{кр})} \quad (15)$$

$$\frac{dW_{II}^*}{d\tau^*} = \frac{\lambda_{II}}{a_{II} (1 - X_{II}^*) \rho_{II}} \frac{(T_{фс} - T_{нов})}{\Delta H_c (W_n - W_{кр})} \quad (16)$$

Приращение координаты фронта сублимации ΔX и влагосодержания ΔW в безразмерном виде рассчитывалось по уравнениям для замороженной и высушенной областей соответственно:

$$\Delta X_I^{*n+1} = \Delta W_I^{*n+1} = q_I^{*n+1} \cdot Ste_I \cdot \Delta \tau^* \quad (17)$$

$$\Delta X_{II}^{*n+1} = \Delta W_{II}^{*n+1} = q_{II}^{*n+1} \cdot Ste_{II} \cdot \Delta \tau^* \quad (18)$$

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

$$Ste_I = \frac{\lambda_I}{a_I \rho_{II}} \frac{(T_{низ} - T_{фс})}{\Delta H_c (W_n - W_{кр})} \quad (19)$$

$$Ste_{II} = \frac{\lambda_{II}}{a_{II} \rho_{II}} \frac{(T_{нов} - T_{фс})}{\Delta H_c (W_n - W_{кр})} \quad (20)$$

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

$$X^{*n+1} = X^{*n} + \Delta X_I^{*n+1} + \Delta X_{II}^{*n+1} \quad (21)$$

$$W^{*n+1} = W^{*n} + \Delta W_I^{*n+1} + \Delta W_{II}^{*n+1} \quad (22)$$

Перевод влагосодержания в размерный вид осуществлялся по формуле:

$$W = W^* (W_n - W_{кр}) + W_{кр} \quad (23)$$

где W – текущее влагосодержание, кг влажного/кг сухого материала.

Начальное условие для замороженной и высушенной областей материала приведено ниже:

$$T_I = T_{II}, 0 \leq x \leq L, \tau = 0 \quad (24)$$

$$W = W_n, 0 \leq x \leq L, \tau = 0 \quad (25)$$

Граничные условия для нижней (I) и верхней (II) частей материала представлены ниже:

$$T_{низ} = T_I, x = 0, \tau > 0 \quad (26)$$

$$T_{II} =, x = L, \tau > 0 \quad (27)$$

$$x = X(\tau), \tau > 0 \quad (28)$$

В момент времени, когда текущее влажностное содержание материала (W) становится равным критическому влажностному содержанию ($W_{кр}$) начинается второй период сушки. При составлении математического описания второго периода сушки были сделаны следующие допущения:

1. содержание влаги в материале в момент начала второго периода сушки равно критическому влажностному содержанию 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:

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

$$\frac{\partial W}{\partial \tau} = K(W_{эв} - W) \quad (29)$$

где $W_{эв}$ – эквивалентное влажностное содержание, кг влажного/кг сухого материала.

Для расчета кинетического коэффициента K использовалось уравнение:

$$K = \frac{60D_{эфф}}{d_{пор}^2} \quad (30)$$

где $D_{эфф}$ – коэффициент эффективной диффузии, м²/с; $d_{пор}$ – диаметр пор, м.

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

$$D_{эфф} = D_{пов} + D_K \frac{\varepsilon_{пор} M_v}{\rho} \frac{\partial y_{пар}^*}{\partial W} \quad (31)$$

$$D_K = 1.0638 r_{пор} \sqrt{\frac{RT}{M_v}} \quad (32)$$

$$D_{пов} = D_{пов0} \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (33)$$

где $\varepsilon_{пор}$ – пористость; M_v – молекулярная масса воды, г/моль; $r_{пор}$ – радиус пор, м; E_a – энергия активации, Дж/моль; R – универсальная газовая постоянная, Дж/(моль·К).

Производная $\partial y_{пар}^* / \partial W$ в уравнении (31) рассчитывалась аналитически:

$$\frac{\partial y_{пар}^*}{\partial W} = \frac{W_0 \exp\left(\frac{a}{T}\right)}{b \exp\left(\frac{c}{T}\right) P \left[W - W_0 \exp\left(\frac{a}{T}\right) \right]^2} \quad (34)$$

где $y_{пар}$ – равновесная мольная доля водяного пара, моль / моль; a – константа, К; b – константа, Па⁻¹; c – константа, К; P – давление, Па.

Для расчета теплового баланса в высушенном слое использовалось следующее уравнение:

$$-\lambda \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + (1 - \varepsilon_{пор}) \rho_{с.м} c_m \frac{\partial T}{\partial \tau} + \sum_{i=1}^s \Delta h_{адс} \frac{\rho_{сж}}{M_v} \frac{\partial W}{\partial \tau} = 0 \quad (35)$$

где $\Delta h_{адс}$ – теплота адсорбции, Дж/моль.

Начальные условия для решения уравнений второго периода сушки:

$$W = W_{кр}, \tau = 0 \quad (36)$$

$$T = T(x, 0), \tau = 0 \quad (37)$$

Граничные условия для решения уравнений второго периода сушки:

$$T = T_{низ}, x = 0, \tau > 0 \quad (38)$$

$$\frac{\partial T}{\partial x} = 0, x = L, \tau > 0 \quad (39)$$

Для реализации расчетов кинетики сушки вышеописанная математическая модель была оформлена в программный код на языке программирования Python.

Для оценки сопоставимости кинетических кривых сушки использовались факторы различия и подобия. Фактор различия (f_1) показывает процент ошибки между двумя кривыми сушки, полученными при разных режимах, по всем временным точкам. Фактор различия рассчитывается по уравнению (40):

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^k |T_{эксп_i} - T_{расчет_i}|}{\sum_{i=1}^k T_{эксп_i}} 100 \% \quad (40)$$

где $T_{эксп_i}$ – экспериментальная средняя температура в момент времени τ , К; $T_{расчет_i}$ – расчетная средняя температура материала в момент времени τ , 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 (41):

$$f_2 = 50 \log \left(100 / \sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^k |T_{эксп_i} - T_{расчет_i}|^2}{k}} \right) \quad (41)$$

где k – количество временных точек.

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.

На основании полученных данных кинетики сублимационной сушки с помощью метода вычислительной гидродинамики (CFD) и пакета программ Ansys Fluent 17.0 были произведены расчеты распределения водяных паров в объеме рабочей камеры пилотной установки Labconco.

Результаты и обсуждение

Анализ графиков температуры (рисунок 3 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. 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 3 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 2). 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 3 а) и давление в рабочей камере (рисунок 3 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.

Результаты оценки адекватности математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки приведены на рисунке 5.

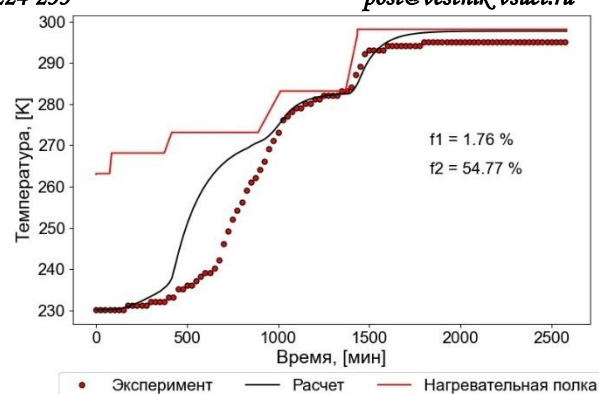


Рисунок 5. Оценка адекватности математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки образца

Figure 5. Evaluation of the adequacy of the mathematical model of the kinetics of vacuum sublimation drying of a sample

Рассчитанные значения факторов различия $f_1 = 1.76$, и подобию $f_2 = 54.77$, позволили оценить адекватность математической модели кинетики вакуумной сублимационной сушки. Ни один из факторов не выходит за диапазон значений, при которых кинетические кривые значительно различаются. Следовательно, температурные кривые являются сопоставимыми, а математическая модель адекватно описывает экспериментальные данные.

На рисунке 6 приведено распределение доли водяного пара в объеме рабочей камеры (вид сбоку) в интервале времени от 33 до 333 минут.

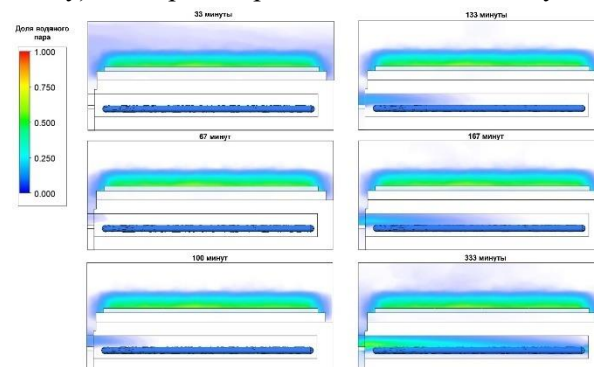


Рисунок 6. Распределение доли водяного пара в объеме рабочей камеры пилотной установки Labconco (вид сбоку)

Figure 6. Distribution of the proportion of water vapor in the volume of the working chamber of the Labconco pilot plant (side view)

В момент времени 33 минуты водяной пар в основном сосредоточен в верхней части рабочей камеры (область материала). Под действием разности парциальных давлений, водяной пар постепенно движется в область конденсатора водяных паров. К моменту времени, равному 333 минуты, доля водяного пара в области конденсатора значительно увеличивается.

Полученные данные согласуются с экспериментальными – Рис. 3 А, где в момент времени 1723 минуты (333 минуты от начала процесса сублимационной сушки) видно, что нагрузка на конденсатор повышается, а его температура возрастает.

Заключение

Разработанный подход математического моделирования, основанный на объединении модели кинетики сушки (код – язык программирования Python) и CFD-моделирования газодинамики (программный пакет Ansys Fluent 17.0) для материалов, представляющих интерес для фармацевтической промышленности, является эффективным в области исследования и подбора режимов вакуумной сублимационной сушки в аппаратах различного объема.

Стоит отметить, что разработанная математическая модель позволяет подбирать технологические режимы ведения процесса для различных типов материалов, что существенно сокращает материальные и энергетические затраты, а также время на эксперимент.

Совместное использование математической модели кинетики сушки и CFD-моделирования газодинамики показало, что рассчитываемые данные согласуются с экспериментальными, поэтому данный подход может быть предложен при осуществлении трансфера технологии с лабораторного уровня на промышленный.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания (проект FSSM-2025–0003).

Литература

- 1 Maia F.R., Rui L.C., Reis R.L., et al. Natural origin materials for bone tissue engineering // *Principles of Regenerative Medicine*. 2019. P. 535–558. doi: 10.1016/b978-0-12-809880-6.00032-1.
- 2 Nie W., Dai X., Copus J.S., et al. Rapid mineralization of graphene-based 3D porous scaffolds by semi-dry electrodeposition for photothermal treatment of tumor-induced bone defects // *Acta Biomaterialia*. 2022. V. 153. P. 573–584. doi: 10.1016/j.actbio.2022.09.019.
- 3 Chopra H., Kumar S., Singh I. Biopolymer-based scaffolds for tissue engineering applications // *Current Drug Targets*. 2021. V. 22. № 3. P. 282–295. doi: 10.2174/1389450121999201102140408.
- 4 Beltran-Vargas N.E., Del Prado-Audelo M.L., Leyva-Gómez G., 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. V. 14. № 16. P. 3233. doi: 10.3390/polym14163233.
- 5 Osman M.A., Elbashir A.A., Elwassif M.M., et al. Development and characterization of functional polylactic acid/chitosan porous scaffolds for bone tissue engineering // *Polymers*. 2022. V. 14. № 23. P. 5079. doi: 10.3390/polym14235079.
- 6 Gordienko M.G., Menshutina N.V., Lesnichaya M.V., 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. V. 71. № 1. P. 34–44. doi: 10.1080/00914037.2020.1798439.
- 7 Ramli R.H., Soon Phong C., Rus Mohd A.Z. Synthesis of chitosan/alginate/silver nanoparticles hydrogel scaffold // *MATEC Web of Conferences*. 2016. V. 78. P. 01031. doi: 10.1051/mateconf/20167801031.
- 8 Keller T., Wolf M., Pröll T. Enhancing energy efficiency in pharmaceutical freeze drying: Adapting to EU legislation on fluorinated gases // *International Journal of Thermofluids*. 2025. V. 21. P. 101304. doi: 10.1016/j.ijft.2025.101304.
- 9 Garcia-Amezquita L.E., Welti-Chanes J., Vergara-Balderas F.T., et al. Freeze-drying: The basic process // *Encyclopedia of Food and Health* / Ed. by B. Caballero, P.M. Finglas, F. Toldrá. Oxford: Academic Press, 2016. P. 104–109. doi: 10.1016/b978-0-12-384947-2.00328-7.
- 10 Liao J., Guo Z., Yu G. Process intensification and kinetic studies of ultrasound-assisted extraction of flavonoids from peanut shells // *Ultrasonics Sonochemistry*. 2021. V. 76. P. 105661. doi: 10.1016/j.ultsonch.2021.105661.
- 11 Patel B.A., Pereira C.S. Process intensification at scale: an industrial perspective // *Chemical Engineering and Processing – Process Intensification*. 2022. V. 181. P. 109098. doi: 10.1016/j.cep.2022.109098.
- 12 Куркин Д.В., Макаров В.Г., Чумакова Н.В. и др. Методологические и регуляторные аспекты фармацевтической разработки биопрепаратов // *Фармация и фармакология*. 2023. Т. 11. № 5. С. 384–398.
- 13 Гордеев Л.С., Мещерякова С.А., Ахназарова С.Л. и др. Математическое моделирование химико-технологических систем периодического действия: методические указания. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 1999. 68 с.
- 14 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.
- 15 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. V. 40. № 12. P. 2470–2493. doi: 10.1080/07373937.2022.2058958.
- 16 Nuytten G., Revatta S.R., Van Bockstal P.J., 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. V. 13. № 12. P. 2076. doi: 10.3390/pharmaceutics13122076.
- 17 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. 10–22.

18 Tchessalov S., Dassu D., Latshaw II G., et al. Best practices and guidelines (2022) for scale-up and tech transfer in freeze-drying based on case studies. Part 1: challenges during scale up and transfer // *AAPS PharmSciTech*. 2022. V. 24. № 1. P. 11. doi: 10.1208/s12249-022-02463-x.

19 Navrátil O., Kolář J., Zdražil A., et al. Model-based evaluation of drying kinetics and solvent diffusion in pharmaceutical thin film coatings // *Pharmaceutical Research*. 2022. V. 39. № 9. P. 2017–2031. doi: 10.1007/s11095-022-03352-5.

20 Kerkhoff J., Thomas A., Štěpánek F., et al. Drying kinetics of polymer-based pharmaceutical formulations // *Fluid Phase Equilibria*. 2025. V. 594. P. 114390. doi: 10.1016/j.fluid.2025.114390.

21 Uhlemann J., Diedam H., Hoheisel W., et al. Modeling and simulation of process technology for nanoparticulate drug formulations—a particle technology perspective // *Pharmaceutics*. 2020. V. 13. № 1. P. 22. doi: 10.3390/pharmaceutics13010022.

References

1 Maia F.R., Rui L.C., Reis R.L. et al. Natural origin materials for bone tissue engineering. *Principles of Regenerative Medicine*. 2019. pp. 535–558. doi: 10.1016/b978-0-12-809880-6.00032-1

2 Nie W., Dai X., Copus J.S. et al. Rapid mineralization of graphene-based 3D porous scaffolds by semi-dry electrodeposition for photothermal treatment of tumor-induced bone defects. *Acta Biomaterialia*. 2022. vol. 153. pp. 573–584. doi: 10.1016/j.actbio.2022.09.019

3 Chopra H., Kumar S., Singh I. Biopolymer-based scaffolds for tissue engineering applications. *Current Drug Targets*. 2021. vol. 22. no. 3. pp. 282–295. doi: 10.2174/1389450121999201102140408

4 Beltran-Vargas N.E., Del Prado-Audelo M.L., Leyva-Gómez G. 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. no. 16. p. 3233. doi: 10.3390/polym14163233

5 Osman M.A., Elbashir A.A., Elwassif M.M. et al. Development and characterization of functional polylactic acid/chitosan porous scaffolds for bone tissue engineering. *Polymers*. 2022. vol. 14. no. 23. p. 5079. doi: 10.3390/polym14235079

6 Gordienko M.G., Menshutina N.V., Lesnichaya M.V. 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. no. 1. pp. 34–44. doi: 10.1080/00914037.2020.1798439

7 Ramli R.H., Soon Phong C., Rus Mohd A.Z. Synthesis of chitosan/alginate/silver nanoparticles hydrogel scaffold. *MATEC Web of Conferences*. 2016. vol. 78. p. 01031. doi: 10.1051/mateconf/20167801031

8 Keller T., Wolf M., Pröll T. Enhancing energy efficiency in pharmaceutical freeze drying: Adapting to EU legislation on fluorinated gases. *International Journal of Thermofluids*. 2025. vol. 21. p. 101304. doi: 10.1016/j.ijft.2025.101304

9 Garcia-Amezquita L.E., Welte-Chanes J., Vergara-Balderas F.T. et al. Freeze-drying: The basic process. *Encyclopedia of Food and Health*. Ed. by B. Caballero, P.M. Finglas, F. Toldrá. Oxford: Academic Press, 2016. pp. 104–109. doi: 10.1016/b978-0-12-384947-2.00328-7

10 Liao J., Guo Z., Yu G. Process intensification and kinetic studies of ultrasound-assisted extraction of flavonoids from peanut shells. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2021. vol. 76. p. 105661. doi: 10.1016/j.ultsonch.2021.105661

11 Patel B.A., Pereira C.S. Process intensification at scale: an industrial perspective. *Chemical Engineering and Processing – Process Intensification*. 2022. vol. 181. p. 109098. doi: 10.1016/j.cep.2022.109098

12 Kurkin D.V., Makarov V.G., Chumakova N.V. et al. Methodological and regulatory aspects of pharmaceutical development of biologics. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023. vol. 11. no. 5. pp. 384–398. (in Russian)

13 Gordeev L.S., Meshcheryakova S.A., Akhnazarova S.L. et al. Mathematical modeling of batch chemical engineering systems: methodological guidelines. Moscow: D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 1999. 68 p. (in Russian)

14 Akhnazarova S.L., Gordeev L.S., Glebov M.B. Modeling and optimization of chemical engineering processes with incomplete information about the mechanism: textbook. Moscow: D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 2010. 100 p. (in Russian)

15 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. no. 12. pp. 2470–2493. doi: 10.1080/07373937.2022.2058958

16 Nuytten G., Revatta S.R., Van Bockstal P.J. 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. no. 12. p. 2076. doi: 10.3390/pharmaceutics13122076

17 Mokhova E.K., Gordienko M.G. Mathematical model of vacuum sublimation drying with uneven distribution of vapors over the chamber volume. *Software & Systems*. 2021. vol. 34. no. 3. pp. 10–22. (in Russian)

18 Tchessalov S., Dassu D., Latshaw II G. et al. Best practices and guidelines (2022) for scale-up and tech transfer in freeze-drying based on case studies. Part 1: challenges during scale up and transfer. *AAPS PharmSciTech*. 2022. vol. 24. no. 1. p. 11. doi: 10.1208/s12249-022-02463-x

19 Navrátil O., Kolář J., Zdražil A. et al. Model-based evaluation of drying kinetics and solvent diffusion in pharmaceutical thin film coatings. *Pharmaceutical Research*. 2022. vol. 39. no. 9. pp. 2017–2031. doi: 10.1007/s11095-022-03352-5

20 Kerkhoff J., Thomas A., Štěpánek F. et al. Drying kinetics of polymer-based pharmaceutical formulations. *Fluid Phase Equilibria*. 2025. vol. 594. p. 114390. doi: 10.1016/j.fluid.2025.114390

21 Uhlemann J., Diedam H., Hoheisel W. et al. Modeling and simulation of process technology for nanoparticulate drug formulations—a particle technology perspective. *Pharmaceutics*. 2020. vol. 13. no. 1. p. 22. doi: 10.3390/pharmaceutics13010022

Сведения об авторах

Елизавета К. Мохова к.т.н., кафедра химического и фармацевтического инжиниринга, Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, г. Москва, 125047, Россия, lizi5263@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-9995-6752>

Мария Г. Гордиенко д.т.н., доцент, кафедра химического и фармацевтического инжиниринга, Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, г. Москва, 125047, Россия, gordienko@muctr.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8485-9861>

Наталья В. Меньшутина д.т.н., профессор, кафедра химического и фармацевтического инжиниринга, Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, г. Москва, 125047, Россия, chemcom@muctr.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7806-1426>

Ольга В. Карманова д.т.н., профессор, кафедра технологии органических соединений и переработки полимеров, Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронежский государственный университет инженерных технологий, пр-т Революции, 19, г. Воронеж, 394036, Россия, kaf-tosp@vsuet.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2226-6582>

Вклад авторов

Елизавета К. Мохова обзор литературных источников по исследуемой проблеме, провел эксперимент, выполнил расчёты

Мария Г. Гордиенко консультация в ходе исследования

Наталья В. Меньшутина консультация в ходе исследования

Ольга В. Карманова консультация в ходе исследования

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about authors

Elizaveta K. Mokhova Cand. Sci. (Engin.), chemical and pharmaceutical engineering department, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya Sq. 9, Moscow, 125047, Russia, lizi5263@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-9995-6752>

Maria G. Gordienko Dr. Sci. (Engin.), associate professor, chemical and pharmaceutical engineering department, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya Sq. 9, Moscow, 125047, Russia, gordienko@muctr.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8485-9861>

Natalia V. Menshutina Dr. Sci. (Engin.), professor, chemical and pharmaceutical engineering department, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya Sq. 9, Moscow, 125047, Russia, chemcom@muctr.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7806-1426>

Olga V. Karmanova Dr. Sci. (Engin.), professor, technology of organic compounds and polymer processing department, Voronezh State University of Engineering Technologies, Revolution Av., 19 Voronezh, 394036, Russia, kaf-tosp@vsuet.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2226-6582>

Contribution

Elizaveta K. Mokhova review of the literature on an investigated problem, conducted an experiment, performed computations

Maria G. Gordienko consultation during the study

Natalia V. Menshutina consultation during the study

Olga V. Karmanova consultation during the study

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Поступила 22/07/2025	После редакции 18/08/2025	Принята в печать 03/09/2026
Received 22/07/2025	Accepted in revised 18/08/2025	Accepted 03/09/2026