MODELING OF FERMENTER WITH VIBRATORY MIXING DEVICES IN PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY

A. Kopylenko

National University of Food Technologies

V. Shybetksyy, S. Kostyk, V. Povodzinskiy

National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»

Key words:

*Fermenter
Pharmaceutical
biotechnology
Active pharmaceutical
ingredients
Biological agents
Vibration mixing
Mathematical modeling*

Article history:

Received 10.05.2018
Received in revised form
04.06.2018
Accepted 18.06.2018

Corresponding author:

A. Kopylenko
E-mail:
npnuht@ukr.net

ABSTRACT

The article is devoted to the research of constructions of fermenters with a vibration system for mixing the liquid phase. The cultivation of biological agents in pharmaceutical biotechnology for the production of active pharmaceutical ingredients requires the creation and operation of highly effective and reliable equipment. Vibration mixing fermenters have significant advantages over devices that use rotary mixing devices. These advantages allow us to create controlled conditions during cultivating biological agents that are the key to obtaining biologically active substances of a certain quality, safety and efficiency for the production of biological medicinal products.

The proposed mathematical model of a fermenter with vibration mixing takes into account the concept of the relationship between processes of mass transfer and mixing and it is determined by the specificity of hydrodynamics. Hydrodynamic characteristics of a fermenter with a vibration mixing system have a significant effect on possible mechanical damage to the BA and, accordingly, cause changes in the quality of the APIs. In this regard, numerical modeling of the process is important on the basis of the mathematical model of mixing.

In this paper, simulation of the mixing process and its description, with the help of a system of equations is given, the main variables are the frequency of oscillations, the structural features of the contact elements and the parameters of the medium. To calculate the system of equations, the mathematical package MathCad was used to determine the numerical values of the concentration distribution, which depends on the parameters of the oscillation, density and viscosity of the liquid, the area of the contact elements of the mixing device. This mathematical model adequately describes the mass transfer process in the considered system, which is confirmed by the obtained results.

Presented materials can be used as a guide to the practical work of design engineers and in the learning process, when designing fermenters for pharmaceutical biotechnologies of different sizes and performance.

DOI: 10.24263/2225-2924-2018-24-3-14

МОДЕЛЮВАННЯ ФЕРМЕНТЕРІВ З ВІБРАЦІЙНИМ ПЕРЕМІШУВАННЯМ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ БІОТЕХНОЛОГІЇ

А.В. Копиленко

Національний університет харчових технологій

В.Ю. Шибєцький, С.І. Костик, В.М. Поводзинський

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Стаття присвячена дослідженню роботи ферментера з вібраційною системою перемішування рідкої фази. Культивування біологічних агентів у фармацевтичній біотехнології з метою отримання активних фармацевтичних інгредієнтів потребує конструювання й експлуатації вискоєфективної та надійної апаратури. Ферментери з вібраційною системою перемішування рідкої фази мають суттєві переваги порівняно з апаратами, у яких використовують обертові перемішуючі пристрої. Ці переваги дають змогу створити контрольовані умови під час культивування біологічних агентів, що є запорукою отримання біологічно активних речовин визначеної якості, безпечності й ефективності для виробництва біологічних лікарських засобів.

Запропонована математична модель ферментера з вібраційним перемішуванням враховує концепцію про взаємозв'язок між процесами масопередачі й перемішування і визначається специфікою гідродинаміки. Гідродинамічні характеристики ферментера з вібраційною системою перемішування мають суттєвий вплив на можливі механічні ушкодження біологічних агентів і, відповідно, обумовлюють можливі зміни якості активних фармацевтичних інгредієнтів. У зв'язку з цим є актуальним чисельне моделювання процесу на основі математичної моделі перемішування.

У статті наведене моделювання процесу перемішування за допомогою системи рівнянь. Основними змінними є частота коливань, конструкційні особливості контактних елементів і параметри середовища. Для розрахунку системи рівнянь використаний математичний пакет MathCad, який дав змогу визначити характер розподілення концентрацій, що залежить від параметрів коливань, густини та в'язкості рідини, площі контактних елементів перемішуючого пристрою. Запропонована математична модель адекватно описує процес масопередачі в рідкофазній системі, що підтверджується отриманими результатами.

Матеріали дослідження можуть бути використані в навчальному процесі та в практичній роботі інженерів конструкторів, при проектуванні ферментерів різних типорозмірів і продуктивності для фармацевтичної біотехнології.

Ключові слова: ферментер, біологічні агенти, фармацевтична біотехнологія, активні фармацевтичні інгредієнти, вібраційне перемішування, математичне моделювання.

Постановка проблеми. Найбільш складною і відповідальною ділянкою у фармацевтичній біотехнології, що визначає якість отриманих біологічно активних речовин (БАР), є стадія культивування. БАР представлені широким спектром біополімерів і є основою для отримання активних фармацевтичних інгредієнтів у виробництві біологічних лікарських засобів.

Цільовим спрямуванням фармацевтичної біотехнології є отримання максимальної кількості АФІ у межах генетично детермінованих властивостей біологічних агентів (БА), за рахунок оптимізації факторів периферійного оточення, які формуються у ферментерах різних конструкцій. Наразі характерною особливістю біотехнологічних систем є те, що об'єктом уваги є не окрема клітина, а популяція або асоціація БА, що знаходиться в різному фізіологічному стані своєї активності. Врахування гетерогенності популяцій, які існують у штучно створених умовах ферментера, є основним завданням конструкторів біотехнологічного обладнання. Сучасна фармацевтична біотехнологія, для якої характерне використання клітинних культур і рекомбінантних мікроорганізмів, стримується відсутністю надійних ексклюзивних конструкцій ферментерів, експлуатація яких гарантує визначену якість, ефективність і безпечність АФІ. Для вибору ферментерів використовують власний досвід або типові технологічні рішення існуючих виробництв.

Фармацевтична біотехнологія України для стадії культивування БА з метою забезпечення та керування якістю реалізує вимоги Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (НВП). У цьому нормативному документі культивування визначене як критична стадія, що потребує розробки систем контролю та керування критичними параметрами процесу як під час розробки технологій виробництва, конструювання і вибору обладнання, так і в процесі виробництва.

До критичних параметрів процесу культивування можна віднести:

- фізичні чинники (інтенсивність гідравлічних/гідродинамічних процесів, процеси масо- і теплообміну, що відбуваються у багатофазних системах);
- хімічні чинники (зміна складу поживного середовища — сорбція/метаболізм поживних речовин і утворення метаболітів, що призводить до зміни концентрації взаємодіючих фаз, тощо);
- біологічні чинники (можливість контамінації, можлива зміна фенотипічних ознак БА, гетерогенність популяції, конформаційна лабільність АФІ тощо);
- технологічні чинники (відбір проб, введення підживлення, стабілізація рН, регулювання рівня піни, аерація і відведення газової фази).

У фармацевтичній біотехнології відомі технологічні рішення для отримання АФІ за участі клітинних культур і рекомбінантних мікроорганізмів з використання ферментерів з обертовими механічними перемішувальними пристроями. Це компанії ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Шерінг-Плау, Бакстер АГ, Санофі Пастер С.А., Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, які використовують ферментери до 5—10 м³.

Відомі приклади використання ферментерів з вібраційним перемішуванням для культивування БА [1—3]. При цьому переваги вібраційного перемішування порівняно з ферментерами з обертовими перемішувальними пристроями полягають у тому, що проста і надійна конструкція вузла герметизації місця

введення валу перемішувального пристрою в місткість ферментера при використанні сильфонних або мембранних ущільнювачів:

- ефективне використання об'єму ферментера завдяки відсутності вортексної воронки, при цьому поверхня рідини, що переміщується навіть при великих амплітудах коливань залишається спокійною і рівною, тому не відбувається ні розбризкування, ні підвищеного випаровування з поверхні;

- енергія вводиться в об'єм ферментера рівномірно і розподіляється за заданим законом по поперечному перерізу та висоті апарата, причому дисипація енергії відбувається у зоні коливань, величина якої обмежена об'ємом рідини, що переміщується контактним елементом і залежить від інтенсивності його руху;

Вибір конструкції ферментера, яка обрана базовою, обумовлений тим, що:

- конструкційні особливості вібраційних апаратів, як правило, визначаються характером вібраційних коливань, що здійснюють контактні елементи/насадки перемішувального пристрою;

- у більшості апаратів напрямки вібраційних коливань насадок збігається з поздовжньою (вертикальною) віссю апарата;

- контактні елементи перемішувального пристрою (насадки) жорстко зв'язані зі штангою чи валом і при роботі можуть виконувати як поодинокі, так і змінні за частотою або за амплітудою коливання.

Вібраційні перемішувальні пристрої використовують як у колонних апаратах, в яких намагаються створити гідродинамічний режим, що наближається до ідеального витиснення, так і в ємнісних апаратах, де гідродинамічний режим наближається до режиму ідеального змішування [3; 4].

Мета статті: розробка математичної моделі процесу перемішування в ферментері з вібраційним перемішувачем; оцінка впливу гідродинамічних параметрів і конструкційних характеристик ферментера на поле концентрацій у досліджуваній системі, а отже, і на процес масопередачі.

Викладення основних результатів дослідження. Наразі не існує єдиної теорії та загальновизнаних критеріїв масштабного переходу від пілотних установок до промислових ферментерів.

Конструкційне проектування промислових апаратів базується на різних критеріях масштабування, що характеризують структурну математичну модель ферментера, в якій відображений зв'язок між моделями масопереносу, гідродинаміки й теплопередачі. Математична модель ферментера з вібраційним перемішуванням враховує базову концепцію, за якою взаємозв'язок між процесами масопередачі і перемішування визначається специфікою гідродинаміки, яка, у свою чергу, має суттєвий вплив на можливі механічні uszkodження БА і через це зміну якості АФІ.

У зв'язку з цим актуальним є чисельне моделювання процесу на основі математичної моделі перемішування. Воно проведене при описі його за допомогою системи рівнянь, де основними змінними служать частота коливань, конструкційні особливості контактних елементів і параметри середовища.

З огляду на це для розробки математичної моделі та її розв'язання потрібно описати фізичну модель як функціонуючу систему, визначивши визначальні параметри системи та їх вплив на неї. Виходячи з її особливостей,

можна сформулювати геометричні та фізичні умови однозначності та задати початкові умови.

Ферментер — це апарат об'ємного типу із синхронним рухом контактних елементів. Контактні елементи представлені плоскими пластинами, що кріпляться на валу на рівних між собою відстанях. Отвори в контактних елементах циліндричні.

Геометричні умови однозначності. Апарат має циліндричну форму, діаметр апарата D , висота рівня рідини H (рис. 1). Заповнення апарата здійснюється не більше ніж на 80% від усього об'єму. Перемішувальний пристрій діаметром d_m виконує коливальні рухи з частотою ω .

Рис.1. Схема ферментера з вібраційним перемішуванням:

1 — корпус апарата; 2 — контактні елементи; 3 — вал; 4 — рідина
I, II, III — умовні зони, де контролюється гідродинамічний стан системи

Фізичні умови однозначності. Середовище приймається ідеальним і нерозривним, тобто може бути розглянуте як нестискувана однорідна рідина.

Сумарна швидкість процесів фізико-хімічних перетворень, що реалізуються у дифузійній області на міжфазних поверхнях часток (джерела маси — тверді (компоненти поживного середовища), і квазітверді (БА) речовини, бульбашки газу тощо), що зважені у турбулентному потоці, лімітується швидкістю підведення і відведення до поверхні речовин, що беруть участь у масопередачі.

У цьому випадку речовина з дифузійним типом розчинення (компоненти поживного середовища, бульбашки газу) є джерелом маси, що знаходиться в об'ємі рідини між контактними елементами. З огляду на те, що розміри джерела маси на декілька порядків менші за розміри апарата, його розмірами можна знехтувати, ввівши таке поняття, як матеріальна точка. Контактні елементи перемішувального пристрою, коливаючись з частотою ω , спричиняють виникнення потоків, швидкість яких у кожній точці може бути розкладена на три просторові складові. Тому можна зазначити, що введена маса розповсюджується по об'єму не тільки внаслідок молекулярної дифузії, а й конвективно.

Початкові умови. В початковий момент часу $\tau = 0$ рідина в апараті знаходиться в стані спокою (частота коливань $\omega = 0$, а отже, швидкості потоків в

усіх напрямках дорівнюють нулю ($w = 0$), відсутній градієнт концентрації речовини.

Основним процесом, що відбувається у фізичній моделі, є розчинення речовини. Такі дослідження були описані в [4], де був визначений час гомогенізації. Для опису розподілу концентрацій по об'єму досліджуваної системи, зазвичай, використовують спрощене модельне представлення для процесів у ферментері. Найбільш розповсюдженими моделями є модель ідеального змішування, модель ідеального витіснення, коміркова і дифузійні моделі. З огляду на те, що дифузійна математична модель більш точно описує процеси в реальних апаратах, вона і була обрана за основу для описаної математичної моделі досліджуваної системи. Дифузійна модель описує поле розподілення концентрацій по об'єму, що, у свою чергу, характеризує структуру потоків.

Об'ємна витрата рідини через отвори:

$$V_{\text{отв}} = V_{\text{отв1}} z, \quad (1)$$

де $V_{\text{отв1}}$ — витрата рідини через один отвір; z — кількість отворів насадки перемішуючого пристрою.

$$V_{\text{отв1}} = s v,$$

де s — площа отворів насадки, $s = \pi r^2$; r — радіус отворів насадки.

Маса рідини, що проходить через один отвір :

$$m_{\text{рід}} = V_{\text{отв}} \rho_{\text{отв}}, \quad (2)$$

де $\rho_{\text{отв}}$ — густина рідини, що проходить скрізь отвори насадки.

Витрата цільового продукту:

$$m_{\text{ц}} = m_{\text{рід}} a_{1\text{н}}. \quad (3)$$

Об'єм рідини, що проходить через проміжок між стінками апарата та дисками перемішуючого пристрою:

$$V_{\text{зazor}} = U_{\text{сер}} \pi d S = \frac{\pi d S^3}{12 \mu L}, \quad (4)$$

де $U_{\text{сер}}$ — середня швидкість рідини; d — середній діаметр зазору між насадкою та корпусом ферментера; S — товщина зазору між насадкою та корпусом ферментера; L — товщина насадки; μ — кінематична в'язкість.

Розглянемо перший цикл переміщення насадки «вверх»:

Зона I

$$V_{1\text{зони}} = V_{1\text{поч}} + V_{\text{зazor}} - V_{\text{отв}}; \quad (5)$$

$$m_{1\text{зони}} = V_{1\text{поч}} \cdot \rho_1 - V_1 \cdot \rho_1 + V_{\text{зazor}} \rho_2; \quad (6)$$

$$m_{\text{розпод.реч.1}} = V_{1\text{поч}} \cdot \rho_1 \cdot a_{1\text{п}} - V_1 \cdot \rho_1 \cdot a_1 + V_{\text{зazor}} \rho_2 a_2; \quad (7)$$

$$a_{11} = \frac{m_{\text{розпод.реч.1}}}{m_{1\text{зони}}}, \quad (8)$$

де $V_{1\text{зони}}$ — об'єм першої зони; ρ_1, ρ_2 — густини рідин; $a_{1н}, a_{2н}, a_{3н}$ — початкові масові концентрації рідини відповідно 1, 2 та 3-ї зон; a_1, a_2, a_3 — масові концентрації відповідно 1, 2 та 3-ї зон.

Зона II:

$$V_{2\text{зони}} = V_{2\text{поч}} + V_{\text{зазор}} - V_{\text{отв}} - V_{\text{зазор}}; \quad (9)$$

$$m_{2\text{зони}} = V_{2\text{поч}}\rho_2 - V_{2\text{поч}}\rho_2 + V_{\text{зазор}}\rho_3 - V_{\text{зазор}}\rho_2; \quad (10)$$

$$m_{\text{розпод.реч.2}} = V_{2\text{поч}}\rho_2 a_{2п} - V_{2\text{поч}}\rho_2 a_{2п} + V_{\text{зазор}}\rho_2 a_{3п} - V_{\text{зазор}}\rho_2 a_{2п}; \quad (11)$$

$$a_{21} = \frac{m_{\text{розпод.реч.2}}}{m_{2\text{зони}}}. \quad (12)$$

Зона III:

$$V_{3\text{зони}} = V_{3\text{поч}} - V_{\text{зазор}} - V_{\text{отв}}; \quad (13)$$

$$m_{3\text{зони}} = V_{3\text{поч}}\rho_3 - V_{3\text{поч}}\rho_3 - V_{\text{зазор}}\rho_3; \quad (14)$$

$$m_{\text{розпод.реч.3}} = V_{3\text{поч}}\rho_3 a_{3п} - V_{3\text{поч}}\rho_3 a_{3п} - V_{\text{зазор}}\rho_3 a_{3п}; \quad (15)$$

$$a_{31} = \frac{m_{\text{розпод.реч.3}}}{m_{3\text{зони}}}. \quad (16)$$

Перший цикл переміщення насадки «вниз».

Зона I:

$$V_{1\text{зони}} = V_{1\text{поч}} - V_{\text{зазор}} + V_{\text{отв}}; \quad (17)$$

$$m'_{1\text{зони}} = m_{1\text{зони}} + V_{\text{отв}}\rho_2 - V_{\text{зазор}}\rho_2; \quad (18)$$

$$m'_{\text{розпод.реч.1}} = m_{1\text{зони}}a_{11} + V_{\text{отв}}\rho_2 a_{11} - V_{\text{зазор}}\rho_2 a_{11}; \quad (19)$$

$$a_{12} = \frac{m'_{\text{розпод.реч.1}}}{m'_{1\text{зони}}}. \quad (20)$$

Зона II:

$$V_{2\text{зони}} = V_{2\text{поч}} + V_{\text{зазор}} + V_{\text{отв}} - V_{\text{зазор}} - V_{\text{отв}}; \quad (21)$$

$$m'_{2\text{зони}} = m_{2\text{зони}} + V_{\text{отв}}\rho_2 + V_{\text{зазор}}\rho_2 - V_{\text{отв}}\rho_2 - V_{\text{зазор}}\rho_2; \quad (22)$$

$$m'_{\text{розпод.реч.2}} = m_{2\text{зони}}a_{21} + V_{\text{отв}}\rho_1 a_{11} - V_{\text{зазор}}\rho_2 a_{21} - V_{\text{отв}}\rho_2 a_{21}; \quad (23)$$

$$a_{22} = \frac{m'_{\text{розпод.реч.2}}}{m'_{2\text{зони}}}. \quad (24)$$

Зона III:

$$V_{3\text{зони}} = V_{3\text{поч}} + V_{\text{зазор}} + V_{\text{отв}}; \quad (25)$$

$$m'_{ззони} = m_{ззони} + V_{отв} \rho_3 + V_{ззор} \rho_3 ; \quad (26)$$

$$m'_{розпод.реч.3} = m_{ззони} a_{31} + V_{отв} \rho_3 a_{31} + V_{ззор} \rho_3 a_{31} ; \quad (27)$$

$$a_{32} = \frac{m'_{розпод.реч.3}}{m'_{ззони}} . \quad (28)$$

Числовий експеримент на основі розробленої математичної моделі. Для розрахунку системи рівнянь (5)—(28) скористаємося засобами математичного пакета MathCad, який дає можливість автоматизувати ряд складних, часто повторюваних математичних дій, оптимізувати ітераційні процеси графічних інтерпретацій функціональних залежностей.

На характер розподілення концентрацій по об'єму будуть впливати геометричні параметри досліджуваної системи — висота рівня апарата H , діаметр насадки перемішуючого пристрою d_m , кількість отворів z і величина зазору між насадкою та стінками апарата S , технологічні — частота коливання перемішувального пристрою ω .

Визначимо початковий стан системи, варіюючи основні параметри коливань. Значення вихідних параметрів стануть реперною точкою для подальших досліджень.

Приймаємо вихідні значення параметрів: початкова висота рівня середовища в апараті — $H = 0,18$ м; початкова частота коливання перемішувального пристрою — $\omega = 13$ с⁻¹; діаметр перемішувального пристрою — $d_m = 0,088$ м; діаметр апарата — $D = 0,09$ м. Оскільки діаметр апарата і перемішувального пристрою знаходяться в межах одного числового порядку, то можемо використати запропоновану математичну модель.

Рис. 2. Графік залежності зміни різниці концентрацій середовищ по координаті z

Результати моделювання. Графік (рис. 2) демонструє, що при збільшенні рівня висоти середовища в досліджуваній системі до значення більше 0,16 м спостерігається наближення кривої до осі Oz . З цього можна зробити висно-

вок, що збільшення лінійних розмірів, а саме: висоти H апарата неможливе без корегування інших параметрів (збільшення частоти коливання перемішувального пристрою або додавання дисків насадки перемішувального пристрою).

Висновки

1. Математична модель як основа масштабного переходу, що реалізована в математичному пакеті Mathcad, дає змогу визначити характер розподілення концентрацій речовин, який залежить від параметрів коливань, густини і в'язкості рідини та площі контактних елементів перемішувального пристрою. Математична модель адекватно описує процес масопередачі в розглянутій системі, що підтверджується отриманими результатами.

2. Моделювання за наведених початкових умов дало змогу отримати ряд залежностей, які забезпечують вибір оптимальних розмірів контактного елемента, що, у свою чергу, значно спростить процес конструювання та розрахунку ферментера з вібраційним перемішуванням при забезпеченні якості АФІ для виробництва біологічних лікарських засобів.

Література

1. *Сергеев В.А.* Культуры клеток в ветеринарии и биотехнологии [Текст] / В.А. Сергеев, Ю.А. Собко. — Киев.: Урожай, 1990. — 152 с.
2. *Стабников В.Н.* Особенности расчета ферментаторов с виброперемешиванием [Текст] / В.Н. Стабников, П.П. Лобода, В.Н. Поводзинский // Хим. и нефтян. машиностроение. — 1984. — № 5. — С. 26—28.
3. *Городецкий И.Я.* Вибрационные массообменные аппараты [Текст] / И.Я. Городецкий, А.А. Васин, В.М. Олевский, П.А. Лупанов; Под ред. В.М. Олевского. — Москва : Химия, 1980. — 192 с.
4. *Костик С.І.* Конструювання біореакторів з введенням енергії механічними низькочастотними коливаннями [Текст] / С.І. Костик, М.Г. Кутовий, В.М. Поводзинський, В.Ю. Шибельський // Scientific Journal «ScienceRise». — 2017. — № 5/2(34). — С. 49—54.
5. *Ружинська Л.І.* Математичне моделювання перемішування при культивуванні біологічних агентів, чутливих до напружень зсуву [Текст] / Л.І. Ружинська, В.Н. Поводзинський, Є.М. Чередник, Є.В. Морозова // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. — 2013. — № 1/4(61) — С. 27—30.