

Фильтрация Кросс-флоу

- К.Брахт, «Sartorius Stedim Biotech», Германия – Франция
- Е.Е.Каталевский, С.П. Савельев, ЗАО «Владисарт», Россия

В этой статье мы бы хотели поделиться с читателями своим многолетним опытом в области технологии фильтрации жидких сред в фармацевтической и биотехнологической отраслях промышленности.

Стремительное научное и техническое развитие в таких областях как биотехнология и фармацевтическая промышленность и растущие требования к организации производств открывают постоянно новые области применения для фильтрации кросс-флоу с её бережной обработкой продукта, из-за её высокой экономичности и всесторонности.

Принцип фильтрации: Модульная конструкция кросс-флоу

При традиционной статической фильтрации под давлением (рис. 1) трансмембранное дифференциальное давление заставляет среду протекать перпендикулярно поверхности мембраны со стороны подачи исходного потока. Направление подачи среды и направление фильтрации совпадают. Задержанные частицы собираются на поверхности мембраны и образуют там слой.

В зависимости от вида и содержания частиц в фильтруемой среде, задержанные на поверхности мембраны частицы могут вызвать загрязнение и концентрационную поляризацию. Это приводит к прогрессивному снижению скорости потока и, в конце концов, мембрана полностью забивается.

При динамической фильтрации (рис. 2) трансмембранное дифференциальное давление действует перпендикулярно поверхности мембраны, также как и при статической фильтрации. Однако направление фильтрации и направление подачи среды в этом случае не совпадают: они перпендикулярны друг другу. В результате этого фильтруемая среда протекает тангенциально через мембраны по узким каналам, образуемым параллельными слоями фильтра. При этом только часть исходного потока проходит через

мембраны как фильтрат. Основная часть потока выходит из системы в рабочую емкость, а затем вновь поступает в циркуляционный контур через узкие каналы (рис.3 и 4).

Такая фильтрация постоянного потока сквозь мембрану называется кросс-флоу. Прерывание ламинарного потока, которое вызывается применением сетки в узких каналах, а также тангенциальный поток вызывают эффект самоочистки модуля. В результате этого не происходит скопления частиц или засорения модуля, что значительно увеличивает продолжительность использования фильтрационной системы.

Очень важным моментом при создании системы фильтрации, показанной на рисунке 4, является подбор насосного оборудования. Это связано с необходимостью правильной организации гидродинамического режима в системе. На рисунках 5 и 6 пока-

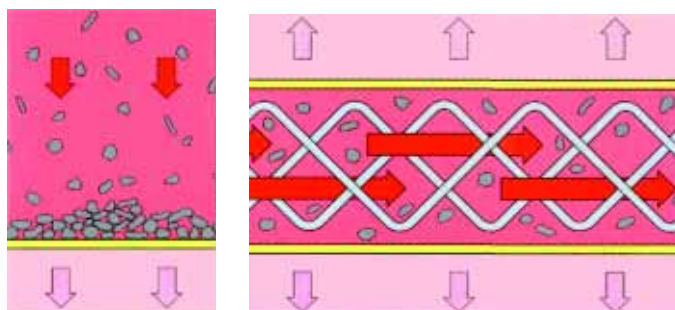


Рисунок 1. Статическая фильтрация под давлением
Рисунок 2. Динамическая фильтрация – кросс-флоу

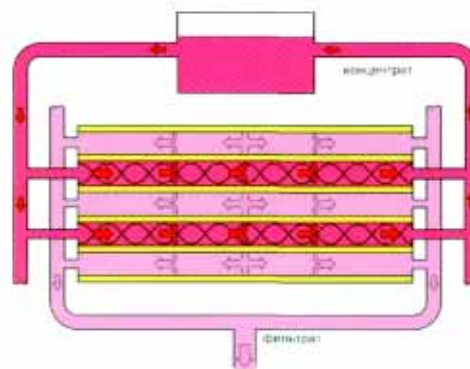


Рисунок 3. Принцип фильтрации кросс-флоу

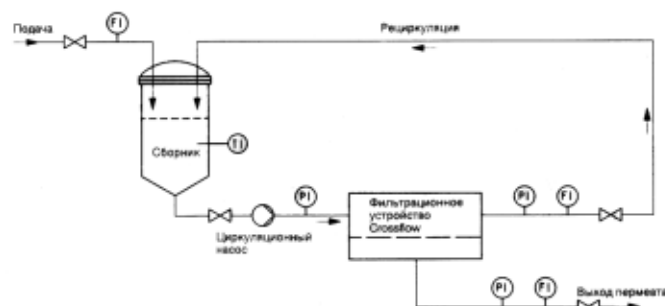


Рисунок 4. Схема фильтрации кросс-флоу

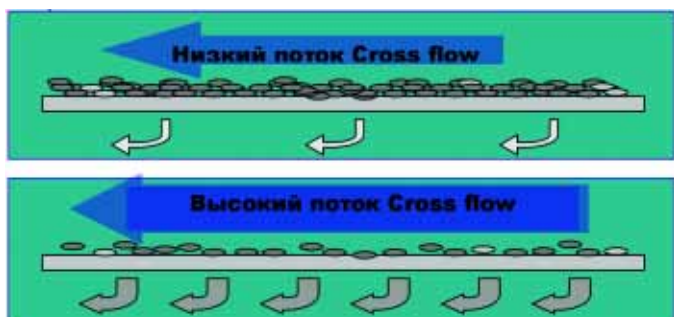


Рисунок 5. Эффект скорости потока

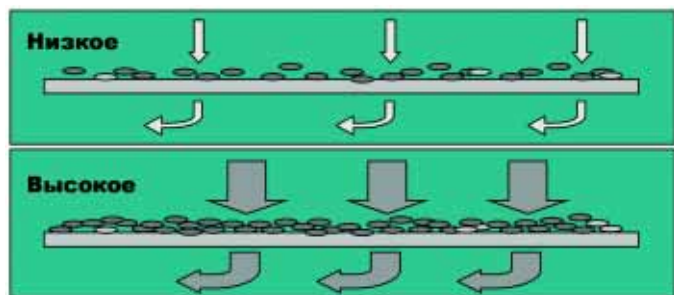


Рисунок 6. Эффект трансмембранного дифференциального давления

заны возможные варианты организации процесса фильтрации. Низкий поток кросс-флоу и высокое трансмембранное дифференциальное давление практически приводят к фильтрации в тупиковом режиме. Высокий поток кросс-флоу и низкое трансмембранное дифференциальное давление не обеспечивают нужной скорости фильтрации.

На практике насосное оборудование должно обеспечивать для процесса микрофильтрации линейную скорость потока над мембраной более 1,5 м/с и давление 1,5-2,0 бар; для процесса ультрафильтрации – линейную скорость потока более 1,5 м/с и давление до 5,0 бар.

Экономичность и всесторонность

Поперечное ведение фильтруемой среды к поверхности фильтра действует против отложения частиц и обеспечивает соответственно долгий срок службы фильтра. Этот эффект усиливают при необходимости обратной промывкой фильтра фильтратом или изменением направления входного потока. С помощью специального очищающего средства можно очистить модульные фильтры даже от закоренелых отложений. Результатом является особенно долгий срок службы применяемых модулей. Некоторые установки работают до 4-5 лет с модулями, встроенными при вводе установки в эксплуатацию.

Модули имеются в различных исполнениях в зависимости от цели фильтрации. В распоряжении имеются мембранные микро-, ультра- и нанофильтры из различных материалов с различными величинами пор или разделяющими границами по номинальному молекулярному весу, при помощи которых возможен широкий спектр применения: от сбора клеток до устранения пирогенов. С помощью простой замены модулей можно микрофильтрационную систему преобразовать в ультрафильтрационную систему. Причём модульность системы позволяет выбрать площадь фильтрации от 0,1 м² до 100 м². К тому

же возможно приспособление системы к необходимым скоростям потока. Даже чувствительные животные клетки можно без особых потерь сконцентрировать в системе кросс-флоу.

Эти компактные установки можно без труда встроить в Up stream- или Down stream процессы.

Инжиниринг Кросс-флоу

Независимо от того, идет речь о лабораторном или промышленном масштабе, о микрофильтрации или ультрафильтрации, о полностью автоматическом, частично автоматическом или процессе, управляемом вручную, о встроенных в существующие процессы или отдельных системах на основании нашего многолетнего опыта в области фильтрации с кросс-флоу и тесного сотрудничества с потребителями во всех областях применения, мы обладаем необходимыми знаниями, чтобы сконструировать установку кросс-флоу для любой специальной фильтрационной задачи.

Из-за многочисленных возможностей, которыми обладают системы кросс-флоу обязательно необходимо при разработке специального оптимально согласованного решения учитывать следующие аспекты:

- В какой процесс встраивается система?
- Имеются специальные или фирменные предписания, которые необходимо учесть?
- Каковы специфические требования продукта?
- Какую очистку или стерилизацию необходимо проводить?
- Какая степень автоматизации желаемая?
- Как должны приготавливаться необходимые среды процесса (фильтруемый продукт, вода, воздух, пар)?
- Каковы условия помещения?

В зависимости от этих требований в каждом конкретном случае подбирают фильтрующие элементы и соответственно решаются вопросы аппаратурного оформления процесса фильтрации.

Типы фильтрующих элементов и аппаратурное оформление процесса фильтрации в режиме кросс-флоу

Для организации процесса фильтрации в поперечном потоке используются мембранные фильтрующие элементы, фильтродержатели и вспомогательное оборудование. Удовлетворить всем требованиям в одной фильтрационной системе практически невозможно. Поэтому для каждого конкретного процесса следует подбирать оптимальную конструкцию фильтрующего мембранного аппарата (фильтродержатель + фильтрующий элемент + насосное оборудование), которая обеспечивала бы наиболее выгодные условия проведения процесса.

Каждый тип элемента предполагает использование специальных зажимных устройств (фильтродержателей), которые имеют модульную конструкцию, т.е. имеют возможность установки в них одного или более фильтрующих элементов в зависимости от необходимой пропускной способности системы.

В настоящее время можно выделить пять типов фильтрующих элементов для систем кросс-флоу, которые нашли широкое применение, как в научных исследованиях, так и в промышленных установках.

1. Плоскорамные (кассетные) фильтрующие элементы

Плоскорамный фильтрующий элемент представляет собой прямоугольный блок, содержащий пакет попарно параллельно расположенных мембран, между которыми проходит дренажный сетчатый слой (рис. 8). Дренажные слои расположены на расстоянии 0,5-5 мм, образуя межмембранное пространство для протока разделяемого раствора. Разделяемый раствор последовательно проходит через фильтрующие элементы (если их установлено в аппарате несколько), концентрируется, удаляется, в то время как прошедший через мембрану фильтрат уходит через дренажные слои в радиальном направлении. Кассеты изготавливаются на основе микро- и ультрафильтрационных мембран в нескольких типоразмерах (рис. 7), рабочая поверхность мембраны в одной кассете может достигать: 0,1; 0,6/0,7; 3,0 м².



Рисунок 7. Плоскорамные фильтрующие элементы

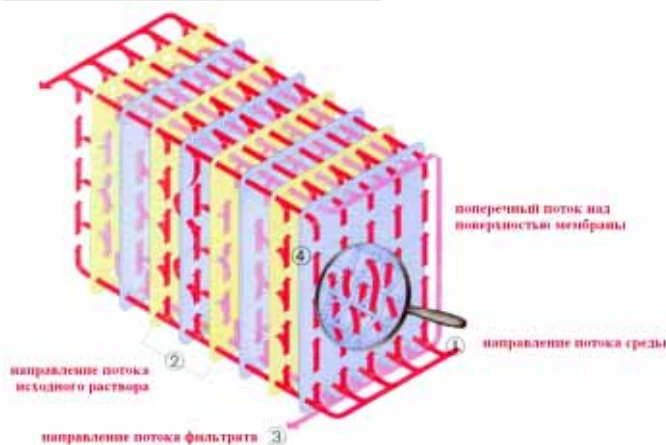


Рисунок 8. Схема плоскорамного фильтрующего элемента

2. Рулонные фильтрующие элементы

Пакет, состоящий из двух мембран, разделенных гибкой пористой пластиной, и гофрированной сетки-сепаратора, образующей межмембранные каналы, навивается в виде спирали на трубку с прорезями для прохода фильтрата. Разделяемый раствор движется по межмембранному каналу. Рабочая поверхность мембран увеличивается за счет дополнительного диаметра спирали или размера проходного канала и может достигать 10-20 м². Фильтрующие элементы рулонного типа изготавливаются как микро-, так и ультрафильтрационные и используются как для лабораторных, так и для пилотных и крупных промышленных установок (рис. 9 и 10).

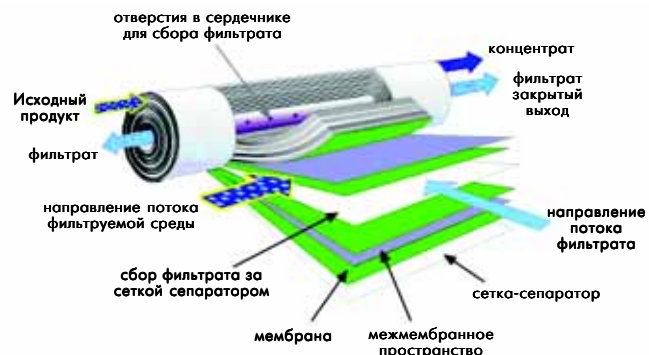


Рисунок 9. Схема рулонного элемента



Рисунок 10. Рулонный фильтрующий элемент

3. Трубчатые фильтрующие элементы

Трубчатые элементы представляют собой пакет, собранный из трубок диаметром 1/2" и 1", изготовленных из усиленного полимерного материала, стекловолокна или синтетической бумаги.

На внутреннюю поверхность трубки наносят специальным образом полимерную мембрану как микрофильтрационную, так и ультрафильтрационную. Количество трубок в одном элементе может быть 1, 3, 7, 15, 19 и 37 (рис. 11).

Трубчатые элементы выпускают как готовые фильтрационные системы, не требующие отдельных фильтродержателей (рис. 12), так и элементы, для которых нужны специальные корпуса. Отличительной особенностью трубчатых элементов является то, что с их помощью можно фильтровать продукты с высоким содержанием твердых частиц (>10% объемных).

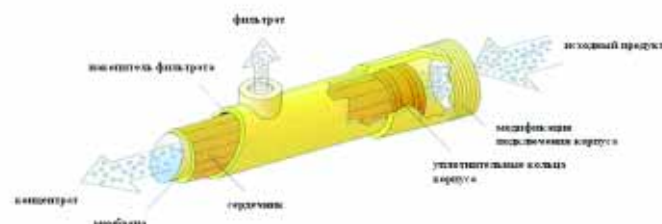


Рисунок 11. Схема трубчатого фильтрующего элемента



Рисунок 12.
Трубчатый фильтрующий элемент

4. Половолоконные фильтрующие элементы

Такой элемент (рис. 13) состоит из полых трубок малого диаметра (0,5 – 2,00 мм). Волокна собираются в пучки длиной до 1,0 м, которые по концам прикрепляются к корпусу элемента с помощью эпоксидной смолы и уплотнений. Разделяемый раствор движется вдоль наружной поверхности полых волокон и по их внутренним капиллярам отводится в сборники на концах элемента, образуя фильтрат. Концентрированный элюат непрерывно выводится из фильтрационного устройства. Рабочая поверхность мембраны зависит от диаметра используемых волокон и может достигать 20000 м²/м³. Однако при эксплуатации таких фильтров предъявляются повышенные требования к предварительной очистке разделяемых растворов от взвесей: фильтры предназначены преимущественно для особо чистых растворов, скорость движения раствора с некоторым механическим загрязнением невелика и может привести к быстрому забиванию проходного канала. В случае применения дополнительного давления жестко закрепленная трубка не выдерживает и лопается. В случае выхода из строя части полых волокон (причем практически невозможно установить какой именно) приходится заменять весь волоконный пучок. В связи с этим фильтрующие элементы не находят перспективного применения.



Рисунок 13. Половолоконные фильтрующие элементы - Hollow Fiber

5. Керамические фильтры

Керамические фильтрующие элементы представляют собой конструкцию (модуль), которая изготовлена из отдельных керамических элементов (рис. 14). В качестве подложки обычно применяют очень чистый α - Al_2O_3 с размером пор от 1 нм до 1,4 мкм. В качестве фильтрующего слоя применяют Al_2O_3 , Zn_2O_2 , TiO_2 , отдельные керамические элементы с нанесенным фильтрационным слоем вставляются в корпуса, по торцам заливаются специальными компаундами. Обычно длина такого элемента составляет 1 метр. В зависимости от типоразмера элемента фильтрующая поверхность составляет 1,4 - 1,8 м².

Модуль	Конструкция и размеры	Мембрана

Рисунок 14. Керамические фильтрующие элементы

УСТАНОВКИ

Большое разнообразие высокоэффективных фильтрующих элементов предполагает и большое разнообразие конструктивных решений в виде фильтрационных установок. Однако в биофармацевтической промышленности самое широкое распространение получили фильтрационные установки с плоскорамными кассетными фильтрующими элементами. Их широкое применение связано со многими причинами:

1. Незначительные объемы перерабатываемой среды – до 1500 л.
2. Минимальный «мертвый» объем системы, т.е. объем жидкой фазы, который остается в системе. Это связано также и с тем, что многие жидкие препараты имеют достаточно высокую цену, такие как, например, альбумин, иммуноглобулин, некоторые вакцины и сыворотки.
3. Возможность управлять системой, как в ручном, так и в автоматическом режиме.

Фирмами «Sartorius Stedim Biotech» и «Владисарт» был разработан целый ряд микро- и ультрафильтрационных установок, рассчитанных на различную производительность по исходному продукту.

Отличительной особенностью фильтрационных систем с плоскорамными фильтрующими элементами является тот факт, что они поддаются линейному масштабированию. Т.е. отработав технологию на лабораторной установке (рис. 15), полученные данные можно использовать для расчета опытно-промышленной и промышленной установок (рис. 16). Такой схемой работы пользуются специалисты как



Рисунок 15. Лабораторная фильтрационная установка



Рисунок 16. Промышленная фильтрационная установка

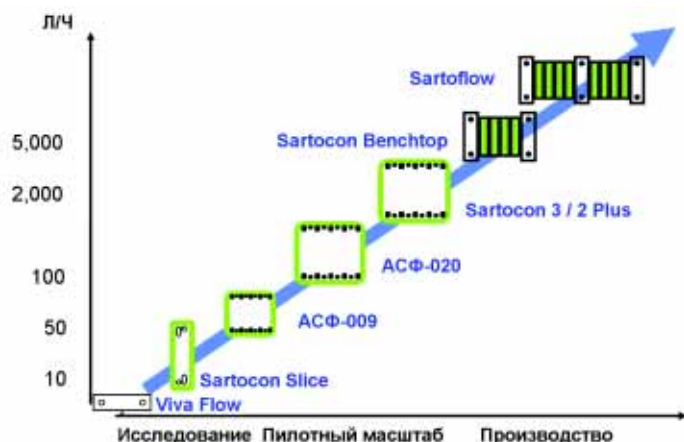


Рисунок 17. Линейное масштабирование систем динамической фильтрации на кассетах

фирмы «Sartorius Stedim Biotech», так и ЗАО «Владисарт» (рис. 17).

ПРИМЕРЫ РЕАЛИЗОВАННЫХ ПРОЕКТОВ

Можно очень много говорить о теории фильтрации, о последних достижениях в этой области, но практиков всегда интересует только один вопрос: На каком предприятии это работает?

ЗАО «Владисарт» работает на отечественном рынке почти 20 лет и накоплен определенный опыт в области фильтрации жидких лекарственных средств. Вот некоторые конкретные примеры.

1. Служба переливания крови РФ. Получение растворов альбумина и иммуноглобулина - более двадцати станций переливания крови.



Рисунок 18. Установка для получения иммуноглобулина на «Имбио» г. Н.-Новгород

2. Получение иммунопрепаратов – ФГУП «НПО «Микроген».

3. Производство бифидумбактерина – ЗАО «Партнер».

4. Производство интерферона – ЗАО «Биокад».

5. Производство вакцин и сывороток для животных – Армавирская, Ставропольская, Щелковская биофабрики, Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности ГУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» г. Казань.

6. Предприятия микробиологии и биотехнологии – г. Пущино, г. Оболенск Московской области.

7. Предприятия РОАО «Росбиопром» и многие другие.

В статье изложены общие принципы и ряд конкретных примеров использования динамической фильтрации в биофармацевтическом производстве. Но чтобы правильно подобрать систему фильтрации, необходим личный контакт с клиентом и мы готовы к самому тесному взаимовыгодному сотрудничеству.

600031, г. Владимир, ул. Добросельская, 191-Г
 Телефон/факс: (4922) 21-34-86, 31-29-68, 31-27-55
 E-mail: vladisart@vtsnet.ru www.vladisart.ru

Оборудование и расходные материалы для производства и контроля качества фармацевтических препаратов

Оборудования для лабораторий:

- приборы и материалы для контроля жидких сред и газов методами фильтрации;
- ферментационное оборудование;
- лабораторные насосы и компрессоры, системы получения воды лабораторного качества;
- весы, шейкеры, анализаторы влажности, гомогенизаторы, центрифуги, термостаты, pH-метры, и т.д.

Расходные материалы изготавливаются из фильтрующих картонов, волоконных и мембранных материалов, используемых при фильтрации в тангенциальном (поперечном) потоке и при напорной (тупиковой) фильтрации партий различных объемов от лабораторных до промышленных.

Установки для:

- концентрирования в производстве белковых препаратов;
- очистки в вакцинно-сывороточном производстве;
- получения апиrogenных растворов и воды для инъекций;
- доведения водных растворов, фармацевтических и биологических продуктов до требуемой концентрации;
- получения условно стерильных и стерильных препаратов.

реклама