



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

---

Fakulta strojní  
Ústav procesní a zpracovatelské techniky

# Reaktory a bioreaktory ve farmaceutickém průmyslu Reactors and Bioreactors for Pharmaceutical Industry

Bakalářská práce

Studijní program: Teoretický základ strojního inženýrství

Vedoucí práce: prof. Ing. Tomáš Jirout, Ph.D.

**Tereza Bílková**



## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Pro: **Tereza Bílková**

Program: B2342 Teoretický základ strojního inženýrství

Obor: 2301R000 bezoborový

Název tématu: **Reaktory a bioreaktory ve farmaceutickém průmyslu**

Title: **Reactors and bioreactors for pharmaceutical industry**

### *Zásady pro vypracování:*

Zpracujte rešerši zaměřenou na aspekty konstrukce a provedení reaktorů a bioreaktorů ve farmaceutickém průmyslu. V rámci práce zpracujte následující dílčí cíle:

1. Seznamte se s technologiemi výroby léčiv a na základě literární a patentové rešerše se podrobně zaměřte na konstrukci srdce těchto technologií - reaktory a bioreaktory.
2. Proved'te rozbor konstrukce a provedení jednotlivých částí reaktoru (nádoba, míchání, temperace, dávkování, MaR).
3. Vyberte si jednu klíčovou část reaktoru a definujte její parametry nutné pro konstrukci a provoz zařízení.

*Rozsah grafických prací:* dle potřeby

*Rozsah průvodní zprávy:* rozsah cca 25 stran

*Seznam odborné literatury:* dle doporučení vedoucího práce a vlastní rešerše

*Vedoucí bakalářské práce:* prof. Ing. Tomáš Jirout, Ph.D.

*Konzultant bakalářské práce:*

*Datum zadání bakalářské práce:* 25. dubna 2016

*Termín odevzdání bakalářské práce:* 10. června 2016

Neodevzdá-li student bakalářskou nebo diplomovou práci v určeném termínu, tuto skutečnost předem písemně zdůvodnil a omluva byla děkanem uznána, stanoví děkan studentovi náhradní termín odevzdání bakalářské nebo diplomové práce. Pokud se však student/ka řádně neomluvil/a nebo omluva nebyla děkanem uznána, může si student/ka zapsat bakalářskou nebo diplomovou práci podruhé

*Posluchač bere na vědomí, že je povinen vypracovat bakalářskou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v bakalářské práci.*

Zadání bakalářské práce převzal dne

21. 4. 2016

.....

TJ

.....  
prof. Ing. Tomáš Jirout, Ph.D.  
vedoucí ústavu



.....

prof. Ing. Michael Valášek, DrSc.  
děkan fakulty

V Praze dne 19. dubna 2016

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a uvedla jsem všechny použité podklady a literaturu.

V Praze dne .....

.....

Tereza Bílková

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala panu prof. Ing. Tomáši Jiroutovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a vstřícnost při vypracování této bakalářské práce. Dále děkuji svému zaměstnavateli za užitečné rady a pochopení. A v neposlední řadě své rodině za podporu a shovívavost po celou dobu mého studia.

## Anotační list

<b>Jméno autora:</b>	Tereza
<b>Příjmení autora:</b>	Bílková
<b>Název práce česky:</b>	Reaktory a bioreaktory ve farmaceutickém průmyslu
<b>Název práce anglicky:</b>	Reactors and Bioreactors for Pharmaceutical Industry
<b>Rozsah práce:</b>	<b>počet stran:</b> 56
	<b>počet obrázků:</b> 25
	<b>počet tabulek:</b> 4
	<b>počet příloh:</b> 0
<b>Akademický rok:</b>	2015/2016
<b>Jazyk práce:</b>	čestina
<b>Ústav:</b>	Ú 12 118 – Ústav procesní a zpracovatelské techniky
<b>Studijní program:</b>	B2342 Teoretický základ strojního inženýrství
<b>Vedoucí práce:</b>	prof. Ing. Tomáš Jirout, Ph.D.
<b>Oponent:</b>	
<b>Konzultant práce:</b>	
<b>Zadavatel:</b>	ČVUT v Praze, Fakulta strojní, Ú 12118

### Anotace česky:

Bakalářská práce se věnuje tématice technologie výroby léčiv, jejímž jádrem je konstrukce reaktorů a bioreaktorů. Zabývá se rozbohem konstrukce a provedení jednotlivých částí reaktorů, kterými jsou nádoba, míchání, temperace, dávkování, měření a regulace aj. Blíže se práce věnuje temperaci nádoby, rozebírá způsoby ohřevu a uvádí základní výpočtové vztahy. Dále poskytuje přehled hlavních součástí míchacího zařízení a zaměřuje se na míchadla a jejich dimenzování.

**Anotace anglicky:**

The embodiment of manufacturing technology of pharmaceuticals represents reactor and bioreactor design. This thesis deals with design of following components: vessel design, mixing task, heat transfer, operating concept (batch/semi-batch/continuous), measurement and control devices, etc. The thesis closely deals with means of heat transfer and provides essential calculations. The work also provides an overview of the main components of mixing equipment and focuses on impellers and dimensioning.

**Klíčová slova:** reaktory, bioreaktory, míchací zařízení, temperace

**Využití:** stručný postup při navrhování reaktoru

# Obsah

Úvod .....	12
1. Návrh reaktoru .....	14
1.1. Typy reaktorů .....	14
1.1.1. Vsádkové a průtočné reaktory .....	14
1.1.2. Heterogenní reaktory .....	17
1.1.3. Bioreaktory .....	19
1.2. Volba typu reaktoru .....	20
2. Míchaný vsádkový reaktor .....	22
2.1. Stavba reaktoru .....	22
2.2. Nádoba .....	22
2.2.1. Tvar nádoby .....	23
2.2.2. Dno nádoby .....	23
2.2.3. Víko nádoby .....	24
2.2.4. Hrdla, pracovní otvory a průlezy .....	24
2.2.5. Vnitřní součásti, vestavby .....	26
2.3. Temperace reaktoru .....	28
2.4. Míchací zařízení .....	34
2.4.1. Umístění míchacího zařízení .....	34
2.4.2. Konstrukční uspořádání míchacích zařízení .....	35
2.4.3. Pohon .....	36
2.4.4. Ucpávka .....	36
2.4.5. Hřídel .....	39
2.4.6. Míchadlo .....	42
2.5. Měření a regulace .....	50
3. Výpočet zařízení .....	51
4. Materiály .....	52



Závěr .....	53
Seznam použité literatury .....	55

## Seznam obrázků

Obrázek 1: a) vsádkový reaktor, b) průtočný trubkový reaktor, c) průtočný míchaný reaktor ..	14
Obrázek 2 - Reaktory s pevným ložem: a) zasypaný katalyzátorem v celém objemu, b) trubkový katalytický reaktor, c) ohříváný s katalyzátorem rozděleným do vrstev [3] .....	18
Obrázek 3 - Reaktory s fluidním ložem: e) s fluidním ložem s trubkami, f) s možností regenerace katalyzátoru, g) s probublávaným fluidním ložem, h) s cirkulujícím fluidním ložem [3]	19
Obrázek 4 - Stavba reaktoru [10] .....	22
Obrázek 5 - Obvyklé tvary nádob [11] .....	23
Obrázek 6 - Umístění vstupních a výstupních hrdel.....	25
Obrázek 7 - Sprchovací hlavice a trysky [16].....	26
Obrázek 8 - Nejčastější typy narážek [13] .....	27
Obrázek 9 - Narážky pro sanitární aplikace [12] .....	27
Obrázek 10 - Používané způsoby temperace nádoby [17].....	28
Obrázek 11 - Termické odpory pro přenos tepla v reaktoru [17] .....	30
Obrázek 12 - Topná spirála a její geometrie [17] .....	32
Obrázek 13 - Vertikální svazky trubek a narážkové topné systémy [17] .....	32
Obrázek 14 - Umístění míchacího zařízení.....	34
Obrázek 15 - Konstrukce míchacího zařízení [11] .....	35
Obrázek 16 - Jednoduchá mechanická ucpávka [18] .....	37
Obrázek 17 - Dvojitá mechanická ucpávka [18] .....	38
Obrázek 18 - Magnetická spojka [23].....	39
Obrázek 19 - Proudění v nádobě – a) axiální, b) radiální, c) tangenciální [24] .....	42
Obrázek 20 - Míchadla Chemineer.....	46
Obrázek 21 - Míchadla Ekato .....	46
Obrázek 22 - Míchadla řady NovAseptic [42].....	46
Obrázek 23 - Příkonové charakteristiky některých typů míchadel [24].....	47
Obrázek 24 - Suspendace pevné fáze v nádobě [12] .....	48
Obrázek 25 - Závislost čerpacího kritéria na Reynoldsově kritériu pro turbínové míchadlo [13] .....	49

## Seznam tabulek

Tabulka 1 - Výhody a nevýhody použití jednotlivých typů reaktorů.....	20
Tabulka 2 - Přehled používaných topných systémů.....	33
Tabulka 3 - Konstrukční provedení míchadel.....	45
Tabulka 4 - Měřené veličiny a měřící přístroje.....	50

## Úvod

Farmaceutický průmysl zaznamenal, stejně jako mnoho dalších vědních a průmyslových oborů, v posledních desetiletích ohromný růst. Na poli průmyslu má však zvláštní postavení. Patří k odvětvím, kterým se tento vývoj předpovídá i do budoucna. Trend růstu spotřeby léků v populaci zřejmě jen tak nevytizí. S tím přicházejí požadavky nejen na soukromý sektor, ale v případě farmaceutického průmyslu také na vysoké školy a další výzkumná pracoviště. Všichni výše zmínění přispívají k rozvoji farmaceutického průmyslu, k vývoji léků a postupů výroby.

S tím se pojí vysoká finanční náročnost provozu takových pracovišť. Farmaceutický průmysl je na kapitálu vysoce závislý, ať už pochází od vlastníků firem, od státu nebo nadnárodních uskupení ve formě dotací. Finance jsou pak využity pro výzkum a vývoj a následně pro výrobu. Pokud je tedy v silách laboratoří a výrobních linek navýšit produktivitu, snížit náklady nebo docílit vyššího zisku, sáhnou po takové možnosti. A to by mělo být cílem správného návrhu zařízení, ve kterých se léky vyrábějí – reaktorů.

Specifickým rysem výroby ve farmaceutickém průmyslu je zejména vysoká nutnost kontroly procesů. Značné množství reakcí je citlivé na změny podmínek míchání, proto se stalo jedním z hlavních bodů zájmu, nejen z hlediska regulace, ale také optimalizace vývoje a návrhu samotných zařízení.

Protože v jedné nádobě často probíhá současně více operací, např. míchání, ohřev, průběh samotné reakce atd., je důležitým úkolem je všechny zkoordinovat. Ne vždy je to jednoduché, jelikož co může být vhodné pro jednu operaci, pro druhou může být nežádoucí. Což nastoluje základní otázku, zda vůbec lze vytvořit takové podmínky, při kterých bude možno zajistit všechny požadavky výroby.

Pro některé složitější procesy se nemusí podařit nalézt jedno ideální řešení pro průběh všech operací, ačkoli pro každou zvlášť bychom byli schopni navrhnout vhodné podmínky. V takovém případě přichází v úvahu návrh takového míchacího systému, který zajistí hladký průběh té nejsložitější z probíhajících operací. Ve zkušebním zařízení může dokonce celý proces probíhat uspokojivě, avšak při zvyšování objemu pro výrobu se mohou objevit různé problémy, např. nadměrné míchání s ohledem na požadovanou krystalizaci, nadměrná tvorba jemných částic, emulzí nebo pěny.

V některých případech tak nebude možné zajistit výrobu v takovém měřítku, jaké je požadováno výrobním závodem. Pak se přistupuje ke zvláštním konstrukcím, jako jsou soustavy průtočných reaktorů nebo jiné specializované míchací systémy. [1]

Právě postup práce při návrhu reaktorů a bioreaktorů pro farmaceutický průmysl bude cílem této bakalářské práce. Nastínění hlavních bodů zájmu při návrhu a variant jejich řešení pro různé podmínky výroby léčiv. Při návrhu reaktorů se nejprve zaměřím na výběr vhodného typu reaktoru. Dále se budu zabývat konstrukčními provedeními tohoto typu reaktoru a dalšími jeho součástmi. Těžištěm této práce pak bude míchání a temperace reaktoru, které vnímám jako stěžejní procesy pro výrobní činnost reaktoru.

# 1. Návrh reaktoru

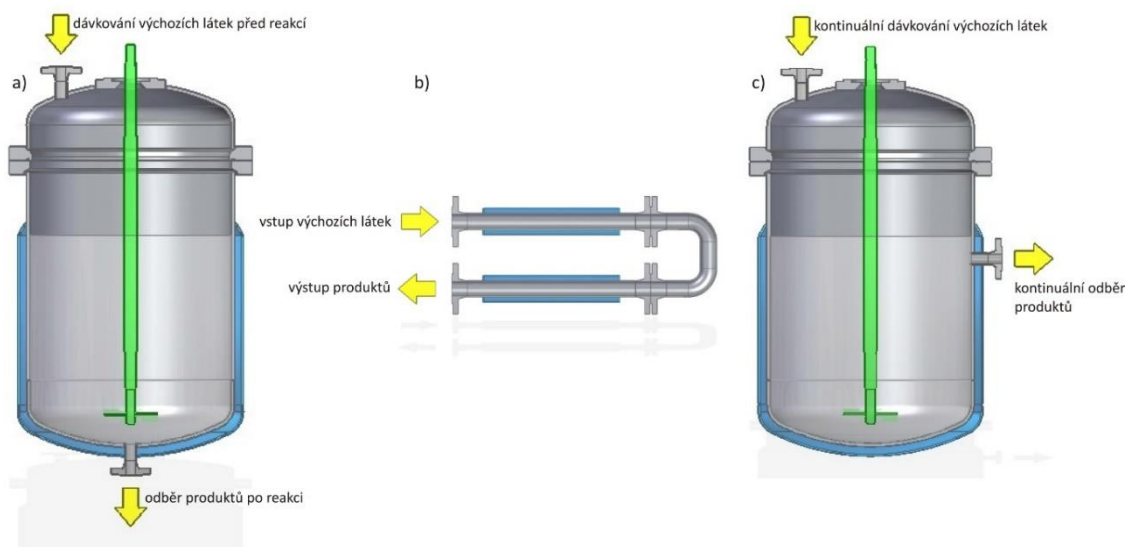
Navrhování reaktorů a bioreaktorů začíná v laboratořích, kde vznikají nové potřebné látky a léčiva. Základem vývoje téměř všech nových látek jsou znalosti z oblasti chemické kinetiky a termodynamiky. Jde však o komplexní systém, který zahrnuje znalosti nejen z chemie, ale mnoha dalších oborů, mezi něž můžeme řadit také přenos hmoty a tepla. To vše vede k návrhu vhodných reakčních podmínek, výběru typu a velikosti reaktoru. Při rozhodování je třeba brát v úvahu variabilitu výroby, její bezpečnost a dopady na životní prostředí. Na druhou stranu je třeba se zabývat náklady na výrobu, a to jak pořizovacími, tak provozními. [2]

## 1.1. Typy reaktorů

Reaktory a bioreaktory lze dělit podle několika různých hledisek. Základní rozdělení se týká výskytu fází v reaktoru. Dle toho dělíme reaktory na homogenní, kde jsou látky pouze v jedné fázi, a heterogenní, kde se nachází dvě nebo všechny tři fáze – plyn, kapalina, tuhá látka.

### 1.1.1. Vsádkové a průtočné reaktory

Velmi často se setkáváme s dělením reaktorů podle toku na vsádkové a průtočné. Ve farmaceutickém průmyslu se ve velké většině případů setkáváme s míchanými reaktory vsádkovými (viz. obr.1 a)) a poloprůtočnými. Důvodů je hned několik.



Obrázek 1: a) vsádkový reaktor, b) průtočný trubkový reaktor, c) průtočný míchaný reaktor

Ve vsádkových reaktorech proběhne reakce až do kompletní přeměny limitujícího reaktantu. Je tedy řízena časem a není třeba kontrolovat stupeň přeměny, který u průtočných reaktorů závisí na době setrvání látek v reaktoru. Další výhodou je přesné složení vsádky, které může být za účelem zlepšení kvality produktů také snadno upraveno. Velikost reaktoru často

odpovídá nepříliš vysokým požadavkům na produktivitu, které jsou pro toto odvětví typické. Vsádkové reaktory jsou tedy vhodné pro menší objemy, laboratorní použití a procesy, kde je obtížné využití kontinuálního toku.

Mezi hlavní výhody tohoto typu reaktorů patří především jeho mnohoúčelovost a regulovatelnost. V jednom reaktoru lze po důkladném vyčištění a případných drobných úpravách vyrábět více různých produktů, což je výhodné pro menší výrobní linky. Z těchto důvodů je klíčové použití univerzálních míchacích zařízení a pohonů s proměnnými otáčkami. Reaktory lze také snadno odstavit.

Reaktor je naplněn výchozími látkami, následně uzavřen a zahříván, pokud je to pro chemickou reakci nutné. Složení látek se mění v průběhu času. Dle [3] platí pro vsádkový reaktor pracující za izotermních podmínek soustava látkových bilančních rovnic:

$$\frac{dn_j}{dt} = V \sum_i v_{ij} r_i = V \sum_i R_j \quad (1),$$

kde

$dn_j$  je změna látkového množství látky  $j$  [mol],

$dt$  je diferenciál času [s],

$V$  je objem tekutiny [ $m^3$ ],

$v_{ij}$  je stechiometrický koeficient  $j$ -té složky v  $i$ -té reakci [-],

$r_i$  je reakční rychlost [mol/s],

$R_j$  je rychlost látkové přeměny  $j$ -té složky [mol/ $m^3s$ ].

Pro klíčovou složku A tak v reaktoru, kde probíhá pouze jedna reakce, platí:

$$\frac{dn_A}{dt} = V v_A r = V R_A \quad (2).$$

Dobu trvání reakce  $t_R$  [s] získáme zavedením konverze složky A ( $X_A$ ) do rovnice (2) a následnou integrací:

$$\int_0^{t_R} dt = t_R = n_{A0} \int_{X_{A0}}^{X_{Af}} \frac{dX_A}{V(-v_A)r(X_A, T)} = -n_{A0} \int_{X_{A0}}^{X_{Af}} \frac{dX_A}{V R_A} \quad (3).$$

Je třeba zmínit i nevýhody vsádkových reaktorů. V nádobě může docházet k nerovnoměrné intenzitě promíchávání vsádky, která se může na některých místech shlukovat a vytvářet nežádoucí produkty. V reaktoru obvykle probíhá více operací najednou a podmínky vhodné pro jednu z nich nemusí vyhovovat dalším. Při vyšších požadavcích na přenos tepla je

nutno použít duplikátorové pláště, které zahřívají nebo ochlazují nádobu dle aktuální potřeby, nebo topných spirál.

Pro větší objemy se ve farmaceutickém průmyslu s výhodou používá průtočných reaktorů, které navíc mohou pokrýt nedostatky vsádkových systémů, jakými jsou přenos tepla, hmoty nebo míchání. U průtočných reaktorů se snižuje riziko vzniku nežádoucích reakcí. Můžeme je dále dělit na průtočné ideálně míchané reaktory (obr. 1 c)) a průtočné reaktory s pístovým tokem (obr. 1 b)).

Průtočné ideálně míchané reaktory se ve farmaceutickém průmyslu používají zřídka, zvyšují produktivitu výroby, avšak vykazují problémy se selektivitou produktů. Primárně se používají pro reakce v kapalně fázi.

Pro reaktor pracující v ustáleném stavu za izotermních podmínek platí dle [3] bilanční rovnice:

$$\dot{n}_{jf} - \dot{n}_{j0} = V \sum_i v_{ij} r_i \quad (4),$$

kde

$\dot{n}_{jf}$  je molový odtok složky j [ $kmol/s$ ],

$\dot{n}_{j0}$  je molový přítok složky j [ $kmol/s$ ].

Po dosažení vztahu  $\dot{n}_{jf} = \dot{n}_{j0}(1 - X_{jf})$  pro molové toky na výstupu a na vstupu do reaktoru, získáme pro jedinou reakci výchozí složky A rovnici vyjadřující prostorový čas  $t_p$ :

$$\frac{V}{\dot{V}_0} = -c_{A0} \frac{X_{Af}}{R_A(X_{Af}, T_f)} = t_p \quad (5),$$

kde

$\dot{V}_0$  je objemový tok do reaktoru [ $m^3/s$ ],

$c_{A0}$  je počáteční molární koncentrace složky A na vstupu do reaktoru [ $mol/m^3$ ],

$X_{Af}$  je konečná konverze složky A [1],

$T_f$  je výstupní teplota [K].

Průtočné reaktory s pístovým tokem se vyznačují vysokou účinností míchání, dobrou regulací teplotního profilu a reakčního času. Intenzita míchání v dobře navrženém trubkovém reaktoru může být dokonce vyšší než v okolí míchadla u míchaného reaktoru. Výhodou použití průtočného reaktoru s pístovým tokem je dosažení vyrovnanějších podmínek průběhu reakce



než u vsádkových reaktorů. Možnost experimentování je u průtočných reaktorů omezená, jelikož množství látek potřebných pro průchod i nejmenším z testovacích zařízení je relativně vysoké.

Tento typ reaktorů se nejčastěji používá pro reakce v plynné fázi. U reaktorů s pístovým tokem je nejvyšší koncentrace výchozích látek na vstupu a směrem k výstupu se postupně snižuje. Jedná se o trubkový reaktor, kde na řezu je rychlost, teplota i koncentrace látek stejná.

Bilanční rovnice pro tento typ reaktorů pracujících za izotermních podmínek dle [3] je:

$$-\dot{n}_{j0} \frac{dX_A}{dV} = \sum_i v_{ij} r_i = \sum_i R_{ij} \quad (6)$$

nebo v integrálním tvaru:

$$\frac{V}{\dot{n}_{j0}} = - \int_{X_{A0}}^{X_A} \frac{dX_A}{\sum_i v_{ij} r_i} \quad (7),$$

pro molový přítok  $\dot{n}_{j0}$  [ $kmol/s$ ] složky  $j$ . Objem reaktoru nutný k dosažení požadované konverze reakční směsi, ve které probíhá pouze jedna reakce, lze dopočítat z rovnice:

$$\frac{V}{\dot{n}_{A0}} = \int_0^{X_{Af}} \frac{dX_A}{(-v_A)r(X_A)} \quad (8)$$

a po dosazení  $\dot{n}_{A0} = \dot{V}_0 \cdot c_{A0}$ , získáme vztah pro prostorový čas:

$$\frac{V}{\dot{V}_0} = c_{A0} \int_0^{X_A} \frac{dX_A}{(-v_A)r} = t_p \quad (9).$$

[1] [2] [3] [4] [5]

### 1.1.2. Heterogenní reaktory

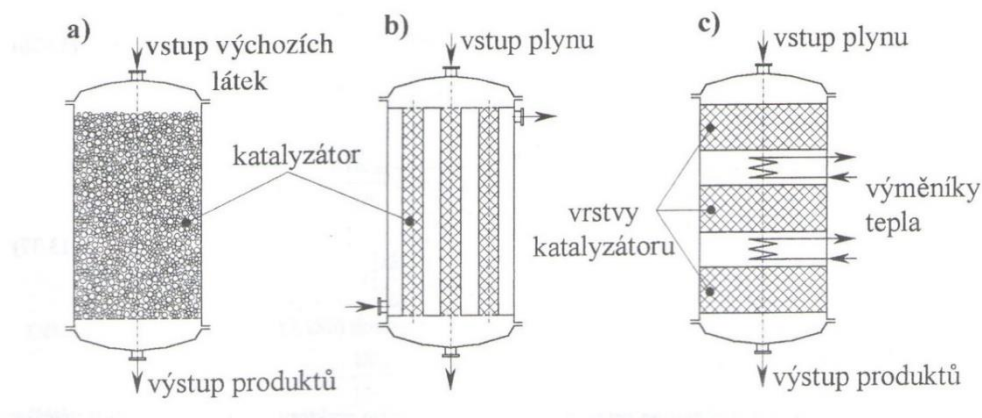
S heterogenními reaktory se ve farmaceutickém průmyslu setkáváme velmi často. Kvůli omezené nebo nízké rozpustnosti reakčních složek se do reaktorů přidávají katalyzátory v pevné fázi. Heterogenní systémy mohou v některých případech přinést vyšší výtěžnost, proto se někdy přistupuje k takové úpravě reakcí, která zaručí průběh v heterogenních podmínkách, nebo se systém od počátku navrhuje jako heterogenní.

U heterogenních reaktorů se můžeme setkat jak s katalyzovanými, tak i nekatalyzovanými reakcemi. Dvoufázové systémy typu plyn-kapalina jsou většinou realizovány ve vsádkových nebo průtočných míchaných reaktorech, které byly popsány výše. Pokud se

v nádobě vyskytuje pevná fáze, pak se často účastní reakce ve formě katalyzátoru. Podle uspořádání pevné fáze se pak heterogenní reaktory dělí na reaktory s pevným ložem, pohyblivým ložem a fluidním ložem. [1] [5]

#### 1.1.2.1. Reaktory s pevným ložem

Nejčastěji se setkáme s reaktory s pevným ložem. Existuje několik základních typů, ve skutečnosti se setkáme především s jejich úpravami pro potřeby dané výroby.



Obrázek 2 - Reaktory s pevným ložem: a) zasypaný katalyzátorem v celém objemu, b) trubkový katalytický reaktor, c) ohříváný s katalyzátorem rozděleným do vrstev [3]

Prvním z nich je reaktor zasypaný pevnými částicemi v celém svém objemu (Obr. 2 – a)). Tok tekutiny reaktorem se v takovém případě velmi blíží pístovému toku a míra přeměny je poměrně vysoká. Ohřev, případně chlazení, reaktoru je realizován prouděním tekutiny a vedením tepla mezi pevnými částicemi. Rychlost přenosu tepla je obvykle poměrně malá, a proto je třeba věnovat pozornost regulaci teploty. Navíc u silně exotermních reakcí mohou vznikat extrémně zahřívána místa, kde může dojít až ke znehodnocení pevné fáze. Svou roli hraje i velikost pevných částic. Pokud jsou částice příliš malé, může dojít k ucpání nebo tlakovým ztrátám.

Pokud chceme omezit vliv nežádoucích jevů, které se u výše zmíněného typu reaktorů objevují, je možné katalyzátor rozdělit. Můžeme jej umístit do více vrstev (obr. 2 c)), kdy mezi jednotlivými vrstvami je směs chlazena nebo ohřívána dle potřeby. Nebo je možné použít trubkový katalytický reaktor (obr. 2 b)), ve kterém je katalyzátor umístěn v trubkách a mezitrubkovými prostory proudí teplosměnné médium, nebo je tomu přesně naopak. [5] [6]

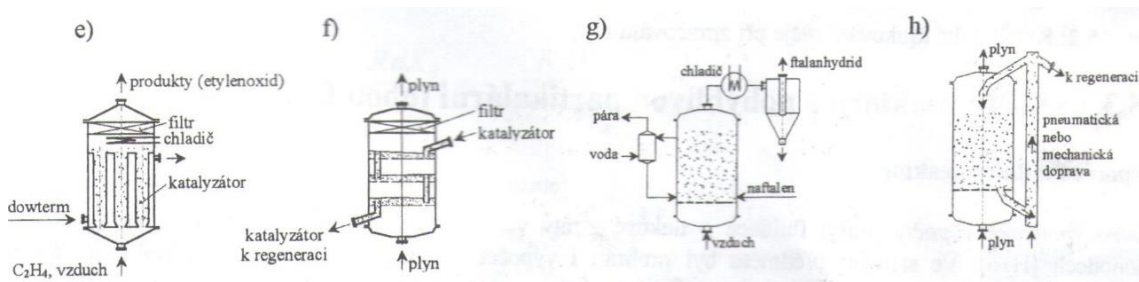
#### 1.1.2.2. Reaktory s pohyblivým ložem

Proti reaktorům s pevným ložem nabízí reaktory s pohyblivým ložem několik výhod: lepší přenos tepla mezi prostředím a částicemi, možnost použít pevné částice menších rozměrů, plynulá regenerace pevné fáze a odvod zbytků. Pohyb pevných částic může být zajištěn

gravitačními silami, kombinací gravitačního a mechanického působení nebo pohybem ve fluidním loži. [3] [5]

### 1.1.2.3. Reaktory s fluidním ložem

Fluidního lože se používá, pokud je třeba častěji vyměňovat částice katalyzátoru nebo používat částice malých rozměrů, ale také pokud potřebujeme, aby reakce probíhala v určitém úzkém rozsahu teplot. Pevné částice se v reaktoru pohybují volně, jsou nadnášeny procházející tekutinou, což umožňuje jejich plynulou výměnu. Stav fluidní vrstvy se odvíjí od vlastností částic pevné fáze. Můžeme se setkat s probublávaným fluidním ložem, cirkulujícím fluidním ložem nebo fluidním ložem s trubkami.[3] [5]



Obrázek 3 - Reaktory s fluidním ložem: e) s fluidním ložem s trubkami, f) s možností regenerace katalyzátoru, g) s probublávaným fluidním ložem, h) s cirkulujícím fluidním ložem [3]

### 1.1.3. Bioreaktory

Při návrhu bioreaktorů je třeba vzít v potaz nejen provozní režim, dávkování reakčních složek, optimální přívod vzduchu a odvod produktu, ale hlavně zajistit optimální podmínky pro růst a tvorbu produktu z mikroorganismů nebo buněk vyšších organismů. Bioreaktory musí poskytnout prostředí s vhodnými fyzikálními a chemickými podmínkami, např. teplotou, pH, koncentrací substrátu.

Typy reaktorů používané pro enzymatické reakce se konstrukčně neliší od základních typů reaktorů pro homogenní nebo heterogenní reakce. Ovšem ve farmaceutickém průmyslu silně převažují míchané nádoby se vsádkovým režimem nazývané fermentory. Jsou to míchané probublávané nádoby, ve kterých je přítomna tuhá mikrobiální fáze. Vzduch je obvykle přiváděn pod míchadlo, které udržuje rovnoměrnou teplotu a složení suspenze v celém fermentoru. [7] [8] [9]

## 1.2. Volba typu reaktoru

V tabulce č. 1 jsou shrnuty hlavní výhody a nevýhody použití jednotlivých typů reaktorů.

Typ reaktoru		Výhody	Nevýhody	
homogenní (příp. heterogenní v systému plyn- kapalina)	vsádkový	<i>kompletní přeměna, přesné složení vsádky, obměna výroby, menší objemy, laboratoře, mnohoúčelovost, regulovatelnost</i>	<i>nerovnoměrnost promíchávání, ztížený přenos tepla, horší podmínky pro více souběžných operací</i>	
	průtočný trubkový	<i>větší objemy, lepší přenos tepla, omezení nežádoucích produktů, vysoká účinnost míchání, vyrovnanější podmínky průběhu reakce, plynná fáze</i>	<i>omezení experimentování, množství látek vysoké</i>	
	průtočný míchaný	<i>větší objemy, větší produktivita výroby, kapalná fáze</i>	<i>problémy se selektivitou produktů</i>	
heterogenní (přítomna pevná fáze)	s pevným ložem	zasypaný v celém objemu	<i>tok se blíží pístovému, míra přeměny vysoká</i>	<i>pomalý přenos tepla, znehodnocení pevné fáze, ucpávání, tlakové ztráty</i>
		rozděleno do vrstev	<i>ohřev mezi vrstvami, rychlejší přenos tepla</i>	<i>nestejnoměrnost průběhu reakce ve vrstvách, degenerace pevné fáze</i>
		trubkový	<i>médium proudí mezi trubkami</i>	<i>degenerace pevné fáze</i>
	s pohyblivým ložem		<i>lepší přenos tepla, menší částice, plynulá regenerace pevných částic, odvod zbytků</i>	<i>zajištění pohybu pevných částic</i>
	s fluidním ložem	probublávané	<i>regenerace pevné fáze</i>	<i>pouze malé částice, aby nenarůstala velikost bublin</i>
		cirkulující	<i>znovuvyužití pevné fáze</i>	<i>nutnost zajištění vyšší rychlosti tekutiny</i>
		s trubkami	<i>lepší přestup tepla</i>	
	fermentory		<i>podmínky pro přítomnost mikrobiální fáze</i>	<i>náročnost vytvoření optimálních fyzikálních a chemických podmínek</i>

Tabulka 1 - Výhody a nevýhody použití jednotlivých typů reaktorů

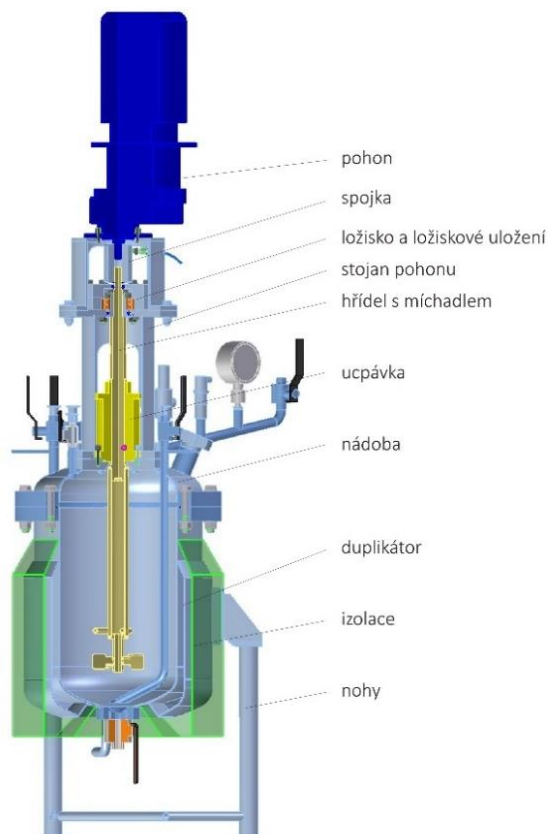
Po zvážení možnosti použití jednotlivých reaktorů, možnosti úpravy podmínek průběhu reakce v reaktoru, celkové změny vsádky a vznikajících produktů a regulovatelnosti reakcí probíhajících, se i přes některé své zápory jeví pro farmaceutický průmysl nejprůhodnější využití vsádkových míchaných reaktorů. Tento typ reaktorů se navíc hodí i pro bioreaktory, kdy v praxi dle [9] při použití průtočných reaktorů dochází k lehké mutaci původně navržených podmínek pro růst a tvorbu mikroorganismů a výsledný produkt se může od požadovaného odlišovat.

Možnosti využití vsádkových míchaných reaktorů jsou poměrně široké a aplikovatelnost na nově vznikající procesy je výrazně jednodušší než např. u průtočných trubkových reaktorů, kde by zavedení do výroby provázely vysoké náklady. Pro velké objemy výroby je pak možné navrhnout i kaskády průtočných míchaných reaktorů, kde je možné upravovat podmínky v reaktoru pro právě probíhající operaci.

## 2. Míchaný vsádkový reaktor

### 2.1. Stavba reaktoru

Jakmile je rozhodnuto o procesním řešení výroby s ohledem na dříve uvedené požadavky, je možné přistoupit k přesnému návrhu celého míchacího systému. Zároveň je třeba hlídat náklady na výrobu zařízení, na speciální součásti, ad. Na obrázku č. 4 jsou zobrazeny základní části míchaného reaktoru. V následujícím textu budou tyto části blíže rozebrány.



Obrázek 4 - Stavba reaktoru [10]

### 2.2. Nádoba

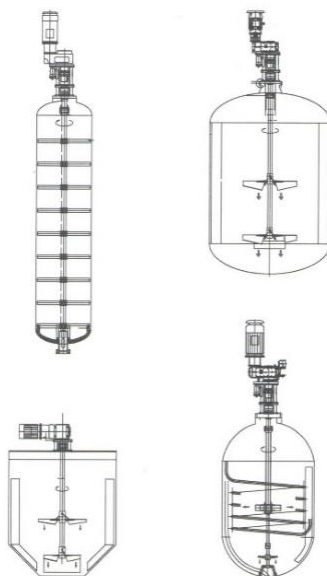
Požadavky na výrobní proces rozhodují o základních parametrech nádoby a určují vhodný typ. Těch může být více, konstruktér pak dle vlastních zkušeností rozhodne, který z nich je nejvhodnější. Především v dnešní době, kdy nároky na velikost produkce rostou, se s rostoucím objemem produkce zvětšují i procesní zařízení. Podmínky míchání se však s velikostí nádoby mění a je třeba k novým požadavkům přihlédnout.

Základními parametry určujícími, jak bude nádoba vypadat, jsou: pracovní objem, tlak, teplota a materiál (korozní vlastnosti materiálu vsádky a produktu určují materiál nádoby).

Objem nádoby se řídí velikostí výroby a u vsádkových reaktorů reakčním časem procesu. Jmenovitý objem počítá nejen s objemem vsádky, ale také nutným prostorem pro plynnou fázi, respektive pro pěnu, která může při některých reakcích vznikat. Limitující vliv na maximální hladinu v reaktoru má ale také tvorba vírů, způsob čištění nádoby, ohřev nádoby, měřící zařízení. [11] [12]

### 2.2.1. Tvar nádoby

Pokud jde o tvar nádoby, nejčastěji se užívá vertikálně umístěných nádob o poměru výšky k průměru 1:1,5 [11]. Pro větší objemy se tento poměr snižuje a výška nádoby oproti jejímu průměru narůstá. Toto řešení také bývá ekonomicky výhodnější. Z obrázku č. 5 je patrné, že čím vyšší je nádoba, tím více míchadel bývá třeba do nádoby umístit.



Obrázek 5 - Obvyklé tvary nádob [11]

Ne vždy je však vhodné využít klasického tvaru nádoby. Pro některé aplikace je výhodnější pracovat s větší plochou hladiny, v takovém případě se navrhují nádoby nízké s větším průměrem. Pro speciální výroby se pak hledají zvláštní řešení tvaru nádoby, které splňují náročné požadavky. S tím se pojí také vývoj vhodného míchacího systému a ohřevu nádoby.

### 2.2.2. Dno nádoby

Dno nádoby může být ploché, kuželovité nebo klenuté. Plochá dna mají obvykle mírný sklon k jedné straně pro snadnější čištění. Pro farmaceutický průmysl je však výhodnější použití kuželových nebo klenutých den, protože čistota procesů je v tomto odvětví velice důležitá.

Kuželovitá dna se snadněji čistí, ovšem pokud je kužel příliš hluboký, vsádka se hůře promíchává, a to především, pokud je přítomna pevná fáze.

Klenutá dna se vyskytují v několika variantách. Lze užít mělčích den, mezi která patří především torosferická dna, hlubších eliptických den a den dle normy ASME, nebo hlubokých polokulových den. Tvar dna výrazně ovlivňuje kvalitu míchání. [11] [12] [13]

### 2.2.3. Víko nádoby

Víka i dna nádob se často připojují k plášti svarovým spojem. Takový spoj znamená nižší výrobní a pořizovací náklady ve srovnání s víky odnímatelnými. V tomto případě je možné hřídel i míchadlo v případě potřeby vytáhnout skrz hrdlo nebo pracovní otvor.

Odnímatelná víka naopak poskytují lepší přístup do celého reaktoru. Je však třeba počítat s větší složitostí konstrukce, navýšením doby výroby a tedy i vyššími náklady. Víka se s nádobou spojují pomocí hlavní příruby, která je přivařena jak na plášti, tak na víku (pokud nejde o rovné víko). Zde platí, čím větší nádoba, tím větší, těžší a dražší příruba. U velkých nádob je na víku dostatek prostoru pro umístění průlezu, u menších je výhodnější a snazší použít dělicí příruby. Provedení přírub je různé - příruby s dírami pro šrouby nebo točivé příruby, jejichž spojení zajišťují svorníky. Zvláštním případem jsou pak clampové spoje. Příruba je směrem k vnějšímu okraji zkosená a příruby jsou sevřeny mezi segmenty clampového řetězu, jehož vnitřní drážka zkosení opakuje. Takové spojení umožňuje rychlé otevření reaktoru a je vhodné zejména pro aplikace, kde je otevírání reaktoru třeba provádět velmi často.

Samotné víko je pak tvaru plochého, kuželovitého nebo klenutého. Pokud však jde o tlakovou nádobu, ploché víko se vyskytuje jen velmi omezeně. Z výpočtů vychází zpravidla tlusté a tedy i těžké a drahé. Pro reaktory je tak obecně výhodnější použít klenutých vík, která poskytují i více prostoru pro výměnu vzduchu. [8] [11] [13] [15]

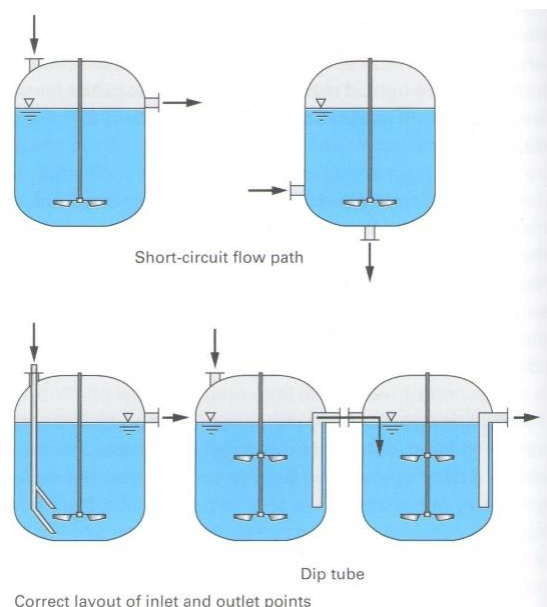
### 2.2.4. Hrdla, pracovní otvory a průlezy

Vsádka je do reaktorů a bioreaktorů dodávána skrz hrdla, která jsou příhodně umístěna na nádobě. Jejich umístění se liší dle výrobního procesu, jeho citlivosti, typu vsádky, atd. Záleží také na tom, kde je umístěno míchací zařízení, které bude zmíněno dále. Umístěním vstupních hrdel se řídí hrdla pro odvod produktů, především kvůli tomu, aby nedocházelo k odvodu nepromíchaných reaktantů.

U pomalejších vsádkových systémů může být vstupní hrdlo umístěno na víku, nemělo by však mířit na stěnu reaktoru ani na hřídel míchadla. U rychlejších procesů se někdy objevuje požadavek z výroby, aby reaktanty do reaktoru stékaly po stěně. Je to kvůli rychlosti vstupu



vsádky a požadované velikosti hrdel, aby nedocházelo k velkému rozstříku uvnitř nádoby. Obvykle se pak hrdla umísťují tam, kde dochází k buď k nasávání, nebo vypouštění směsi míchadlem. V takovém případě je výstupní hrdlo umístěno blízko k hladině a poskytuje poměrně dobrou výtěžnost požadovaného produktu. Jsou-li však ve vsádce přítomny pevné částice, jak tomu bývá např. u bioreaktorů, je nutné zvážit další faktory ovlivňující umístění hrdel. Chceme-li umístit výstupní hrdlo k hladině vsádky, musí geometrie míchacího zařízení zajistit, že částice budou rozptýleny pravidelně v celém objemu reaktoru. Tomu napomáhá i umístění vstupního hrdla, někdy se používají i výtlačné trubky, jako je tomu na obr. 6. Nejspolehlivější možností je umístění výstupního hrdla na nejnižším místě nádoby. Pak je ale třeba zajistit, aby hrdlo neucpávaly pevné částice, např. vhodným typem vypouštěcího ventilu nebo použitím doplňkového míchadla ve spodní části hřídele. Pro rovná dna to znamená umístit hrdlo mimo oblasti, kde dochází ke shlukování částic (přechod pláště a dna nádoby).



Obrázek 6 - Umístění vstupních a výstupních hrdel

Ve výrobě farmaceutických produktů je obzvlášť důležité čištění a sterilizace zařízení. To znamená, že celý reaktor musí být navržen tak, aby byl přístupný čisticím prostředkům, nesmí se v něm vyskytovat tzv. mrtvé zóny. Všechny vnitřní okraje hrdel a vnitřní vestavby musí být dobře čistitelné. V úvahu je třeba vzít i povrchovou úpravu vnitřních prostor nádoby.

Mezi oblíbené a efektivní způsoby čištění patří tzv. CIP (cleaning in place) čištění neboli vnitřní čištění. Princip tohoto čištění spočívá v dodávce čisticích prostředků do nádoby pod tlakem a tedy s vysokou rychlostí. Toho se dosahuje pomocí speciálních sanitačních stanic, které čisticí prostředky do nádoby dodávají skrz hrdla opatřená sprchovými hlavicemi nebo tryskami

různého provedení. Samozřejmostí je kompatibilita čisticího prostředku s materiálem všech vnitřních součástí aparátu.



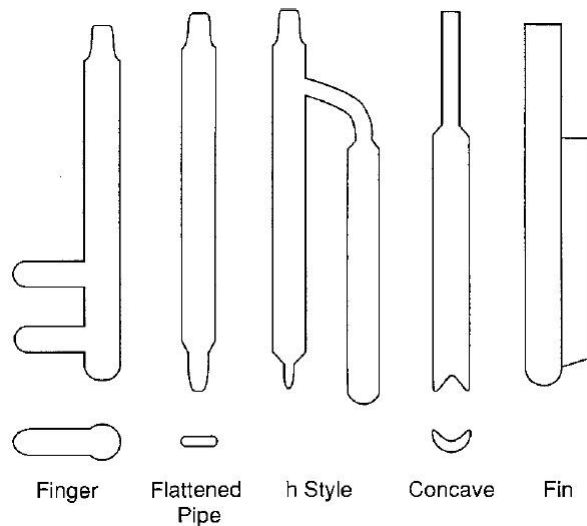
Obrázek 7 - Sprchovací hlavice a trysky [16]

Sterilizace aparátů ve farmaceutickém průmyslu se nejčastěji provádí pomocí páry o teplotě 121 °C. Doba, po kterou je zařízení sterilizaci vystaveno, určuje efektivitu procesu a je navrhována pro každý proces zvlášť. Pára je do zařízení přiváděna skrz sterilní filtr pod tlakem, to znamená, že nádoba musí být navrhována jako tlaková. Další možností je sterilizace aktivní látkou, např. etanolem. [11] [13] [16]

### 2.2.5. Vnitřní součásti, vestavby

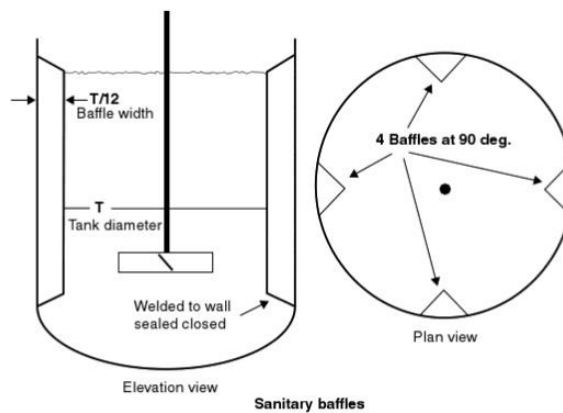
Míchané aparáty jsou často vybaveny vnitřními vestavbami, které více či méně napomáhají procesu míchání. Níže jsou popsány ty součásti, které mají na tento proces největší vliv a bez nichž by míchání nenabývalo dostatečné účinnosti.

Míchání obsahu ve válcových nádobách pomocí mechanických míchadel vyvolá tangenciální proudění. Obsah nádoby se jednoduše otáčí společně s míchadlem a směs se nepromíchává. Proto jsou do většiny reaktorů vkládány tzv. narážky. Jsou to pevné součásti vložené dovnitř nádoby, které naruší tangenciální proudění a vytvoří podmínky pro promíchávání směsi z různých částí nádoby. Standartní provedení narážek sestává ze čtyř vertikálně umístěných pásů přivařených v rozestupech po 90° nebo tří pásů po 120°. Šířka narážky se pohybuje mezi 1/12 a 1/10 průměru nádoby. Mezi narážkami a stěnou nádoby je možné nechat malý prostor, narážka je přivařena jen na dvou až třech místech. Tím se zamezí vzniku mrtvých zón, kde nedochází k promíchávání vsádky. A to zejména v bioreaktorech, kde je přítomná tuhá fáze, která by ulpívala v rozích. Nejčastěji používané typy narážek pro reaktory se skleněnou nádobou jsou na obr. 8, přičemž oblíbenou volbou jsou většinou „ploutvové“ narážky (na obrázku zcela vpravo).



Obrázek 8 - Nejčastější typy narážek [13]

Obvyklým problémem ve farmaceutickém průmyslu je čištění vnitřních prostor s jednoduchými plochými narážkami. Na obr. 9 jsou znázorněny narážky, které umožňují i čištění reaktoru pomocí pevné CIP sprchové hlavice bez větších komplikací. Jsou přivařeny po celém svém obvodu s odvzdušněním na dně či víku (změnou teploty vznikají tlakové diference, které je třeba eliminovat). [8] [11] [12] [13]

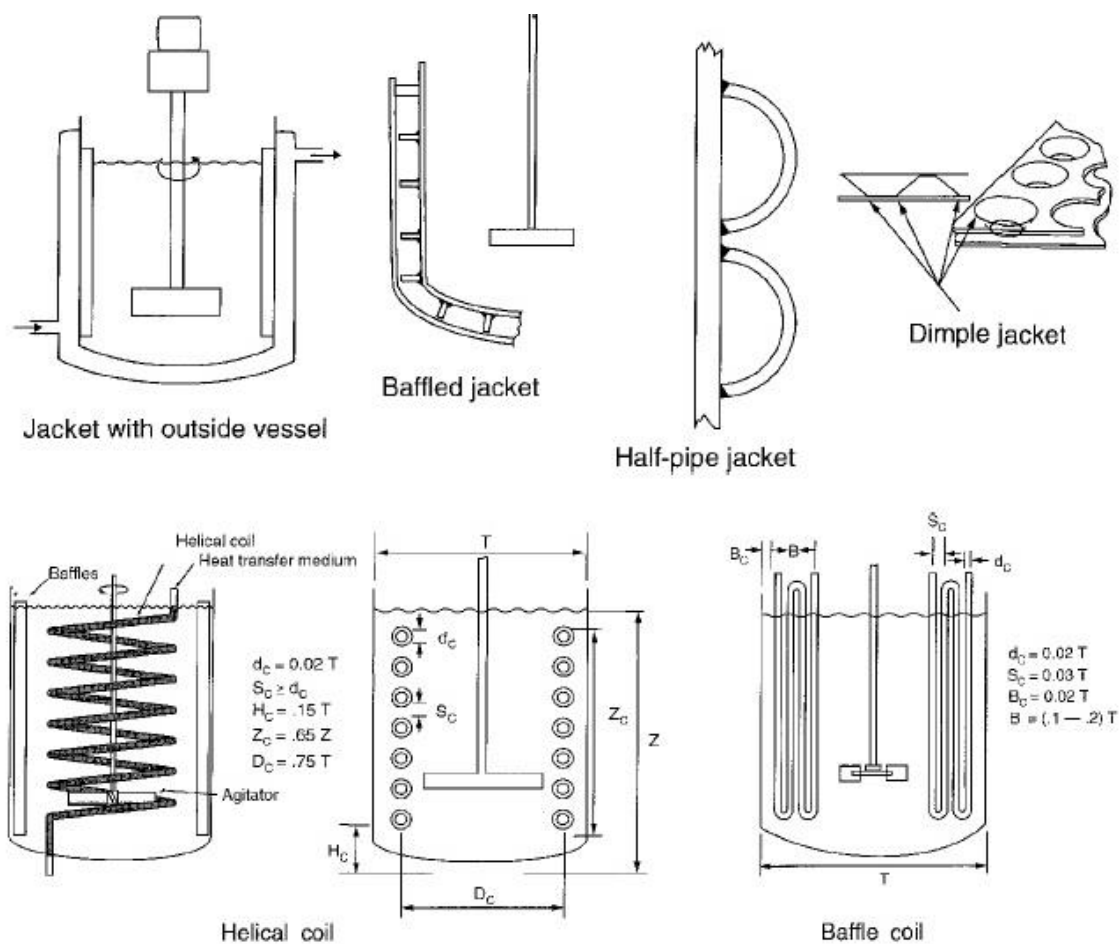


Obrázek 9 - Narážky pro sanitární aplikace [12]

Některé procesy vyžadují přívod vzduchu nebo jiného plynu do reaktoru. Zejména u bioreaktorů je přítomnost dostatečného množství vzduchu nebo kyslíku důležitá. Součinnost míchacího zařízení a vhodného systému pro rozvod plynu je rozhodující. Řešení je několik, nejčastěji se ale používá rozvodného prstence. Průměr prstence bývá obvykle o něco menší než průměr míchadla a otvory v něm se vzduch přivádí pod míchadlo. Lze použít i dalších systémů přívodu vzduchu, např. vertikálně umístěné trubky, které zároveň plní funkci narážek, horizontálně umístěné trubky nebo rozvod vzduchu skrz hřídel míchadla. [11] [12] [13]

## 2.3. Temperace reaktoru

Mnoho výrobních procesů ve farmaceutickém průmyslu vyžaduje zahřívání nebo ochlazování v průběhu procesu míchání. K tomu je potřeba vhodných teplosměnných ploch, jejichž prostřednictvím směs uvnitř reaktoru teplo přijímá nebo odevzdává. Pohyb směsi vyvolaný míchacím zařízením zvyšuje přestup tepla mezi stěnami nádoby a vsádkou.



Obrázek 10 - Používané způsoby temperace nádoby [17]

Obrázek 10 znázorňuje nejpoužívanější způsoby temperace reaktorů, shora zleva: *Jacket with outside vessel* – duplikátorový plášť, *Baffled jacket* – duplikátorový plášť s usměrňovací spirálou, *Half-pipe jacket* – půltrubkový topný plášť, *Dimple jacket* – dvojitý plášť s důlkou, *Helical coil* – topná spirála, *Baffle coil* – narážkový topný systém.

Nejpoužívanějším způsobem temperace reaktorů je duplikátorový plášť. Vnější pláštěm proudí teplosměnné médium, které ohřívá nebo ochlazuje nádobu. Teplosměnná plocha je poměrně velká, záleží ale na tom, z jaké části duplikátorový plášť nádobu zakrývá. Aby došlo k dostatečnému prohřátí celého vnějšího povrchu nádoby a zabránilo se zkratovému oběhu teplosměnného média, je vhodné vložit mezi stěnu reaktoru a duplikátorový plášť usměrňovací spirálu.

Tepelný tok pro jednoduchou míchanou nádobu s duplikátorovým pláštěm je:

$$\dot{Q} = k \cdot A \cdot \Delta T \quad (10),$$

kde

$k$  je součinitel prostupu tepla [ $W/m^2K$ ],

$A$  je plocha, skrze kterou teplo prostupuje [ $m^2$ ],

$\Delta T$  je rozdíl teplot na straně směsi a teplosměnného média [ $K$ ].

Pokud se teplota média mezi vstupem a výstupem z duplikátoru mění, pak bude vztah pro rozdíl teplot dle [11] vypadat takto:

$$\Delta T = \frac{(T_{sm} - T_{med,in}) - (T_{sm} - T_{med,out})}{\ln \frac{T_{sm} - T_{med,in}}{T_{sm} - T_{med,out}}} \quad (11),$$

kde

$T_{sm}$  je teplota směsi uvnitř nádoby [ $K$ ],

$T_{med,in}$  je teplota média na vstupu do duplikátoru [ $K$ ],

$T_{med,out}$  je teplota média na výstupu z duplikátoru [ $K$ ].

Koeficient prostupu tepla ovlivňuje několik parametrů, mezi ně patří součinitel přestupu tepla na straně směsi ( $\alpha_i$ ), přestup tepla na straně teplosměnného média ( $\alpha_e$ ) a termický odpor stěny skrze kterou teplo prostupuje (závisí na tepelné vodivosti stěny ( $\lambda$ ) a tloušťce stěny ( $s$ )):

$$k = \frac{1}{\frac{1}{\alpha_i} + \frac{s}{\lambda} + \frac{1}{\alpha_e}} \quad (12).$$

Rozepíšeme-li si tento vztah detailněji s přihlédnutím ke složitější povaze přenosu tepla, dostaneme dle [17] tento vztah:

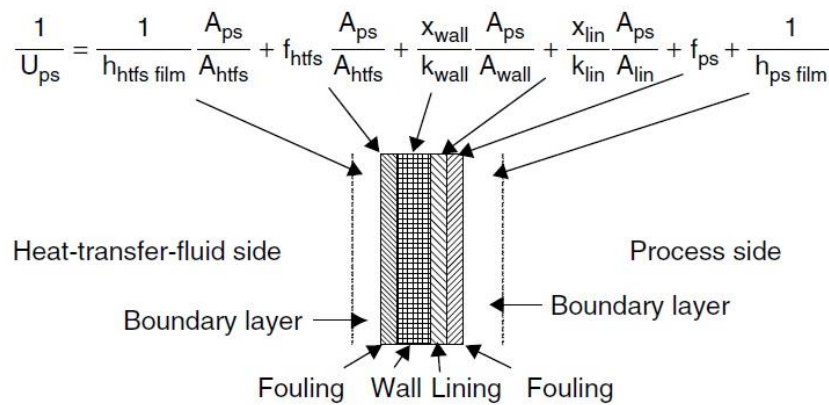
$$k = \frac{1}{\frac{1}{\alpha_{sm,film}} + f_{ps} + \frac{s_p}{\lambda_p} \cdot \frac{A_{ps}}{A_p} + \frac{s_s}{\lambda_s} \cdot \frac{A_{ps}}{A_s} + f_{meds} \cdot \frac{A_{ps}}{A_{meds}} + \frac{1}{\alpha_{med,film}} \cdot \frac{A_{ps}}{A_{meds}}} \quad (13),$$

kde

$\alpha_{sm,film}$  je součinitel přestupu tepla v povrchové vrstvě směsi [ $W/m^2K$ ],

$\alpha_{med,film}$  je součinitel přestupu tepla v povrchové vrstvě média [ $W/m^2K$ ],

- $f_{ps}$  je termický odpor způsobený zanášením na produktové straně [ $Km^2/W$ ],
- $f_{meds}$  je termický odpor způsobený zanášením na straně teplosm. média [ $Km^2/W$ ],
- $s_p$  je tloušťka povlaku [ $m$ ],
- $\lambda_p$  je součinitel tepelné vodivosti povlaku [ $W/mK$ ],
- $s_s$  je tloušťka stěny nádoby [ $m$ ],
- $\lambda_s$  je součinitel tepelné vodivosti nádoby [ $W/mK$ ],
- $A_x$  jsou plochy, skrze které teplo prostupuje (index označuje, o kterou z ploch se jedná s ohledem na indexy výše uvedené) [ $m^2$ ].



Obrázek 11 - Termické odpory pro přenos tepla v reaktoru [17]

Pro mechanicky vyvolané proudění - nucenou konvekci – uvnitř nádoby platí Nusseltovo kritérium, které je definováno jako poměr součinitele přestupu tepla ( $\alpha_i$ ) násobeného charakteristickým rozměrem nádoby ( $d_i$ ) k součiniteli tepelné vodivosti směsi uvnitř nádoby ( $\lambda_{sm}$ ):

$$Nu = \frac{\alpha_i \cdot d_i}{\lambda_{sm}} \quad (14).$$

Zároveň jej však lze definovat takto:

$$Nu = G_c \cdot Re^a \cdot Pr^b \cdot \left(\frac{\eta}{\eta_s}\right)^c \quad (15),$$

kde

$G_c$  je konstantou reprezentující geometrii teplosměnných ploch,

$Re$  Reynoldsovo číslo,

$Pr$  Prandtlovo číslo,

$\frac{\eta}{\eta_s}$  je poměr viskozity tekutiny k viskozitě stěny nádoby,

$a, b, c$  jsou exponenty závislé na tom, zda jde o laminární či turbulentní proudění.

Pro většinu míchadel pracujících v turbulentním režimu je  $a = 2/3$  a  $b = 1/3$ , kdežto při laminárním proudění je  $a = b = 1/3$ . Exponent  $c$  je pak v naprosté většině případů roven 0,14.

Lepší tok média kolem vnějšího povrchu nádoby poskytuje půltrubkový topný „had“, který je vhodný pro požadovaný vysoký tlak topného média v trubce, protože vyžaduje relativně tenké stěny nádoby z pevnostního hlediska v porovnání s úplným duplikátorem. Pokud je navíc rozdělen do několika částí s nezávislými vstupy média, je možné snadno ovládat množství tepla předané nádobě. Na druhou stranu teplosměnná plocha půltrubkového pláště je podstatně menší, což je způsobeno potřebou prostoru mezi jednotlivými trubkami pro snadnější přivaření „hadu“. Stejně jako duplikátorový plášť i půltrubkový topný plášť omezuje prostor pro umístění hrdel a otvorů na plášť nádoby. Navíc ohřev a ochlazování teplosměnného média, případně přetlak v topném plášti, vytváří mechanická napětí na nádobě, se kterými je třeba počítat při jejím návrhu.

Pro půltrubkový topný plášť platí výše zmíněné výpočty, avšak s drobnými úpravami. Tyto úpravy se týkají geometrie teplosměnných ploch, proudění tekutiny ad. Po jejich zahrnutí získáme vztah [11], ze kterého lze získat vnější součinitel přestupu tepla ( $\alpha_e$ ):

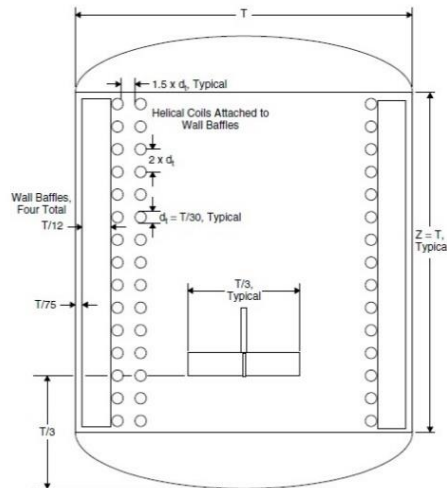
$$Nu = \frac{\alpha_e \cdot d_p}{\lambda_{med}} = 0,024 \cdot Re_p^{0,8} \cdot Pr^{1/3} \quad (16),$$

kde  $d_p$  značí průměr trubky hadu a  $Re_p$  je Reynoldsovo číslo pro proudění v trubce. Pro nekruhové profily se místo průměru trubky dosahuje ekvivalentní průměr definovaný jako podíl plochy řezu násobené čtyřmi k smočenému obvodu:

$$d_e = \frac{4 \cdot A}{O} \quad (17).$$

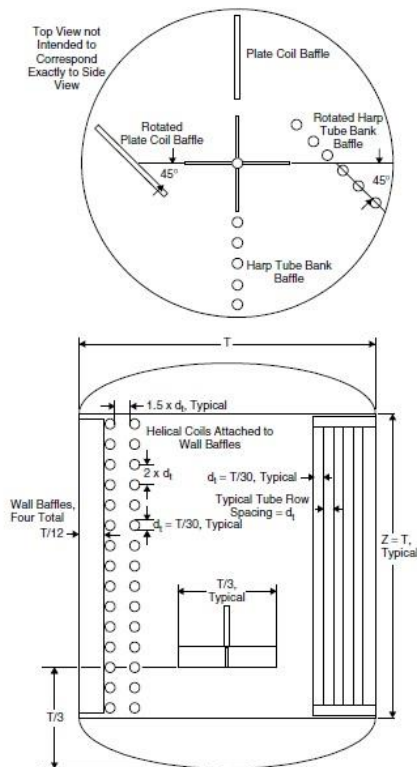
Mimo externí zdroje tepla je možné výměnu tepla provádět také přímo uvnitř nádoby, čímž se zvyšuje intenzita přenosu tepla (mnohonásobný křížový proud vs. proudění podél stěny u duplikátorů). Řadíme sem topné spirály, svazky trubek vertikálně procházející nádobou nebo narážky uzpůsobené pro přenos tepla. Výhodou těchto systémů je menší tloušťka stěny topných prvků, čímž se rychlost přenosu tepla ještě zvýší. Na obr. 12 je znázorněna topná spirála

a doporučený návrh jejich parametrů, mezi nimi stoupání spirály (vzdálenost mezi trubkami ve spirále) a prostor mezi trubkami jednotlivých spirál (pokud topná spirála sestává z více soustředných spirál). Tyto parametry však nemusí být určující pro všechny výrobní procesy, záleží na režimu míchání a vlastnostech směsi v nádobě.



Obrázek 12 - Topná spirála a její geometrie [17]

Svazky trubek umístěné radiálně vedle sebe, případně narážkové topné systémy jsou znázorněny na obr. 14. Opět jsou zde uvedeny doporučené rozměry a umístění jednotlivých součástí. Variantou k radiálně umístěným systémům je jejich naklopení pod 45°.



Obrázek 13 - Vertikální svazky trubek a narážkové topné systémy [17]



Pro větší nároky na rychlost přenosu tepla, které není možné uspokojit pomocí vnitřních topných systémů, se k nádobě připojují vnější výměníky tepla. Jejich nevýhodou však je potřeba vytvořit zvláštní okruh, kterým bude směs cirkulovat za pomoci čerpadla. Navíc záleží na vlastnostech směsi uvnitř nádoby, ne pro všechny je tento způsob ohřevu vhodný. Tabulka 2 shrnuje základní výhody a nevýhody nejpoužívanějších typů topných systémů. [8][11][13][17]

<b>Vnější topný systém</b>	<b>Výhody</b>	<b>Nevýhody</b>
Duplikátorový plášť	<i>jednoduchý, nízké náklady</i>	<i>závislost na tlaku, velká tloušťka stěny brání přenosu tepla</i>
Půltrubkový topný plášť	<i>nižší tloušťka stěny nádoby, jednoduché ovládní průtoku média</i>	<i>závislost na tlaku, velká tloušťka stěny brání přenosu tepla</i>
Vnější výměník tepla	<i>není omezení velikosti</i>	<i>potřeba vnějšího okruhu s čerpadlem, problémy s některými látkami</i>
<b>Vnitřní topný systém</b>	<b>Výhody</b>	<b>Nevýhody</b>
Topná spirála	<i>jednoduchá, nižší náklady, malá tloušťka stěny</i>	<i>ve styku s produktem, tzn. potřeba speciálních materiálů, možná kontaminace produktu, pokud špatně zvolen materiál, horší podmínky pro odvod produktu a následné čištění nádoby</i>
Svazek trubek	<i>malá tloušťky stěny, velká teplosměnná plocha</i>	<i>viz. topná spirála + vyšší náklady</i>
Deskový topný systém	<i>malá tloušťka stěny, velká teplosměnná plocha</i>	<i>viz. topná spirála + vyšší náklady, náchylnost k vibracím, může ovlivňovat proudění v nádobě</i>
Narážkový topný systém	<i>je možné použít v kombinaci s dalším topným systémem</i>	<i>viz. topná spirála + velmi malá teplosměnná plocha</i>
Lopatky míchadla	<i>je možné použít v kombinaci s dalším topným systémem, vysoká rychlost přenosu tepla</i>	<i>viz. nárážkový topný systém + velice nákladné, nutnost speciálního návrhu jak míchadla, tak přívodu teplosměnného média</i>

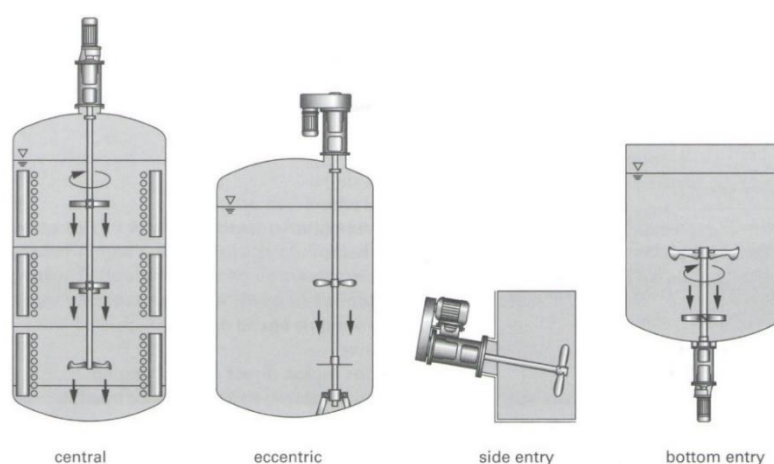
Tabulka 2 - Přehled používaných topných systémů

## 2.4. Míchací zařízení

Jedním ze zásadních rozhodnutí, která musí konstruktér při návrhu aparátu provést, je výběr vhodného míchacího zařízení a jeho umístění v aparátu. Existuje několik možností, které závisí na geometrii nádoby a na tom, co od míchacího zařízení požadujeme. Konstruktér se vždy řídí nejen procesním hlediskem, ale také ekonomickým hlediskem provozu a výroby zařízení.

### 2.4.1. Umístění míchacího zařízení

Nejčastěji je míchací zařízení umístěno centrálně v horní části nádoby, jak je tomu na obr. 14 zcela vlevo. Toto umístění je standardním řešením pro válcové nádoby a většinu míchacích režimů. Pro některé aplikace je třeba doplnit nádobu narážkami, aby se zabránilo rotaci vsádky v nádobě a nedostatečnému promíchání směsi.



Obrázek 14 - Umístění míchacího zařízení

Takto umístěná míchadla mají poměrně dlouhé hřídele namáhané ohybovým momentem. Proto může být někdy výhodnější umístit míchadlo do dna nádoby. Hřídel je kratší a není třeba nadbytečně zvětšovat její průměr kvůli zachycení ohybového namáhání. Nádoby se spodním umístěním míchadla jsou většinou vybaveny magnetickou spojkou, viz kapitola 2.4.4.

Při excentrickém uspořádání horním i spodním odpadá nutnost narážek v nádobě. Tím se snižují pořizovací náklady na nádobu a zjednodušuje se čištění nádoby. Asymetrické umístění míchadla však více namáhá hřídel, což je třeba brát v úvahu při jejím návrhu. Obecně se toto umístění používá pro jednodušší míchací procesy.

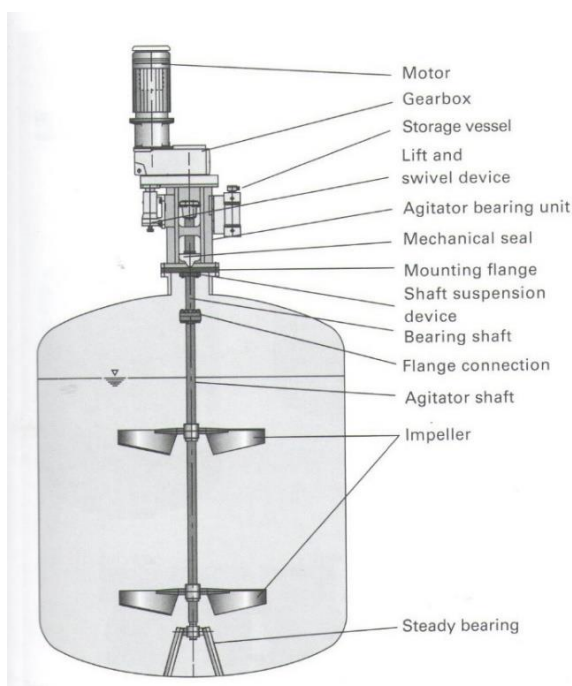
U větších nádob přestává být vertikální umístění míchadla ve středu nádoby ekonomicky výhodné. Nahrazuje jej boční umístění více menších míchadel nakloněných pod určitým úhlem. Uspořádání jednotlivých míchadel vůči sobě hraje klíčovou roli při nalezení efektivního řešení míchacího procesu. Většinou se používá pro skladovací nádoby, kde tato míchadla udržují

homogenitu směsi, ale málokdy mají takovou účinnost, která by vyhovovala výrobním procesům. [8] [11] [13]

#### 2.4.2. Konstrukční uspořádání míchacích zařízení

Účelem procesu míchání je dosažení homogenního složení směsi v celém objemu nádoby. Toho je možné dosáhnout několika způsoby. Míchání, jak si jej obvykle představujeme, je mechanicky vyvolané proudění vsádky v nádobě. Proces promíchávání vsádky lze však vyvolat také hydraulicky (cirkulací kapaliny) či pneumaticky (vháněním vzduchu do nádoby).

Mechanické míchání zajišťují míchací zařízení, která jsou tvořena pohonem, hřídelí, ucpávkou a míchadlem. Míchací zařízení je vždy uzpůsobeno danému úkolu a zákazníkovi, ale jeho komponenty bývají standardizované součásti pořizované od různých dodavatelů. Příkladem může být pohon, který sestává z elektromotoru, převodového ústrojí, stojanu pohonu, uložení hřídele a spojky. Jiné části míchacího zařízení, jako hřídel, jsou naopak navrhovány přímo pro danou aplikaci.



Obrázek 15 - Konstrukce míchacího zařízení [11]

Na obrázku 15 je znázorněno konstrukční provedení míchacího zařízení. Popis jednotlivých součástí shora: *Motor* – elektromotor, *Gearbox* – převodovka, *Storage vessel* – zásobník provozní kapaliny ucpávky, *Lift and swivel device* – zvedací zařízení, *Agitator bearing unit* – ložiskové uložení hnací hřídele, *Mechanical seal* – mechanická ucpávka, *Mounting flange* – příruba, *Shaft suspension device* – uchycení hřídele, *Bearing shaft* – hnací hřídel, *Flange connection* – spojka hnací hřídele a hřídele míchadla, *Agitator shaft* – hřídel míchadla, *Impeller* - míchadlo, *Steady bearing* – patní ložisko.

### 2.4.3. Pohon

Trojfázový asynchronní motor je nejčastější volbou pro pohon míchadla v běžných podmínkách. Velká většina procesů však nevyžaduje tak vysoké otáčky, na jaké jsou tyto motory konstruovány, a míchání probíhá při podstatně nižších rychlostech. K tomu slouží převodová ústrojí, o nichž bude pojednáno dále. Dále je třeba počítat s počátečním přetížením při náběhu do pracovních otáček. Základní informace pro výběr elektromotoru poskytují katalogy výrobců. Jsou to: typ motoru (dle výrobce), výkon, napětí a proudy pro zapojení do trojúhelníka a do hvězdy, účinník, otáčky, stupeň krytí, třída izolace a konstrukční provedení (IM). Někdy výrobní proces probíhá v prostředí s nebezpečím výbuchu hořlavých plynů a par, pak je třeba volit motor, který je schopen v takových podmínkách pracovat a je náležitě označen, tzv. ATEX provedení. Netýká se to však samotného motoru, celé soustrojí musí být tzv. ATEX konformní.

Elektromotor může ve výbušném prostředí nahradit pneumatický nebo hydraulický motor. Jelikož nejsou elektricky poháněny, není zde přímý zdroj jiskření, které by mohlo vyvolat výbuch. Výbuch však nemusí být vyvolán pouze jiskřením, iniciací výbuchu může být např. i zvýšená teplota, pohyb. Opět platí podmínka ATEX provedení. Možnost změny otáček v širokém spektru patří ke společným výhodám těchto motorů. Nevýhodou je však hlučnost a u pneumatického motoru i malá účinnost.

Jelikož většina aplikací využívá elektromotory, jsou v pohonu zařazeny převodové mechanismy, které upravují poměrně vysoké otáčky motoru na nižší otáčky míchadla. Jaké mechanismy to jsou, záleží na tom, zda chceme otáčky míchadla v průběhu výrobního procesu měnit, nebo pouze zajistit konstantní otáčky míchadla odlišné od otáček elektromotoru. Pro farmaceutický průmysl je navíc důležité, aby šlo o uzavřená ústrojí.

Pro konstantní otáčky se volí komplet motoru s převodovkou, plochá převodovka (hlavně kvůli vysoké účinnosti a paralelnímu uspořádání), převod pomocí klínového řemenu, úhlová převodovka (kuželová převodovka) nebo planetová převodovka. Je-li třeba otáčky během procesu měnit, volí se asynchronní motor s variátorem nebo frekvenčním měničem. Další možností je použití pneumatického nebo hydraulického motoru, jak bylo zmíněno výše. [11] [12] [19]

### 2.4.4. Ucpávka

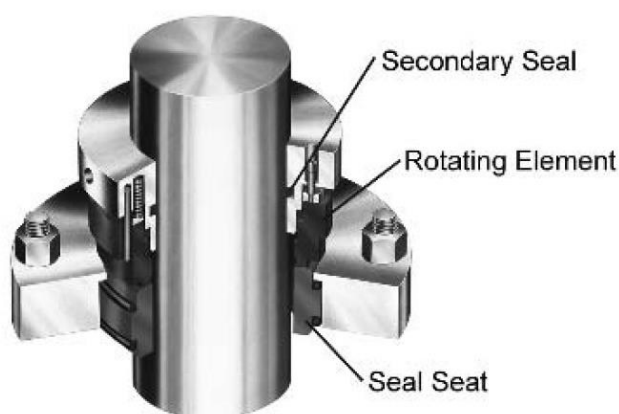
Úkolem ucpávky je utěsnit průchod rotujícího hřídele skrz stěnu nádoby. Ve farmaceutickém průmyslu je obzvlášť důležité nekontaminovat vsádku a zajistit hladký průběh

výroby. V závislosti na pracovních podmínkách (tlak, teplota, otáčky míchadla, ad.) jsou používány různé typy ucpávek.

Nejjednodušší z nich je těsnění pomocí ucpávkových šňůr, které jsou napuštěny mazivem. Je to jedno z nejstarších těsnění, které se dnes již používá jen výjimečně kvůli rychlosti opotřebení a tak nutnosti relativně častého dotažení víka ucpávky.

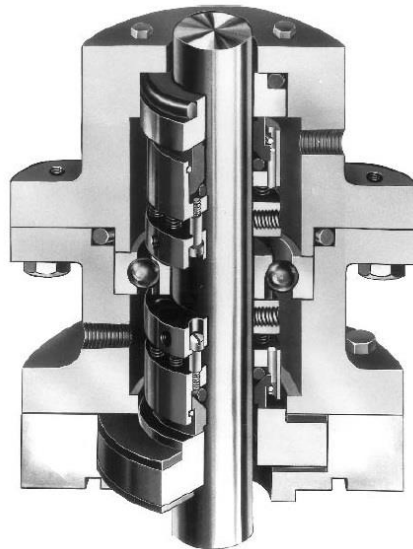
Hřídelové těsnicí kroužky jsou vhodné pouze pro netlakové nádoby. Jsou vyrobeny z pryže (nitrilová, silikonová, fluorkaučuková, akrylátová pryž), která zpočátku těsní velmi dobře, ovšem časem s vyššími teplotami a vysokými otáčkami hřídele dojde k opotřebení a ztrátě těsnících schopností. V tu chvíli může dojít ke kontaminaci vsádky, a to je zejména u bioreaktorů nežádoucí.

Mechanická ucpávka nabízí všestrannější řešení těsnění hřídele. Jednoduchá mechanická ucpávka se skládá z rotační a pevné části. Pevná část tvořená statickým sedlem je upevněna k vnitřní přírubě nádoby a utěsněna o-kroužkem. Rotační část tvořená čelem ucpávky, unašečem a sekundární ucpávkou se pohybuje současně s hřídelí, je opět utěsněna o-kroužkem. Pohromadě ucpávka drží pomocí pružin, které tlačí pevnou a rotační část proti sobě. Jednoduché ucpávky mohou pracovat bez mazání a chlazení, pak je ovšem opotřebení styčných ploch rychlejší, a to zejména na straně rotační části, která je vyrobena z materiálu náchylnějšího opotřebení (např. grafitu). Pevnou část obvykle tvoří keramika, karbidy kovů nebo odolná ocel. Materiál ucpávky se vždy volí v návaznosti na složení vsádky, pracovní teplotu a tlak. Chceme-li prodloužit životnost ucpávky, je třeba ji mazat. Nevýhodou je, že po určité době dojde k průsaku a kontaminaci prostředí, což je opět pro zejména u bioreaktorů nežádoucí. Je tedy třeba ucpávky včas měnit.



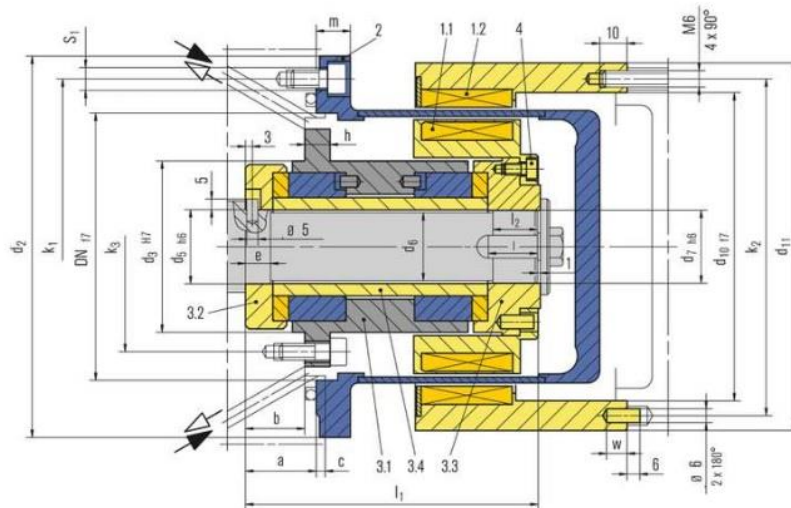
Obrázek 16 - Jednoduchá mechanická ucpávka [18]

S tímto problémem se lze vypořádat použitím dvojitých mechanických ucpávek, které, jak název napovídá, mají dva páry těsnících elementů umístěných v komoře s těsnící kapalinou nebo plynem. Těsnící tekutina zajišťuje, že nedojde ke kontaminaci vsádky nebo naopak průsaku vsádky do okolního prostředí, a zároveň slouží jako mazací a chladící médium pro rotační části.



*Obrázek 17 - Dvojitá mechanická ucpávka [18]*

Problémy s těsněním rotující hřídele v nádobě zcela odstraňuje magnetická spojka. Pracuje na principu bezkontaktního přenosu krouticího momentu z vnějšku nádoby na hřídel uvnitř nádoby za pomoci páru magnetů. Magnetem osazený náboj na vnější straně spojky rotuje společně s hřídelí motoru. Je oddělen vzduchovou mezerou od druhého náboje opět osazeného magnetem. Ve vzduchové mezeře se mezi oběma magnety vytváří magnetické pole, které roztáčí náboj na vnitřní straně a s ním i hřídel. Čím užší mezera, tím větší krouticí momenty dokáže spojka přenést. Magnetická spojka je ideálním řešením pro menší reaktory pracující pod vysokým tlakem, což je ve farmaceutickém průmyslu obvyklé. Nevýhodou je poměrně malý přenášený krouticí moment a vyšší cena spojky. [8] [11] [12] [18] [20] [21] [22]



Obrázek 18 - Magnetická spojka [23]

### 2.4.5. Hřídel

Hřídel přenáší krouticí moment z hřídele motoru na míchadlo. Pokud je míchací zařízení umístěno centrálně v horní části reaktoru, bývá poměrně dlouhá. Měla by obsáhnout alespoň dvě třetiny výšky nádoby, aby umožnila promíchávání vsádky při různých stupních naplnění nádoby. Při návrhu hřídele je třeba vzít v úvahu, že na ni působí nejen mechanická, ale i hydraulická zatížení. Dále je nutné vyvarovat se vzniku vibrací hřídele v blízkosti vlastní frekvence. V takovém případě by mohlo dojít k přetížení a deformaci hřídele. Postup při návrhu bude dle [18] takovýto:

- 1) výběr vhodného konstrukčního materiálu (pro tento materiál nutno znát dovolené zatížení v krutu a ohybu);
- 2) výpočet minimálního průměru hřídele pro zatížení krutem a ohybem, zaokrouhlení na nejbližší vyšší standardizovaný průměr a nalezení vhodné průmyslově vyráběné tyče;
- 3) pro standardizovaný průměr hřídele výpočet vlastní frekvence hřídele a míchacího systému, pokud je vlastní frekvence dostatečně vzdálená frekvenci otáčení míchadla, návrh je u konce;
- 4) pokud jsou otáčky hřídele blízké kritickým otáčkám (otáčkám při vlastní frekvenci), zvětšení průměru hřídele na nejbližší vyšší standardizovaný průměr, opakování kroku 3) a 4), je-li třeba opakovat krok 3) více než 2x, přistoupení ke kroku 5);
- 5) výběr duté tyče, obvykle standardizované trubky, která vyhovuje výpočtu pro dovolené napětí v krutu a v ohybu, výpočet kritických otáček (obvykle o 20 % vyšší než u plné hřídele);

- 6) pokud ani dutá hřídel nevyhovuje požadavkům, je třeba změnit geometrii uložení hřídele a opakovat výpočet.

Pro výpočet hřídele je třeba znát maximální krouticí moment  $[Nm]$ :

$$M_k = \frac{P}{2\pi n} \quad (18),$$

kde

$P$  je výkon motoru  $[W]$ ,

$n$  jsou otáčky elektromotoru  $[ot/s]$ .

Do vztahu se dosazuje výkon elektromotoru namísto výkonu míchadla, aby bylo jisté, že při úpravě pracovních podmínek procesu nedojde k překročení návrhových hodnot hřídele. V praxi většinou výkon míchadla dosahuje maximálně 85 – 90 % výkonu elektromotoru.

Část výkonu motoru připadající na dané míchadlo (je-li na hřídeli umístěno více míchadel) se vypočte dle následujícího vztahu:

$$P_i = P_{i \text{ výp}} \cdot \frac{P}{\sum_{i=1}^n P_{i \text{ výp}}} \quad (19),$$

kde  $P_{i \text{ výp}}$  je vypočtený výkon  $i$ -tého míchadla  $[W]$ . Součet všech částí výkonu míchadel  $P_i$  musí být roven výkonu motoru  $P$ .

Ohybový moment  $[Nm]$  působící na hřídel od míchadel získáme z empirického vztahu:

$$M_o = \sum_{i=1}^n \frac{0,048 \cdot P_i \cdot f_{Hi} \cdot L_i}{n \cdot D_i} \quad (20),$$

kde

$f_{Hi}$  je součinitel zohledňující typ míchadla a provozní podmínky  $[-]$ ,

$L_i$  je vzdálenost míchadla od jeho ložiskového uložení  $[m]$ ,

$D_i$  je průměr  $i$ -tého míchadla  $[m]$ .

Protože krouticí a ohybový moment působí na hřídel současně, výsledná zatížení zahrnují oba momenty. Průměr hřídele  $[m]$  pro dovolené napětí v krutu  $\tau_d [N/m^2]$ :

$$d_k = \left( \frac{16 \cdot \sqrt{M_k^2 + M_o^2}}{\pi \cdot \tau_d} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (21).$$



Průměr hřídele [m] pro dovolené napětí v ohybu  $\sigma_d$  [ $N/m^2$ ]:

$$d_o = \left[ \frac{16 \cdot (M_o + \sqrt{M_K^2 + M_o^2})}{\pi \cdot \sigma_d} \right]^{\frac{1}{3}} \quad (22).$$

Minimální výpočtový průměr hřídele pak bude větší z průměrů vypočtených pomocí vztahů (21) a (22). Pro výpočet kritických otáček  $n_c$  [ot/s] použijeme průměr zaokrouhlený na první větší standardizovaný průměr hřídele  $d$  [m]:

$$n_c = \frac{5,33 \cdot d^2 \cdot \sqrt{\frac{E_m}{\rho_m}}}{L \cdot \sqrt{L + S_b} \cdot \sqrt{m_e + \frac{m_L \cdot L}{4}}} \quad (23),$$

kde

$E_m$  je modul pružnosti [ $N/m^2$ ],

$\rho_m$  je hustota materiálu hřídele [ $kg/m^3$ ],

$L$  je délka hřídele [m],

$S_b$  je vzdálenost ložisek na hřídeli [m],

$m_e$  je ekvivalentní hmotnost, tzn. hmotnost míchadla na spodní části hřídele, která by nahradila účinek všech míchadel na hřídeli [kg],

$m_L$  je hmotnost hřídele vztažená na 1 m délky [kg/m].

Pokud nevyhovuje plná hřídel, je možné ji nahradit dutou, tvořenou standardizovanou trubkou. Dovolená napětí pro trubku v krutu a ohybu vypočítáme z těchto vztahů:

$$\tau_d = \frac{16 \cdot \sqrt{M_K^2 + M_o^2}}{\pi} \cdot \frac{d_o}{d_o^4 - d_i^4} \quad (24),$$

$$\sigma_d = \frac{16 \cdot (M_o + \sqrt{M_K^2 + M_o^2})}{\pi} \cdot \frac{d_o}{d_o^4 - d_i^4} \quad (25),$$

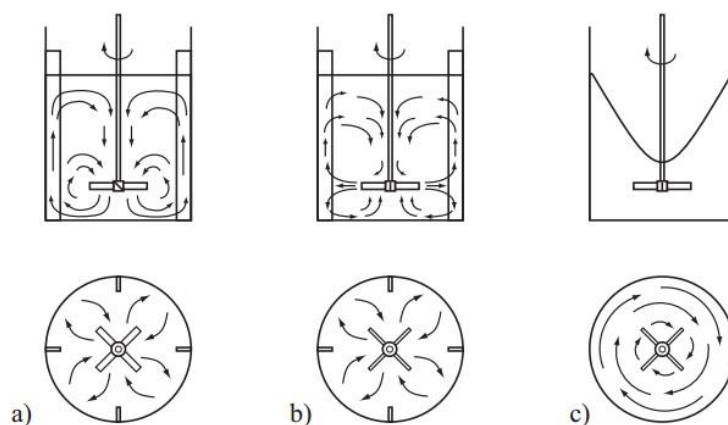
kde  $d_o$  [m] je vnější průměr trubky a  $d_i$  [m] je vnitřní průměr trubky. [11] [12] [13]

## 2.4.6. Míchadlo

Míchadel dnes existuje skutečně veliké množství a vybrat správné míchadlo pro danou aplikaci nemusí být jednoduché. Výběr vhodného míchadla by měl být založen na znalosti procesu, pro který je míchadlo určeno, a znalosti fyzikálních vlastností jednotlivých míchadel.

Míchadla svým rotačním pohybem v nádobě vyvolají proudění a následné promíchávání obsahu. Podle hlavních směrů, jakými se částice promíchávané vsádky v nádobě pohybují, dělíme míchadla dle druhu proudění. Míchadla vyvolávají:

- axiální proudění – směs je nasávána i vytlačována rovnoběžně s osou míchadla, dle závitů a smyslu otáčení míchadla může být směs nasávána ode dna a následně vytlačována směrem k hladině, nebo přesně naopak;
- radiální proudění – částice vsádky proudí z míchadla kolmo k jeho ose, odstředivá síla míchadla jim dodává energii k pronikání skrz okolní směs dál do okolí, v dolní části míchadla je směs nasávána zdola nahoru a výtok je kolmý k ose míchadla, v horní části je směs nasávána shora dolů a vytlačována opět kolmo k ose míchadla;
- tangenciální proudění – tvar dráhy částic vsádky je stejný jako pohyb míchadla, dochází k rotaci vsádky uvnitř nádoby, nasávání do míchadla a výtok proudu z míchadla jsou velmi malé. [11] [24]



Obrázek 19 - Proudění v nádobě – a) axiální, b) radiální, c) tangenciální [24]

### 2.4.6.1. Axiální míchadla

Axiální míchadla jsou používána zejména pro mísení a suspendaci pevné fáze. Jedním z takových míchadel je vrtulové míchadlo, které je často používáno ve větších nádobách s bočním vstupem nebo centrálně na víku u malých reaktorů. Dalším axiálním míchadlem je například pásové míchadlo. Charakteristickým prvkem těchto míchadel jsou spirálové listy vytvořené z pásu plechu. Nevýhodou je přítomnost tyčových výztuh, které zajišťují dostatečnou

pevnost celého míchadla. Výztuhy jsou přivařeny na jedné straně k hřídeli míchadla a na druhé ke spirálovému listu. Tím pádem není možné do prostoru nádoby umístit narážky, výtlačné trubky a jiné vestavby, které jsou často pro průběh procesu nezbytné.

Míchadlem se smíšeným prouděním je lopatkové míchadlo s rovnými šikmo umístěnými lopatkami. Lopatky jsou nejčastěji přivařeny k hřídeli pod úhlem  $45^\circ$  vzhledem k vodorovné ose. Právě sklon lopatek způsobuje vznik smíšeného proudění. [11] [12] [13]

#### 2.4.6.2. Radiální míchadla

Radiální míchadla se používají pro míchání směsí o nízké až střední viskozitě. Ačkoli mohou být použita pro téměř všechny aplikace míchání jedno a vícefázových směsí, nejlepší účinnost vykazují při míchání směsí typu plyn-kapalina a kapalina-kapalina. Oproti axiálním míchadlům vytváří lepší podmínky pro vznik turbulencí, ale nižší čerpací účinek. Pokud však do nádoby přidáme vhodné narážky, vertikální tok vsádky se výrazně zvýší.

Jedním z typických radiálních míchadel je turbínové míchadlo s dělicím kotoučem. Sestává z horizontálně umístěného dělicího kotouče, ke kterému je přivařeno obvykle šest rovných kolmých lopatek rovnoměrně rozmístěných kolem obvodu. Variantou mohou být zakřivené lopatky, jejichž výhodou je nižší usazování vsádky na povrchu lopatky. Pokud je do nádoby vháněn odspodu vzduch, působí dělicí kotouč jako překážka zabraňující jeho stoupání podél hřídele. [11] [12] [13]

#### 2.4.6.3. Tangenciální míchadla

Typickým zástupcem tangenciálních míchadel je kotvové míchadlo. Sestává ze dvou rovnoběžných ramen, která kopírují tvar nádoby. Používá se pro míchání viskózních směsí, kdy malá vzdálenost ramene od stěny nádoby zabraňuje vzniku větších vrstev ulpívající směsi a tak zlepšuje přestup tepla. Podobné vlastnosti mají i rámová míchadla. [11]

#### 2.4.6.4. Pomaloběžná a rychloběžná míchadla


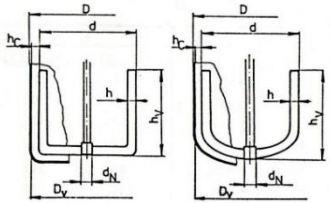

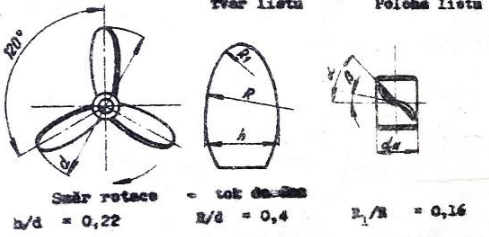

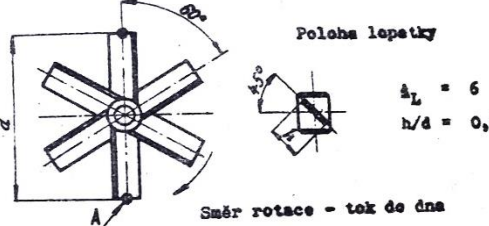

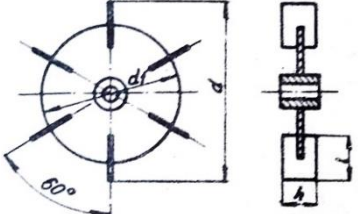
V praxi většinou neprobíhá míchání za vzniku pouze jednoho z výše zmíněných proudění, ale dochází ke vzniku smíšeného proudění, které je výsledkem kombinace těchto základních typů. Některá míchadla tak nelze jednoznačně zařadit. Míchadla však lze dělit i jiným způsobem, např. podle počtu otáček – na pomaloběžná a rychloběžná.


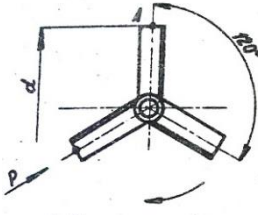

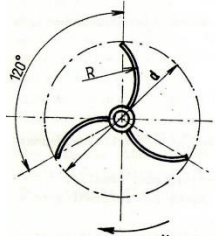

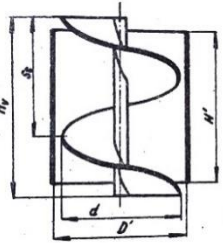

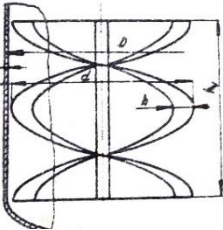

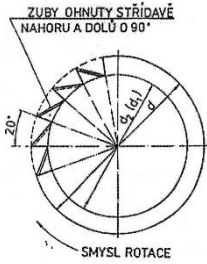
Mezi pomaloběžná míchadla řadíme taková, u kterých obvodová rychlost konců lopatek, resp. listů nepřesahuje  $1,5 \text{ m/s}$  a poměr průměru míchadla k průměru nádoby je vyšší než  $1/2$ . Taková míchadla se používají pro míchání směsí o vysoké viskozitě ( $0,1 \div 100 \text{ Pas}$ ). Do této skupiny patří šneková, listová, pásová kotvová a rámová míchadla.

Charakteristickým znakem rychloběžných míchadel je vyšší obvodová rychlost míchadla a poměr průměru míchadla k průměru nádoby v rozsahu  $1/3 \div 1/2$ . Spolu s rychloběžnými míchadly se obvykle do nádob umísťují narážky, které zvyšují intenzitu turbulence a zabraňují tvorbě středového víru. Řadíme sem turbínová, vrtulová a lopatková míchadla. [11] [12] [13] [24]

#### 2.4.6.5. Konstrukční provedení základních typů míchadel

Při návrhu míchadla je vhodné držet se doporučených rozměrů, které jsou už léty odzkoušeny. Tyto rozměry nalezneme v normách sdružení CheVesS, v.o.s. Brno (dřívější oborové normy ON 69 10xx nahrazovány od roku 1991 normami sdružení CVS 69 10xx). Následující tabulka uvádí základní informace o nejdůležitějších typech míchadel:

Míchadlo	Schematické zobrazení	Geometrické parametry	Vlastnosti
<p>Kotvové</p> 		$d/D_v = 0,9 \pm 0,03$ $h_v/d = 0,89$ $h/d = 0,07$ $0,133$ $h_c/d = 0,055$	<p>tangenciální, pomaloběžné, nízká účinnost, nevhodné pro směsi s nízkou viskozitou, nelze narážky</p> <p>CVS 69 1014</p>
<p>Vrtulové s konstantním stoupáním šroubovice</p> 		$h/d = 0,22$ $r/d = 0,4$ $r_1/R = 0,16$	<p>axiální, rychloběžné, nízká účinnost, pouze nízkoviskózní směsi, umístění na obvodu nádoby</p> <p>CVS 69 1019</p>
<p>Šestilopátkové s rovnými šikmo umístěnými lopatkami</p> 		$i_L = 6$ $h/d = 0,2$	<p>smíšené, rychloběžné, vysoká disipace energie</p> <p>CVS 69 1020</p>
<p>Turbínové s rovnými lopatkami a dělicím kotoučem</p> 		$i_L = 6$ $h/d = 0,2$ $L/d = 0,25$ $d_1/d = 0,75$	<p>radiální, rychloběžné, snížení účinnosti při použití v probublávané nádobě</p> <p>CVS 69 1021</p>

Míchadlo	Schematické zobrazení	Geometrické parametry	Vlastnosti						
<p>Třílopatkové s rovnými šikmo umístěnými lopatkami</p> 	 <p>Položba lopatky pohled P</p>	$i_L = 3$ $h/d = 0,2$	<p>smíšené, velké množství aplikací</p> <p>CVS 69 1025</p>						
<p>Lopátkové se zakřivenými lopatkami</p> 		$i_L = 3$ $R/d = 0,33$ Provedení <table border="1"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>h/d</td> <td>0,10</td> <td>0,15</td> </tr> </table>		1	2	h/d	0,10	0,15	<p>radiální, rychloběžné, nízká účinnost, lokální disipace energie</p> <p>CVS 69 1027</p>
	1	2							
h/d	0,10	0,15							
<p>Šroubové (dříve šnekové)</p> 		$h_c/d = 1,0$ $h/d = 1,5$ $D/d = 1,1$ $H'/D' = 1,15$	<p>axiální, pomaloběžné, mimo osu nádoby na rameni, míchání sypkých hmot</p> <p>CVS 69 1028</p>						
<p>Pásové</p> 		$h_c/D = 0,025$ $h/D = 0,10$ $a_c/d = 1,0$ $h_v = a_c$ $d = D - 2 h_c - 2 a_c$ $i_L = 2$	<p>axiální, pomaloběžné, neumožňuje použití vnitřních vestaveb, nevhodné pro vysoce viskózní směsi</p> <p>CVS 69 1029</p>						
<p>Zubové</p> 	<p>ZUBY OHNUTY STŘÍDAVĚ NAHORU A DOLŮ O 90°</p>  <p>SMYSL ROTACE</p>	provedení 1) $h/d = 0,10$ $d'/d = 0,80$ provedení 2) $h/d = 0,075$ $d'/d = 0,85$ $i = 18$ $D/d = 3 až 6$ D je vnitřní průměr nádoby d je průměr kružnice opsané i je počet zubů	<p>radiální, rychloběžné, dispergace nemísitelných kapalin, tvorba podmínek s vysokým smykem</p> <p>CVS 69 1038</p>						

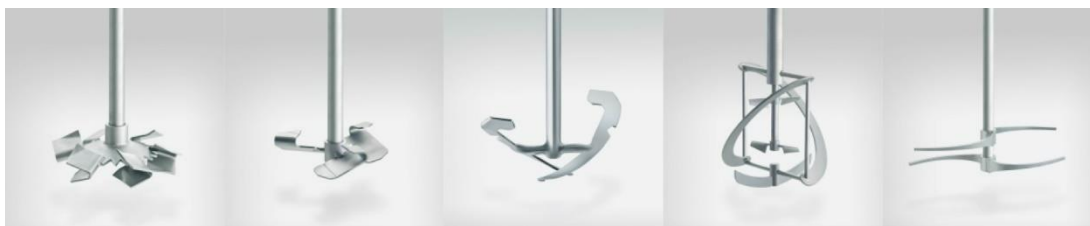
Tabulka 3 - Konstruční provedení míchadel

Větší výrobci míchadel obvykle mají své zaručené geometrické parametry pro základní typy míchadel, navíc vyvíjí nové typy míchadel vhodné pro výrobní procesy se specifickými vlastnostmi a pracovními podmínkami. Obvykle se zabývají míchadly pro aplikace s vysokým smykem, tzv. „high-shear“ míchadla, která jsou potřeba při dispergaci nemísitelných kapalin (tvorbě emulzí). Nebo naopak vyvíjí míchadla pro procesy s nízkým smykem, ale požadavkem

axiálního proudění – „hydrofoily“. Mezi takové výrobce patří např. Ekato, Chemineer nebo Lightnin.



Obrázek 20 - Míchadla Chemineer



Obrázek 21 - Míchadla Ekato

Na farmaceutický průmysl a celkově čisté provozy se specializuje společnost Merck Millipore. Míchadla z řady NovAseptic nabízí komplexní řešení pro velkou řadu aplikací ve farmaceutickém průmyslu. Tato míchadla jsou kompletně čistitelná a sterilizovatelná bez nutnosti vyjímání z nádoby (CIP, SIP), používají se v kombinaci s magnetickými spojkami u dna nádoby, díky čemuž nedochází ke kontaminaci prostředí ani produktu.



Obrázek 22 - Míchadla řady NovAseptic [42]

Kapitola byla zpracována na základě podkladů uvedených v následujících textech: [11] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42]

#### 2.4.6.6. Návrhové parametry míchadel

Hlavní parametry popisující výše uvedená míchadla jsou příkon, čerpání, smyk a typ proudění, které vyvolávají. Chceme-li správně vybrat další části míchacího zařízení (motor, převodovku), je třeba určit příkon míchadla. Ten závisí na typu míchadla, jeho poloměru, rychlosti otáčení a vlastnostech míchané směsi. Znalost závislosti příkonu míchadla na proudění v nádobě je často nezbytná pro volbu vhodných podmínek míchání. Tato experimentálně zjištěná závislost, nazývaná příkonová charakteristika, je bezrozměrnou závislostí příkonového kritéria  $Po$  na Reynoldsově kritériu pro míchání  $Re$ :

$$Po = \frac{P}{n^3 \cdot D^5 \cdot \rho} \quad (26),$$

$$Re = \frac{n \cdot D^2 \cdot \rho}{\eta} \quad (27),$$

$$Po = f(Re) \quad (28),$$

kde

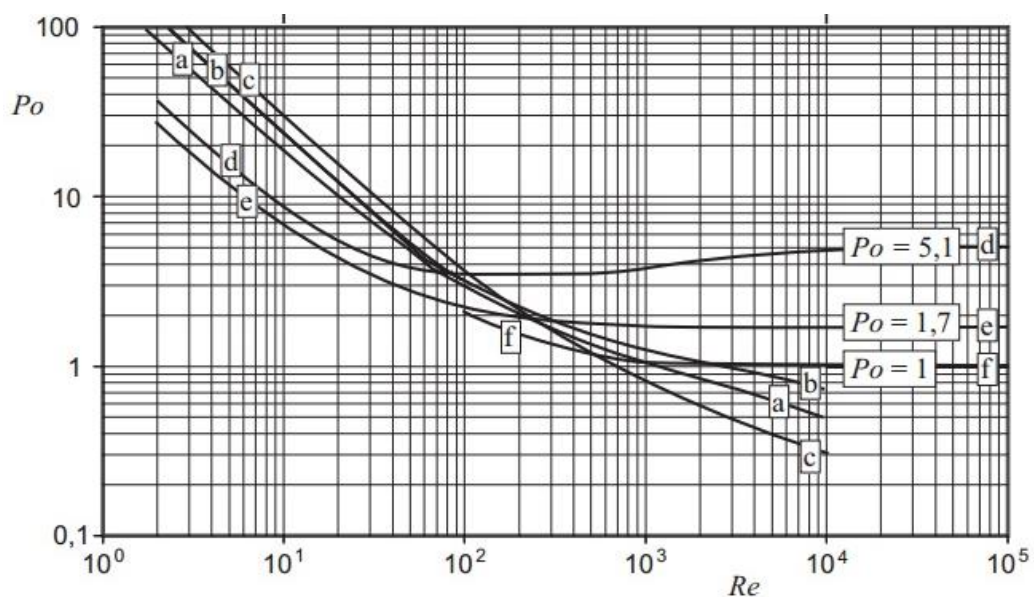
$P$  je příkon míchadla [W],

$n$  je frekvence otáčení míchadla [ot/s],

$D$  je průměr míchadla [m],

$\rho$  je hustota vsádky [ $kg/m^3$ ],

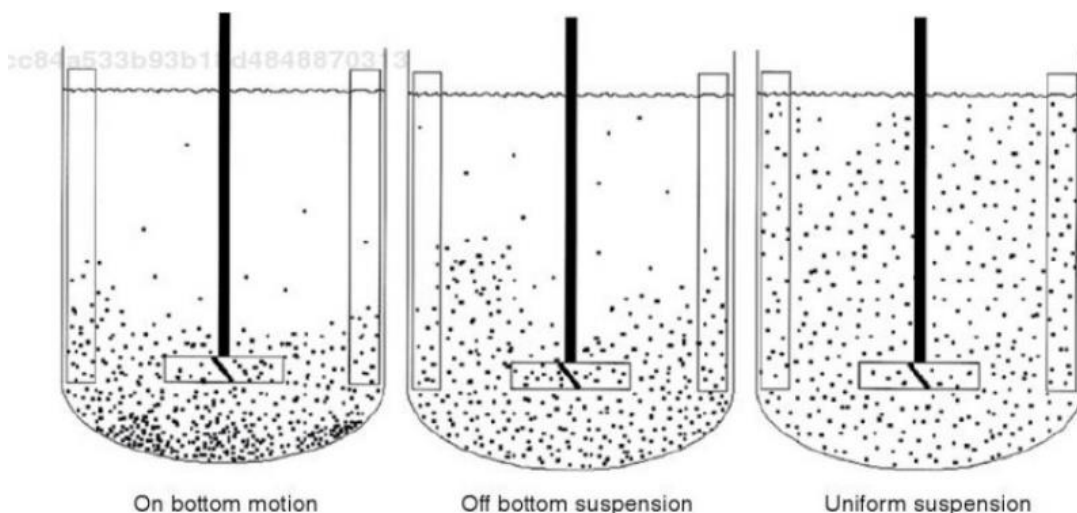
$\eta$  je dynamická viskozita vsádky [Pas].



Obrázek 23 - Příkonové charakteristiky některých typů míchadel [24]

Obrázek 21 zachycuje příkonové charakteristiky některých typů míchadel. V rozsahu  $10^0 \div 10^1$  plouživé proudění,  $10^1 \div 10^4$  přechodová oblast a v rozsahu  $10^4 \div 10^5$  turbulentní proudění. Pomaloběžná míchadla: a) kotvové míchadlo, b) šnekové míchadlo, c) pásové míchadlo. Rychloběžná míchadla: d) Rushtonova turbína, e) šestilopátkové míchadlo se šikmo skloněnými lopatkami, f) „hydrofoil“.

Je-li v nádobě přítomna pevná fáze, je třeba dát pozor na to, aby příkon míchadla byl dostatečně velký, aby byla pevná fáze ve vsádce rovnoměrně rozptýlena a nedocházelo k jejímu usazování na dně nádoby.



Obrázek 24 - Suspendace pevné fáze v nádobě [12]

Energie, kterou míchadlu dodáme, vyústí v proudění směsi nádobou. Číslo, které tuto schopnost kvantifikuje, se nazývá průtokové kritérium  $N_Q$  a je také závislé na Reynoldsově kritériu pro míchání:

$$N_Q = \frac{Q}{n \cdot D^3} \quad (29),$$

$$N_Q = f(Re) \quad (30),$$

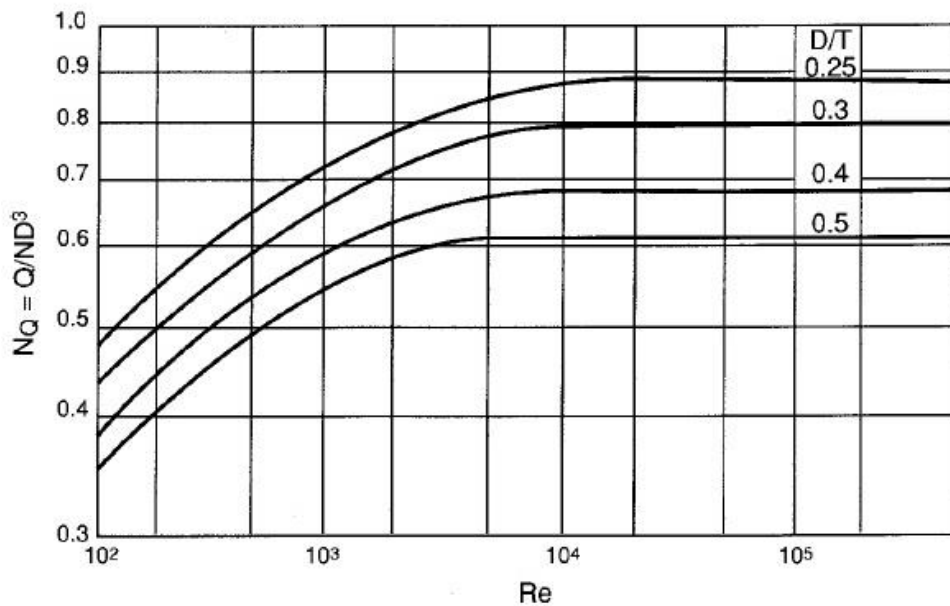
kde  $Q[m^3/s]$  je objemový průtok směsi, kterou míchadlo přečerpá za jednotku času.

Následující obrázek znázorňuje závislost čerpacího kritéria na Reynoldsově kritériu při turbulentním proudění a hodnoty čerpacího kritéria některých míchadel<sup>1</sup>. [11] [12] [13]

<sup>1</sup> Použité výpočty pro dimenzování hřídele odráží firemní (spíše severoamerický) způsob navrhování hřídelů (Ekato, Chemineer, Lightnin). Často se zde pracuje s experimentálně zjištěnými koeficienty. Srovnání s evropskými postupy dimenzování hřídelů poskytne tato publikace [43].



Impeller Type	$N_Q$
Propeller	0.4–0.6
Pitched blade turbine	0.79
Hydrofoil impellers	0.55–0.73
Retreat curve blade	0.3
Flat-blade turbine	0.7
Disk flat-blade turbine (Rushton)	0.72
Hollow-blade turbine (Smith)	0.76



Obrázek 25 - Závislost čerpacího kritéria na Reynoldsově kritériu pro turbínové míchadlo [13]

#### 2.4.6.7. Hydraulické a pneumatické míchání

Homogenizace vsádky v nádobě lze dosáhnout i jiným způsobem než použitím mechanického míchadla. Mezi takové způsoby patří hydraulické a pneumatické míchání. Nejjednodušším způsobem míchání dosáhneme přečerpáváním samotné směsi čerpadlem. Sání je umístěno u dna nádrže, okruh je vyústěn u hladiny vsádky. Dále je možné do vyústění okruhu instalovat jednu nebo více trysek. Pneumatického míchání je vhodné využít tehdy, když je plyn (nejčastěji vzduch) součástí reakce nebo je nutný pro podporu biologického růstu. O použití vzduchových trubic je pojednáno v kapitole 2.2.5. [25]

## 2.5. Měření a regulace

Pro správný průběh celého procesu výroby je třeba znát a regulovat některé jeho parametry. Mezi tyto parametry patří tlak, teplota, výška hladiny, otáčky hřídele, příp. rychlost proudění. Tabulka 4 zobrazuje měřené a regulované veličiny a příklady příslušných měřících přístrojů. [11] [44] [45]

<b>Měřená veličina</b>	<b>Měřící přístroje</b>
Tlak	<i>manometry digitální manometry regulátory a spínače tlaku snímače tlakové difference</i>
Teplota	<i>odporové teploměry termočlánky regulátory teploty a termostaty (spínače)</i>
Výška hladiny	<i>hydrostatické ultrazvukové plovákové      snímače a spínače radarové optické</i>

Tabulka 4 - Měřené veličiny a měřící přístroje

### 3. Výpočet zařízení

Při návrhu reaktorů se konstruktér řídí několika předpisy a normami, jejichž základem je pevnostní výpočet různých částí tlakového zařízení. Výpočet různých částí nádoby upravují v návaznosti na směrnici PED (Pressure Directive Equipment) 2014/68/EU, NV (Nařízení vlády) č.26/2003 Sb. a NV č.621/2004Sb. mimo jiné tyto normy:

- ČSN 69 0010 Tlakové nádoby stabilní: starší norma, ale některé její části zatím nebyly nahrazeny novějšími předpisy (př. duplikátorové pláště)
- ČSN EN 13445 Netopené tlakové nádoby: novější norma upravující konstrukce a zatížení tlakových nádob
- ČSN EN 12953 Válcové kotle

V Evropě upravují návrh tlakových zařízení také německé AD 2000 Merkblatt. Na americkém kontinentu pak předpisy ASME Boiler & Pressure Vessel Code (ASME BPV Code). [46]

## 4. Materiály

Při výběru materiálu se řídíme parametry procesu, pro který zařízení navrhujeme, a hledáme takový materiál, který svými vlastnostmi nejlépe vyhovuje. Ve farmaceutickém průmyslu jsou nároky na kvalitu použitých materiálů vysoké. Jedna z nejdůležitějších vlastností, které se v tomto ohledu sledují, je korozní odolnost.

Dostatečnou korozní odolnost (odolnost vůči chemickým látkám) a přesto poměrně příznivou cenu nabízí austenitické oceli. Nejčastěji se používají chrom-nikl-molybdenové oceli značené 1.4571 a 1.4404. Pro některé součásti nádoby, které nejsou v přímém styku s produktem (např. duplikátorové pláště), lze pak zvolit chrom-niklovou ocel 1.4301.

Duplexní oceli tvoří most mezi austenitickými ocelmi a slitinami typu Hastelloy (viz níže). Oproti austenitickým ocelím mají tu výhodu, že odolávají korozi i v prostředí s vysokými koncentracemi chloridů a síry. Duplexní oceli, mezi které patří například 1.4462, jsou poměrně tvrdé a tedy i odolné otěru. Navíc nejsou tak nákladné, jako slitiny typu Hastelloy.

Slitiny typu Hastelloy jsou vysoce korozivzdorné slitiny na bázi niklu. Dnes již existuje celá řada těchto slitin s vlastnostmi lišícími se dle použitých prvků (měď, chrom, molybden, železo, kobalt, wolfram nebo titan). Suroviny na výrobu slitin jsou nákladné a od toho se odvíjí i výsledná cena. Mohou být až 15krát dražší než korozivzdorné oceli, proto je vhodné zvážit použití duplexních ocelí, které jsou cca 2÷3krát dražší a mají podobné vlastnosti.

Mezi další ve farmacii užívané materiály patří borosilikátové sklo, Inconely (superslitiny na bázi Ni-Cr) nebo titan.

Jelikož ve farmacii je produkováno skutečně široké množství výrobků s různými vlastnostmi, nemusí konstrukční materiály zcela vyhovovat všem požadavkům na ně kladeným. V takovém případě lze nádoby, resp. míchadla povlakovat. Nejpoužívanějšími povlaky jsou povlaky fluorplastové: PFA, FEP, ETFE ad. [11] [47] [48]

## Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo vytvořit stručnou kostru postupu konstruktéra při navrhování reaktorů a bioreaktorů pro farmaceutický průmysl. Struktura práce kopíruje tento postup.

V úvodní části jsou popsány jednotlivé typy reaktorů. Každému z nich je věnován alespoň krátký odstavec, aby bylo možné provést podložené rozhodnutí o typu reaktoru pro danou aplikaci. Jejich výhody a nevýhody jsou pro snadnější orientaci krátce a zřetelně shrnuty v Tabulce 1. V závěru první kapitoly (kap. 1.2.) je pro další postup práce zvolen míchaný vsádkový reaktor a popsány důvody tohoto rozhodnutí.

Druhá kapitola se již věnuje konstrukci reaktorů a bioreaktorů, kdy s ohledem na pracovní podmínky reaktoru volíme tvar nádoby (kap. 2.2.1.), včetně dna a víka (kap. 2.2.2. a 2.2.3.). Součástí nádoby jsou také vstupní a výstupní hrdla a narážky. O jejich přítomnosti se však většinou rozhoduje až po určení umístění a typu míchacího zařízení.

Velká část výrobních procesů ve farmacii probíhá za výměny tepla s okolím. Tuto výměnu je třeba často zesílit, proto přistupujeme k ohřevu nebo chlazení nádoby. Pro nižší teploty ohříváme vodou, při vyšších teplotách jinými teplosměnnými médii (např. minerální oleje nebo vodní pára). K tomu je třeba vytvořit vhodné podmínky. Kapitola 2.3. postupuje od nejjednodušších a nejpoužívanějších způsobů ohřevu pomocí duplikátorových pláštů po složitější půltrubkové hady, vnitřní topné spirály, až po nutnost cirkulace média přes vnější topný okruh s vlastním výměníkem tepla. Výhody a nevýhody jednotlivých typů temperace nebo chlazení reaktorů shrnuje Tabulka 2. Popis v průběhu kapitoly doplňují základní výpočtové vztahy.

Jedním z nejdůležitějších procesů při výrobě léčiv je míchání. Proto je i v této práci míchacím zařízením věnována značná pozornost. Kapitola 2.4. shrnuje ve svých podkapitolách nejdůležitější součásti míchacího zařízení – pohon, ucpávku, hřidel a míchadlo. Hřideli a míchadlu se práce věnuje podrobněji, součástí textu jsou i výpočtové vztahy sloužící k dimenzování těchto součástí. Blíže jsou rozebrány i jednotlivé typy míchadel (tab. 3) a jejich dělení dle proudění, které vyvolávají (2.4.6.1. Axiální míchadla, 2.4.6.2. Radiální míchadla a 2.4.6.3. Tangenciální míchadla), resp. dle počtu otáček na pomaloběžná a rychloběžná míchadla (2.4.6.4). Větší pozornost je věnována mechanickému míchání, jak vyplývá z předchozího textu. V případě bioreaktorů, kde je důležitý dostatek kyslíku pro růst

mikroorganismů, lze však míchat obsah nádoby i pneumaticky – probubláváním bioreaktoru. Probublávání se však velmi často pro zvýšení účinnosti kombinuje s mechanickým mícháním.

V další části textu jsou uvedeny veličiny, které v průběhu procesu výroby zajímají technologa a které správnou regulací zajistí dostatečnou efektivitu celého procesu. Jejich shrnutí a nejběžnější způsob měření a regulace zobrazuje tabulka č. 4.

Ve farmaceutickém průmyslu značná část reakcí probíhá pod tlakem. Proto je třeba při navrhování reaktorů postupovat dle platných předpisů a norem, které shrnuje kapitola č. 3.

Závěrečná část práce se pak věnuje konstrukčním materiálům a rozsahu jejich použití. Vždy je třeba brát ohled na vlastnosti jak reaktantů, které do nádoby vstupují, tak výsledného produktu, který v aparátu vzniká. Ekonomická stránka věci pak hraje důležitou roli.

Tímto je završen přehled jednotlivých částí aparátu a jejich konstrukčního provedení, který (budoucím) konstruktérům nabídne vhled do procesu návrhu zařízení pro farmaceutický průmysl.

## Seznam použité literatury

- [1] PAUL, Edward L., MIDLER, Michael, SUN, Yongkui. Mixing in the Fine Chemicals and Pharmaceutical Industries. V: PAUL, Edward L., ATIEMO-OBENG, Victor A., KRESTA, Suzanne M. *Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2004. ISBN 0-471-26919-0.
- [2] TOMINAGA, Hiroo. Chemical Reactions and Design of Chemical Reactor. V: TOMINAGA, Hiroo, MASAKAZU, Tamaki. *Chemical Reaction and Reactor Design*. Chichester: John Wiley & Sons, Inc., 1997. ISBN 0-471-97792-6.
- [3] DITL, Pavel. *Chemické reaktory*. Praha: Vydavatelství ČVUT, 2000. ISBN 80-01-02207-2.
- [4] FOGLER, Scott H. *Elements of Chemical Reaction Engineering*. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2006. ISBN 0130473944.
- [5] FURUSAKI, Shintaro. Reactor Types and Their Applications. V: TOMINAGA, Hiroo, MASAKAZU, Tamaki. *Chemical Reaction and Reactor Design*. Chichester: John Wiley & Sons, Inc., 1997. ISBN 0-471-97792-6.
- [6] LEVENSPIEL, Octave. *Chemical Reaction Engineering*. New York: John Wiley & Sons, 1999. ISBN 0-471-25424-X.
- [7] BELLGARDT, Karl - Heinz. Introduction. V: SCHUGERL, Karl, BELLGARDT, Karl – Heinz. *Bioreaction Engineering: Modeling and Control*. Berlin: Springer-Verlag, 2000. ISBN 354066906X.
- [8] HITESH, Jagani, KARTEEK, Hebbar, SAGAR, S. Gang, P. VASANTH, Raj, RAGHU, Chandrashekhar H., J. VENKATA, Rao. An Overview of Fermenter and the Design Considerations to Enhance Its Productivity. V: *PharmacologyOnLine*, Newsletter Vol. 1, 2010. ISSN 1827-8620.
- [9] HILL, Charles G., ROOT, Thatcher W. *Introduction to Chemical Engineering Kinetics and Reactor Design. Second Edition*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2014. ISBN 9781118792377.
- [10] VSK Pardubice s.r.o. *Hydrogenační autokláv 50L*. [archiv firmy]. 2015
- [11] EKATO Holding GmbH. *Ekato. The Book. 3rd Edition*. Freiburg: Ekato Holding GmbH, 2012. ISBN 978-3-00-038660-2.

- [12] DICKEY, David S. Fluid Mixing Equipment Design. V: CULLEN, P. J., ROMANACH, Rodolfo J., ABATZOGLOU, Nicolas, REILLY, Chris D. *Pharmaceutical Blending and Mixing*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2015. ISBN 9780470710555.
- [13] HEMRAJANI, Ramesh R. TATTERSON, Gary B. Mechanically Stirred Vessels. V: PAUL, Edward L., ATIEMO-OBENG, Victor A., KRESTA, Suzanne M. *Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2004. ISBN 0-471-26919-0.
- [14] WGR Rathmann GmbH & Co. *Segment Screw Clamps*. [online]. [cit. 18.7.2016]. Dostupné z: <http://www.wgr-rathmann.com/index.php/en/2013-08-14-11-42-59/segmentscrewclamp>
- [15] Büchi AG. *Pressure! Büchi pressure autoclaves from A to Z. Catalog. Edition 5*. Uster: Büchi AG.
- [16] ARMAT spol. s.r.o. *Nerezové sprchovací hlavice*. [online]. [cit. 18.7.2016]. Dostupné z: <http://armat.cz/nerezove-sprchovaci-koule.html>
- [17] PENNEY, W. Roy, ATIEMO-OBENG, Victor A. Heat Transfer. V: PAUL, Edward L., ATIEMO-OBENG, Victor A., KRESTA, Suzanne M. *Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2004. ISBN 0-471-26919-0.
- [18] DICKEY, D. S., FASANO, J.B. Mechanical Design of Mixing Equipment. V: PAUL, Edward L., ATIEMO-OBENG, Victor A., KRESTA, Suzanne M. *Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2004. ISBN 0-471-26919-0.
- [19] RAVEO s.r.o. *Ploché převodovky*. [online]. [cit. 19.7.2016]. Dostupné z: <http://www.raveo.cz/ploche-prevodovky>
- [20] GUFERO Rubber Production s.r.o. *Hřidelová těsnění gufera – simmeringy*. [online]. [cit. 19.7.2016]. Dostupné z: <http://www.gufero.cz/gufera-hridelova-tesneni/>
- [21] MARCOMPLET. *Hřidelové ucpávky*. [online]. Technický katalog Grundfos. [cit. 22.7.2016]. Dostupné z: [http://marcomplet.cz/docs/Grundfos/hridelove\\_ucpavky.pdf](http://marcomplet.cz/docs/Grundfos/hridelove_ucpavky.pdf)
- [22] EagleBurgmann Czech s.r.o. *SeccoMix*. [online]. [cit. 22.7.2016]. Dostupné z: <http://www.eagleburgmann.cz/en/products/mechanical-seals/agitator-seals/dry-running-seals/seccomix>
- [23] EagleBurgmann Czech s.r.o. *MAK685*. [online]. [cit. 15.8.2016]. Dostupné z: <http://www.eagleburgmann.cz/en/products/magnetic-couplings/couplings/mak685>



- [24] HASAL, Pavel, SCHREIBER, Igor, ŠNITA, Dalimil. *Chemické inženýrství I. 2. vydání*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2007. ISBN 978-80-7080-002-7.
- [25] ŠTĚRBÁČEK, Zdeněk, TAUSK, Petr. *Míchání v chemickém průmyslu*. Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1959. Typové číslo L16-B3-4-II/6189.
- [26] CHEMINEER. *Chemineer™ Impellers. Advanced Technology for Superior Performance*. [online]. [cit. 1.8.2016]. Dostupné z: [http://www.chemineer.com/media/k2/attachments/impeller\\_bulletin\\_710\\_3.pdf](http://www.chemineer.com/media/k2/attachments/impeller_bulletin_710_3.pdf)
- [27] SPX FLOW. *Impellers*. [online]. Lightnin. [cit. 3.8.2016]. Dostupné z: <http://www.spxflow.com/en/lightnin/pc-impellers/>
- [28] EKATO Holding GmbH. *Mixing Impellers. Developed for Process Mixing and Drying*. [online]. [cit. 4.8.2016]. Dostupné z: <http://www.ekato.com/products/product/list/Product/impellers/>
- [29] INOXPA CZ. *Modulární míchadlo FMI*. [obrázek]. Farmaceutická míchadla/zařízení. [online]. [cit. 4.8.2016]. Dostupné z: <http://inoxpa.cz/farmaceuticka-michadlazarizeni/?&SingleProduct=51>
- [30] STELZER Mixing Solutions. *Pitched Blade turbine*. [obrázek]. Impellers. [online]. [cit. 5.8.2016]. Dostupné z: <http://www.stelzer.eu/en/impellers/>
- [31] The IBC Resource. *Impellers for Agitators*. [obrázek]. [online]. [cit. 5.8.2016]. Dostupné z: <http://www.ibcresource.com/impeller.html>
- [32] TECHMIX s.r.o. *Dispergační míchací ústrojí*. [online]. [cit. 5.8.2016]. Dostupné z: <http://www.techmix.cz/produkty/produkty-dle-typu/dispergacni-michaci-ustrojii/>
- [33] CVS 69 1014 Kotvové míchadlo. Brno.
- [34] CVS 69 1019 Vrtulové míchadlo s konstantním stoupáním šroubovice. Brno.
- [35] CVS 69 1020 Šestilopátkové míchadlo s rovnými šikmo umístěnými lopatkami. Brno.
- [36] CVS 69 1021 Turbínové míchadlo s rovnými kolnými lopatkami a dělicím kotoučem. Brno.
- [37] CVS 69 1025 Třílopatkové míchadlo s rovnými šikmo umístěnými lopatkami. Brno.
- [38] CVS 69 1027 Lopátkové míchadlo se zakřivenými lopatkami. Brno.
- [39] CVS 69 1028 Šroubové míchadlo. Brno.

- [40] CVS 69 1029 *Pásové míchadlo*. Brno.
- [41] CVS 69 1038 *Zubové míchalo*. Brno.
- [42] MERCK Millipore. *NovAseptic Mixers. Advanced Mixing Solutions for All of Your Applications*. [online]. [cit. 15.8.2016]. Dostupné z:  
[http://www.merckmillipore.com/CZ/cs/product/NovAseptic-Mixers,MM\\_NF-C10728#overview](http://www.merckmillipore.com/CZ/cs/product/NovAseptic-Mixers,MM_NF-C10728#overview)
- [43] DITL, Pavel, NOVÁK, Václav. *Dimenzování hřídelů míchacích zařízení*. [online]. [cit. 15.8.2016]. Dostupné z: [http://users.fs.cvut.cz/tomas.jirout/vyuka/p2\\_hmp/dhmz.pdf](http://users.fs.cvut.cz/tomas.jirout/vyuka/p2_hmp/dhmz.pdf)
- [44] JSP s.r.o. *Komplexní řešení měření a regulace*. [online]. [cit. 8.8.2016]. Dostupné z:  
[http://www.jsp.cz/cz/sortiment/seznam\\_dle\\_kategorii/](http://www.jsp.cz/cz/sortiment/seznam_dle_kategorii/)
- [45] JUMO měření a regulace s.r.o. *Produkty*. [online]. [cit. 8.8.2016]. Dostupné z:  
<http://www.jumo.cz/produkty/2875/produkty.html>
- [46] BABINSKÝ, Milan. *Tlaková zařízení – pevnostní výpočty*. V: *TC 1504 – Výpočty pevnosti, stability, životnosti a tlakových zkoušek tlakových zařízení. 11. – 12. listopadu 2015, Šlapanice, Česká republika*.
- [47] HOLLOWAY America. *Pharmaceutical and Biotech Industries*. [online]. [cit. 10.8.2016]. Dostupné z: <http://hollowayamerica.com/industries/pharmaceutical-and-biotech/>
- [48] TECHNICOAT s.r.o. *Povlakování*. [online]. [cit. 10.8.2016]. Dostupné z:  
<http://www.technicoat.cz/cs/nase-kompetence/povlakovani/>