

Marek HENCZKA

e-mail: m.henczka@ichip.pw.edu.pl

Zakład Inżynierii i Dynamiki Reaktorów Chemicznych, Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Politechnika Warszawska, Warszawa

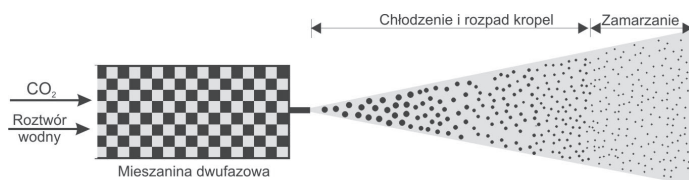
## Wpływ przechłodzenia cieczy na przebieg procesu zamrażania rozpyłowego przy użyciu płynów w stanie nadkrytycznym

### Wstęp

Zamrażanie rozpyłowe jest techniką stosowaną w technologiach płynów w stanie nadkrytycznym przemysłu farmaceutycznego do wytwarzania proszków substancji bioaktywnych. Ze względu na specyficzne warunki prowadzenia procesu zamrażanie rozpyłowe jest stosowane do wytwarzania sproszkowanych hormonów, enzymów, szczepionek i innych białek o wysokiej aktywności i stabilności biologicznej [1]. Właściwości wytwarzanych proszków silnie zależą od warunków i sposobu prowadzenia procesu. Umożliwia to otrzymywanie produktu o pożądanych cechach morfologicznych przez precyzyjny dobór parametrów operacyjnych. Problem doboru warunków procesowych systematyzuje to zagadnienie w obszarze zainteresowań dziedziny określanej mianem inżynieria produktu. Przedmiotem niniejszej pracy jest wpływ stopnia przechłodzenia roztworu wodnego na przebieg procesu zamrażania rozpyłowego i końcowy rozmiar otrzymywanych cząstek stałych.

### Charakterystyka procesu

Idea procesu, jak pokazano na rys. 1, polega na jednoczesnej atomizacji i zamrażaniu kropeł roztworu wodnego substancji bioaktywnej na skutek szybkiego rozprężenia do ciśnienia atmosferycznego silnie sprężonej mieszaniny dwufazowej tworzonej przez roztwór i płyn w stanie nadkrytycznym.



Rys. 1. Schemat procesu zamrażania rozpyłowego

Sprężony dwutlenek węgla oraz roztwór wodny wytrącanej substancji tworzą mieszaninę dwufazową, która jest wtryskiwana do wieży rozpyłowej przez dyszę o średnicy rzędu 10<sup>-4</sup> m. Gwałtowne rozprężenie dwutlenku węgla powoduje nagłe przyspieszenie płynu na wylocie z dyszy. Efektem tego zjawiska jest silna dyspersja kropeł wodnego roztworu substratu, po czym ulegają one niemal natychmiastowemu zamrożeniu w wyniku nagłego spadku temperatury fazy ciągłej powodowanego rozprężeniem mieszaniny w dyszy. Zamrożone krople zawierające wodę, substancję bioaktywną, częściowo rozpuszczony dwutlenek węgla oraz ewentualne dodatki gromadzone są w dolnej części kolumny rozpyłowej i poddawane suszeniu próżniowemu w celu usunięcia wody. W efekcie końcowym procesu otrzymuje się porowate cząstki substancji bioaktywnej o wysokiej czystości, stabilności i aktywności, charakteryzujące się ponadto wąskim rozkładem rozmiarów.

### Przebieg procesu

Metoda modelowania przebiegu rozpadu kropeł podczas procesu zamrażania rozpyłowego została przedstawiona w poprzednich pracach autora [2, 3]. W procedurze tej uwzględniono występowanie dwóch mechanizmów rozpadu kropeł roztworu wodnego: efektów niestabilności *Rayleigha-Taylor* oraz oddziaływań sił zewnętrznych wynikających z intermitentnego charakteru burzliwego pola przepływu mieszaniny

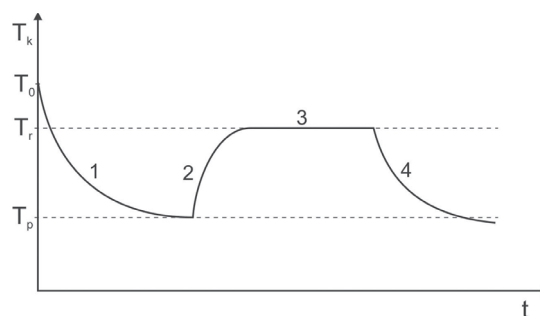
dwufazowej. W pracach tych wykazano również, że rozmiar cząstek wytwarzanych proszków jest porównywalny z rozmiarem zamrożonych kropeł roztworu wytrącanej substancji.

### Zjawisko przechłodzenia roztworu wodnego

Zasadniczym etapem procesu zamrażania rozpyłowego bezpośrednio determinującym właściwości wytwarzanych proszków jest gwałtowne chłodzenie atomizowanych kropeł roztworu wodnego o szybkości zmiany temperatury od 10<sup>8</sup> do 10<sup>10</sup> K/s. Kończącym efektem spadku temperatury fazy rozproszonej jest zamrożenie roztworu i zatrzymanie rozpadu kropeł. Badanie przebiegu zamrażania kropeł roztworów wodnych było przedmiotem szeregu prac doświadczalnych [4–7]. W pracach tych wykazano, że podczas bardzo szybko przebiegającego procesu zamrażania kropeł można wyodrębnić cztery następujące kolejno po sobie etapy:

- Spadek temperatury ciekłej kropli od temperatury początkowej  $T_0$  do temperatury  $T_p$  niższej od równowagowej temperatury krzepnięcia roztworu  $T_r$  (przechłodzenie roztworu).
- Nukleacja zarodków i wzrost kryształów lodu w cieczy przechłodzonej. Etapowi temu towarzyszy wzrost temperatury wewnątrz kropli aż do osiągnięcia równowagowej temperatury krzepnięcia  $T_r$ .
- Przemiana fazowa ciecz – ciało stałe przebiegająca w temperaturze zamrażania roztworu  $T_r$  prowadząca do całkowitego zaniku fazy ciekłej. Przebieg tego etapu procesu bezpośrednio zależy od szybkości transportu ciepła przez warstwę lodu od powierzchni zamrażania cieczy do otoczenia.
- Spadek temperatury zamrożonej kropli do osiągnięcia temperatury otoczenia.

Charakterystyczną dla przebiegu procesu zamrażania zmienność w czasie średniej temperatury cieczy wewnątrz kropli  $T_k$  przedstawiono schematycznie na rys. 2.



Rys. 2. Zmienność w czasie średniej temperatury kropli podczas zamrażania

### Modelowanie przebiegu chłodzenia kropeł

Zmienność w czasie średniej temperatury cieczy  $T_k$  wewnątrz kropli o średnicy  $d$  zawieszonych w fazie ciągłej stanowiącej dla niej otoczenie o temperaturze  $T_c$  opisuje równanie

$$\frac{dT_k}{dt} = -\frac{6K}{d\rho_k c_k} (T_k - T_c) \quad (1)$$

w którym  $c_k$  oznacza ciepło właściwe roztworu wodnego tworzącego kroplę,  $\rho_k$  – gęstość tego roztworu,  $d$  – chwilowa średnicę kropli, zaś  $K$  to efektywny współczynnik przenikania ciepła, uwzględniający opory transportu ciepła zarówno wewnątrz kropli, jak i w warstwie granicznej dwutlenku węgla na jej powierzchni [8]. Wartość współczynnika  $K$  można zatem wyrazić w postaci sumy oporów przenoszenia ciepła

przy użyciu współczynników wnikania ciepła wewnątrz kropli  $k_k$  oraz w warstwie granicznej dwutlenku węgla stanowiącego fazę ciągłą  $k_o$

$$K = \left( \frac{1}{k_k} + \frac{1}{k_o} \right)^{-1} \quad (2)$$

W ujęciu modelowym przyjmuje się, że rozproszone drobne krople roztworu wodnego zachowują się w silnie rozwiniętym przepływie burzliwym jak sztywne cząstki stałe. Współczynnik wnikania ciepła wewnątrz kropli  $k_k$  zawierającej nieruchomy płyn oblicza się wykorzystując klasyczną korelację dla przewodzenia ciepła w bryłach sferycznych przy długich czasach kontaktu

$$Nu = \frac{k_k d}{\lambda_k} = \frac{2}{3} \pi^2 \approx 6,6 \quad (3)$$

gdzie  $\lambda_k$  oznacza przewodność cieplną roztworu. Wartość współczynnika wnikania ciepła  $k_o$  po stronie fazy ciągłej określa się przy użyciu klasycznej korelacji dla opływu kuli

$$Nu = \frac{k_o d}{\lambda_o} = 2 + Re^{1/2} Pr^{1/3} = 2 + \left( \frac{ud}{\nu_o} \right)^{1/2} \left( \frac{\nu_o}{a_o} \right)^{1/3} \quad (4)$$

w której  $u$  oznacza prędkość kropli względem fazy ciągłej, zaś  $\nu_o$  i  $a_o$  to odpowiednio lepkość kinematyczna i dyfuzyjność cieplna fazy ciągłej. W typowych warunkach prowadzenia procesu zamrażania rozpyłowego spełniona jest nierówność  $k_k > k_o$ . Oznacza to, że opory transportu ciepła wewnątrz kropli są znacznie mniejsze niż w warstwie granicznej po stronie fazy ciągłej, co pozwala na przyjęcie założenia o jednorodnym rozkładzie temperatury cieczy wewnątrz kropli.

### Wyniki obliczeń

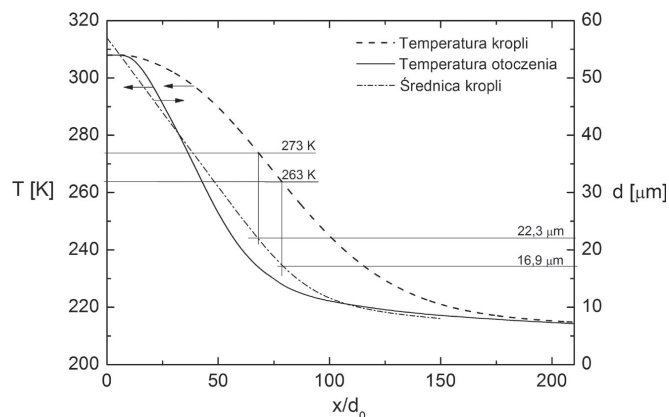
Podczas zamrażania rozpyłowego krople roztworu wodnego ulegają rozpadowi do chwili, w której temperatura zawartej w niej cieczy obniży się do wartości  $T_p$ . Ze względu na gwałtowny przebieg chłodzenia krople stan równowagi termodynamicznej w układzie nie jest w tym przypadku osiągnięty, co prowadzi do silnego przechłodzenia roztworu wodnego w chwili zapoczątkowania powstawania stabilnych cząstek stałych. Elementarnym warunkiem pozwalającym na precyzyjne obliczenie rozmiarów wytwarzanych cząstek stałych jest prawidłowe założenie w procedurze modelowania temperatury przemiany fazowej ciecz – ciało stałe podczas przebiegu procesu.

W pracy [9] badano doświadczalnie zjawisko przechłodzenia kropli roztworów wodnych cukrów i soli nieorganicznych w warunkach gwałtownego obniżania temperatury ich otoczenia. Wykazano, że dla roztworów o składzie i własnościach zbliżonych do stosowanych w procesie zamrażania rozpyłowego obniżenie temperatury zamrażania poniżej temperatury równowagowej wynosi od 5 do 10°C. Informacje te wykorzystano w niniejszej pracy do modelowania przebiegu zamrażania wodnego roztworu trypsynogenu (2% wag.) z dodatkiem trehalozy (20% wag.) jako stabilizatora aktywności biologicznej enzymu i przy zastosowaniu dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym jako substancji ulegającej rozprężeniu [2]. Przed rozprężeniem początkowa temperatura mieszaniny dwufazowej wynosiła 308 K, zaś jej ciśnienie 20 MPa. Średnica dyszy rozpyłowej była równa  $d_0 = 250 \mu\text{m}$ .

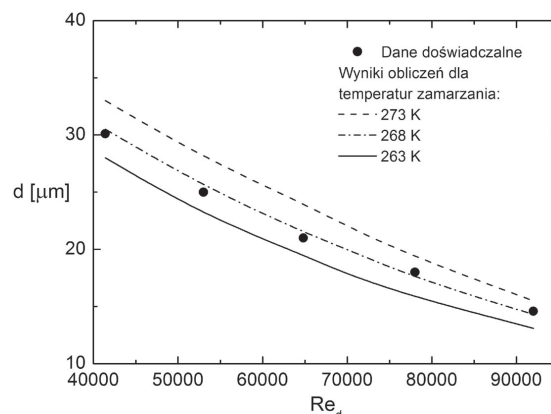
Na rys. 3 przedstawiono obliczone metodą CFD osiowe rozkłady temperatur kropli roztworu i dwutlenku węgla wzdłuż długości kolumny rozpyłowej przy przepływie mieszaniny dwufazowej dla którego  $Re_d = 70\,000$ , przy czym

$$Re_d = \frac{u_0 d_0}{\nu_0} \quad (5)$$

gdzie  $u_0$  oznacza średnią prędkość liniową mieszaniny w dyszy. Rysunek ten ilustruje ponadto zmniejszanie się średniego rozmiaru kropli w miarę oddalania się od wylotu dyszy. Jak widać, przechłodzenie kropli powoduje późniejsze zatrzymanie ich rozpadu, co prowadzi do zmniejszenia średnicy zamrożonych kropli, a w końcowym efekcie do zmniejszenia rozmiarów wytwarzanych cząstek stałych. Przykładowo w przypadku pokazanym na rys. 3, przechłodzenie cieczy zawartej w kroplach o 10°C powoduje zmniejszenie ich rozmiaru po zamrożeniu o 5,4  $\mu\text{m}$ .



Rys. 3. Rozkład temperatury kropli roztworu i fazy ciągłej oraz rozmiarów kropli w funkcji bezwymiarowej odległości od wylotu dyszy rozpyłowej



Rys. 4. Porównanie wyników obliczeń i danych doświadczalnych wpływu szybkości przepływu mieszaniny dwufazowej w dyszy na rozmiar zamrożonych kropli

Na rys 4. przedstawiono porównanie danych doświadczalnych rozmiarów zamrożonych kropli i wyników obliczeń wykonanych dla dwóch założonych stopni przechłodzenia roztworu przy różnych przepływach mieszaniny dwufazowej przez dyszę. Porównanie to wykazuje, że pominięcie podczas modelowania przebiegu zamrażania rozpyłowego zjawiska przechłodzenia roztworu prowadzi do błędnego przewidywania rozmiarów końcowych kropli. Jednocześnie wraz ze wzrostem natężenia przepływu mieszaniny wpływ tego zjawiska na własności otrzymywanego produktu ulega zmniejszeniu.

### Wnioski

Modelowanie przebiegu procesu zamrażania rozpyłowego roztworów wodnych w warunkach bardzo szybkiego spadku temperatury w układzie wymaga uwzględnienia zjawiska przechłodzenia kropli. Przyjęcie błędnego założenia o przebiegu zamrażania kropli w równowagowej temperaturze przemiany fazowej może prowadzić do znacznego przeszacowania przewidywanych końcowych rozmiarów wytwarzanych cząstek stałych.

### LITERATURA

- [1] A.H.L. Chow, H.H.Y. Tong, P. Chattopadhyay, B.Y. Shekunov: Pharm. Res., **24**, No. 3, 411 (2007).
- [2] M. Henczka, J. Baldyga, B. Shekunov: Chem. Eng. Sci., **61**, 2880 (2006).
- [3] M. Henczka: Prace WChP PW, T. **XXXII**, z. 3 (2008).
- [4] W.E. Bardsley, M.M. Khatep: J. Atm. Sci., **41**(5), 856 (1984).
- [5] M. Akyurt, G. Zaki, B. Habeebullah: Energy Conv. Manag., **43**, 1773 (2002).
- [6] J.P. Hindmarch, A.B. Russel, X.D. Chen: Int. J. Heat Mass Trans., **46**, 1199 (2003).
- [7] M. Strub, O. Jabbour, F. Strub, J.P. Bedecarrats: Int. J. Refrig., **26**, 59 (2003).
- [8] M. Henczka, J. Baldyga: Inż. Chem. Proc., **27**, 321 (2006).
- [9] J.P. Hindmarch, A.B. Russel, X.D. Chen: Chem. Eng. Sci., **59**, 2503 (2004).