

ЛАБОРАТОРНІ ТА ПІЛОТНІ ЛІОФІЛЬНІ СУШАРКИ ПЕРІОДИЧНОЇ ДІЇ В БІОТЕХНОЛОГІЇ



Ю. І. СИДОРОВ

Національний університет «Львівська політехніка»

E-mail: sydorowy@rambler.ru

Отримано 27.09.2011

Розглянуто сучасний технічний рівень традиційних лабораторних і пілотних ліофільних сушарок періодичної дії провідних фірм, зокрема Thermo Fisher Scientific, Labconco Corporation, Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH та ін. Подано інформацію про новий перспективний тип ліофільних сушарок, в яких для сублімації і десублімації використано термоелектричні елементи Пельтьє. Описано принцип дії й наведено основні відомості про розпилювально-сублімаційні сушарки для одержання порошкоподібних фармацевтичних субстанцій для інгаляції сухих порошкоподібних речовин та їх безголкової внутрішньошкірної ін'єкції.

Ключові слова: ліофільне сушіння, сублімаційне сушіння, термоелектричні модулі, розпилювально-сублімаційне сушіння.

Технологію ліофілізації (сублімації) було відкрито випадково в 1929 р. радянським гірничим інженером Г. Й. Лаппа-Старженецьким. Цей метод сушіння ґрунтується на вакуумному вилученні вологи з матеріалу, який перебуває в замороженому стані; при цьому лід переходить у газовий стан, обминаючи рідкий. Більшу частину часу сушіння матеріал знаходиться за температури від -15°C до -55°C . Оскільки процес відбувається за дуже низького тиску (50–150 Па), то на матеріал не діє не тільки тепло, але й кисень повітря. Завдяки цим перевагам ліофілізацію застосовують для сушіння термолабільних біологічно нестійких фармацевтичних субстанцій та інших продуктів мікробіологічного синтезу. Ліофільні установки (freeze-drying machine) технічно складні, потребують поєднання техніки глибокого вакууму та холодильної техніки і належать до вищого класу складності харчового й хімічного машинобудування.

Принцип дії сушарок цього типу, методи технологічних розрахунків, застосування в біотехнологічній промисловості описано в численній літературі, зокрема в [1–15]. У цьому огляді вважаємо за доцільне дати деякі основні відомості про конкретні сучасні ліофільні сушарки лабораторного і пілотного типів.

Лабораторні та пілотні ліофільні сушарки періодичної дії

У сушарках цього типу матеріал, що підлягає сушінню, заморожують у пробірках, колбах або на полицях, а потім піддають

сушінню в глибокому вакуумі за температури $-50\text{...}80^{\circ}\text{C}$. Пара, що видаляється, зсїдає на поверхні конденсатора, який має ще нижчу температуру. Після закінчення процесу сухий матеріал вивантажують, а конденсатор розморожують обкочуванням теплою водою або парою. Перший спосіб застосовують у малих установках, другий — у великих. В останньому разі установка має два конденсатори: на одному лід накопичується, а на другому — розморожується (рис. 1).

Завершальним етапом є дезінфекція апарата, наприклад, за допомогою H_2O_2 .

Однією з провідних компаній лабораторних ліофільних сушарок є Thermo Fisher Scientific (США), яка пропонує лабораторні сушарки з продуктивністю за льодом від

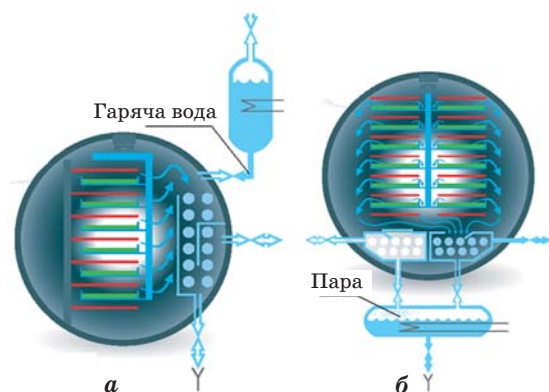


Рис. 1. Розморожування конденсатора гарячою водою (а) і паром (система СДІ — безперервного видалення льоду) (б)

1,5 кг/добу (модель LL1500 Thermo), а також пілотні з продуктивністю 9 кг/добу (модель PL9000-50) (рис. 2).



Модель LL1500 Thermo

Модель PL9000-50

Рис. 2. Зразки моделей компанії Thermo Fisher Scientific

Модель LL1500 Thermo відрізняється тим, що дає змогу сушити зразки, що містять розчини з дуже низькою температурою замерзання (наприклад, етанол, етиловий ефір тощо). Вона є ідеальною у разі, коли потрібно зберегти біологічну активність і структурну цілісність зразка.

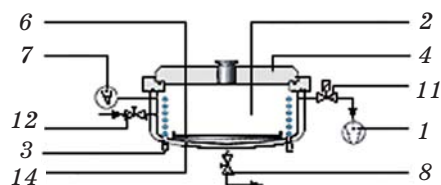
Схожу продукцію випускає компанія Labconco Corporation (США), моделі якої FreeZone мають продуктивність за льодом 1; 2,5; 4,5; 6; 12 і 18 кг/добу (рис. 3).

Широко відомі лабораторні й пілотні субліматори компаній Martin Christ Gefrier-trocknungsanlagen GmbH (Німеччина) (про-

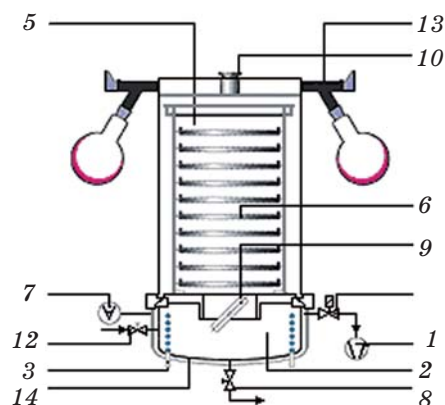


Рис. 3. Субліматори FreeZone

дуктивність сушарок від 2 кг/добу) [16]. На рис. 4 показано схеми лабораторних сушарок двох типів — однокамерних (Process A) та двокамерних (Process B), а на рис. 5 — пілотні сушарки компанії Martin Christ.



Process A



Process B

Рис. 4. Схеми лабораторних ліофільних сушарок Martin Christ:

- 1 — вакуум-насос; 2 — конденсаційна камера;
- 3 — змійовик конденсатора; 4 — акрилове покриття; 5 — сушильна камера; 6 — полиця з підігріванням;
- 7 — вимірювач вакууму; 8 — дренажний клапан; 9 — перегородка пристрою, який приводить у рухливий стан матеріал, що сушиться;
- 10 — кірковий пристрій; 11 — клапан для вимірювача тиску; 12 — аераційний клапан; 13 — гумовий клапан;
- 14 — теплоізоляція

Високою якістю і заслуженим авторитетом користується продукція американської компанії PennTech-Autoloaders, LLC, яка входить до корпорації PennTech Machinery Corporation (Пенсильванія). Найвдалішими вузлами сушарок цієї компанії є автоматичні системи завантаження і вивантаження з лазерним наведенням. На рис. 6 показано транспортування пляшечок у морозильну камеру, а на рис. 7 — зразки продукції компанії [17].

Високоякісні сублімаційні сушарки лабораторного типу випускають німецька фірма Zirbus technology GmbH, а також південнокорейська компанія ilShinBioBase Co., Ltd. Остання спеціалізується на виробництві ліофільних сушарок для сушіння сироваток, антибіотиків, ензимів, а також харчо-



Рис. 5. Пілотні субліматори фірми Martin Christ (остання цифра в назві означає продуктивність за льодом, кг/добу)



Рис. 6. Транспортування пляшечок з розчином у морозильну камеру

вих продуктів [18]. Продуктивність лабораторних сушарок за льодом становить від 3 кг/добу. На рис. 8 зображено зовнішній вигляд сушарок цієї компанії.

Пілотна сушарка PVTFD20R ilShin має максимальну продуктивність 20 кг/добу, програмується і призначена для монтажу в чистих приміщеннях під час виробництва фармацевтичних і ветеринарних лікарських препаратів. Сушарка споряджена системою CIP/SIP.

Серед азійських виробників лабораторних і пілотних ліофільних сушарок слід відзначити китайську компанію Luxun International Group, яка випускає сушарки Lyo-0,2, Lyo-0,4, Lyo-1 з продуктивністю за випареною вологою відповідно 4, 8 і 20 кг/цикл.

Фірма «Проинтех» (Пушино, Росія) виробляє патентовані ліофільні сушарки ЛС-1000 і ЛС-500 (патент РФ № 2213916 від



Монорельс, яким рухається транспортна система

Рис. 7. Ліофільна сушарка PennTech-Autoloaders, що може обертатись

18.06.01), які відзначаються найкоротшими траєкторіями пари, візуальним оглядом продукту, що сушиться, мінімальним об'ємом для досягнення швидкого відкачування до потрібної величини вакууму [19]. Швидкість сушіння для обох сушарок — близько 100 г/год, час безперервної роботи — не менш як 30 год. Мають додаткові пристрої: колектор (manifold) з вакуумними кранами для сушіння з колб; центрифугу для сушіння в ампулах; колектор з відведеннями для запаювання ампул у вакуумі; низькотемпературний уловлювач. Однак температура сушіння становить не менше -15°C , а заморожування вихідного матеріалу потрібно здійснювати в автономному морозильнику. На рис. 9 показано зовнішній вигляд сушарок.

У нових сушарках періодичної дії замість фреонових холодильників використовують термоелектричні модулі (ТЕМи) — елементи



Рис. 8. Ліофільні сушарки компанії ilShinBioBase



Рис. 9. Ліофільні сушарки ВАТ «Проинтех»

Пельтье [20, 21]. На рис. 10 зображено схему каскадної установки сублимації з використанням термоелектричних модулів.

Сушарка складається із секцій, кожна з яких є листом, у подвійному дні якого, виконаному з матеріалу з високим коефіцієнтом теплопровідності, встановлено термоелектричні модулі. Гарячі спаї термобатарей забезпечують підведення тепла до продукту, а холодні разом зі своїми радіаторами — процес десублимації. Сушарка працює так.

Рідкий або пастоподібний термолабільний продукт завантажують у кожен секцію і заздалегідь заморожують в низькотемпературному холодильнику. Після заморожування із секцій формується каскад, подібний до того, який показано на рис. 8. Потім тиск у сублиматорі доводять до тиску, що нижчий потрійної точки води, і розпочинають процес ліофільного сушіння продукту. З поданням живлення на термоелектричні модулі вони забезпечують охолодження холодних спаїв до температур 243–253 К. Одночасно на гарячих спаєх виділяється теплота, яка передається через дно листа замороженому продукту. На холодних

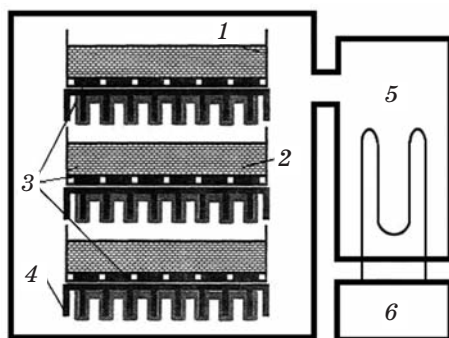


Рис. 10. Схема каскадної сублимаційної установки з використанням ТЕМів:

1 — лист; 2 — продукт; 3 — термоелектричні модулі; 4 — радіатор холодних спаїв; 5 — десублиматор; 6 — холодильна машина

радіаторах відбувається часткова десублимація пари, а з поверхні замороженого продукту — сублимація вологи (рис. 11).

Оскільки теплота Q_c десублимації, що надходить на холодні спаї термобатарей, менша за теплоту Q_h , яка виділяється гарячими спаєми і йде на нагрівання продукту, то для підтримання теплового балансу й рівномірності процесу сушіння в кожній секції слід або змінювати товщину продукту від секції до секції і регулювати струмові режими, або збільшувати площу кожного подальшого каскаду і застосовувати додатково класичну холодильну машину. Так чи інакше, така конструкція дає змогу у декілька разів знизити витрату теплоти порівняно з прямим електронагріванням такої самої кількості продукту.

Ми не володіємо інформацією про практичну реалізацію ідеї використання ТЕМів у конкретній серійній апаратурі, однак є відомості, що за допомогою цього устаткування досліджували процеси сублимаційного сушіння деяких продуктів [22], зокрема пивних дріжджів [23].

Розпилювально-сублимаційне сушіння

За останнє десятиріччя розроблення нових методів введення лікарських препаратів і пристосувань для інгаляції сухих порошкоподібних речовин, зокрема таких, що погано розчиняються у воді, та їх безголовкової внутрішньошкірної ін'єкції зумовило зростання потреби в новій порошковій лікарській формі, при цьому порошки повинні мати розміри менше 5 мкм і невелику дисперсію за діаметром. Такі порошки можна приготувати тільки сушінням розпиленого розчину. Однак сушіння протеїнових або інших термолабільних субстанцій у звичайній розпилювальній сушарці призводить до інактивації цих речовин. Вихід було знайдено з використанням відносно нового способу сушіння за допомогою розпилювально-сублимаційних сушарок (РСС) [24], на яких

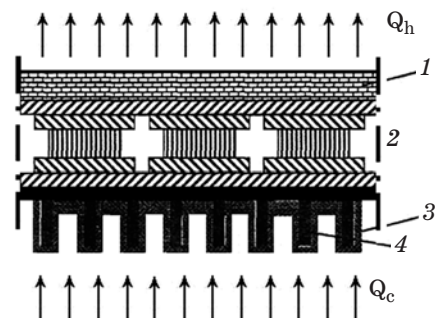


Рис. 11. Модель процесу сублимаційного сушіння з використанням ТЕМів:

1 — продукт; 2 — ТЕМ; 3 — лід; 4 — радіатор

сушили бичачий альбумін, рекомбінантний γ -інтерферон людини, лізоцим, суміш даназолу / PVP K-15 в ацетонітрилі, цетрорелікс для одержання сухого порошку для інгаляцій тощо. На рис. 12 показано зовнішній вигляд частинок порошків, одержаних методом РСС з різних розчинів [25].

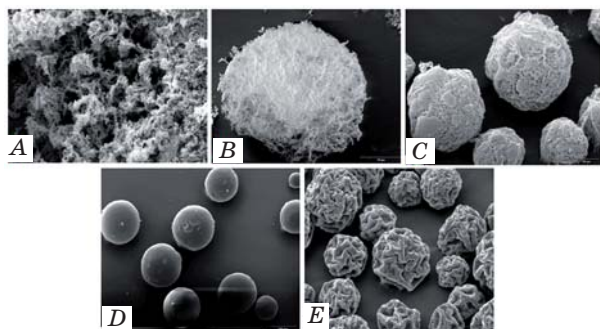


Рис. 12. Зовнішній вигляд порошків, одержаних з різних розчинів [23]

Скануюча електронна мікроскопія розпилювально-сублімованих порошків, отриманих з таких рідких розчинів: А — інсулін (5 мг/мл), В — манітол (50 мг/мл), В — трегалоза 50 мг/мл, Г — малтодекс/повідон (3:4, 200 мг/г), Д — цукор-декстран (6:4, 350 мг/г)

Термін «розпилювально-сублімаційне сушіння» охоплює різні виробничі методики:

1. Заморожування зрошуванням у холодну пару (Spray-freezing into vapour (SFV)).
2. Заморожування зрошуванням у пару над рідким криогеном (SpraySpray-freezing into vapour over liquid, SFV/L).
3. Заморожування зрошуванням у рідкий криоген (SpraySpray-freezing into liquid, SFL).

Усі три способи можуть бути використані для подальшого вакуумного сублімаційного або сублімаційного сушіння за атмосферного чи субатмосферного тиску.

На рис. 13 показано принцип дії РСС.

Слід зазначити, що вперше метод ще в 1948 р. застосували Benson і Ellis для вивчення площі поверхні протеїнових частинок [26], однак до останнього часу він вважався екзотичним і за межі лабораторних досліджень не виходив. У лабораторіях відпрацьовували різноманітні способи заморожування, сепарування частинок тощо (рис. 14, 15).

Сьогодні у Великій Британії вже реально створено пілотні установки РСС (рис. 16).

В останні роки для промислового виробництва порошків методом РСС застосовують процес ASFD (Atmospheric Spray-Freeze Dry), згідно з яким сушіння відбувається не у вакуумі, а за атмосферного тиску. Метод, у розробленні якого активну роль відіграли канадські вчені з Едмонтоні і фахівці компа-

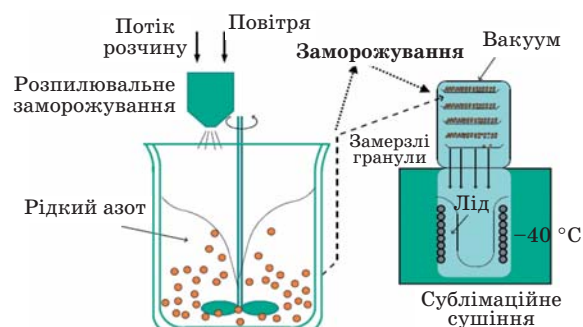


Рис. 13. Принцип дії розпилювально-сублімаційних сушарок

нії Biopharma Technology Limited (Вінчестер, Велика Британія), позиціонується як новий. Суть його полягає в тому, що замерзлі частинки, які одержують в результаті розпилювання розчину в парах азоту, рухаються в потоці азоту на вихідний фільтр, затримуються на ньому і висушуються. Відтак процес відбувається за одну стадію *in situ* [27].

Процес атмосферного сублімаційного сушіння в динамічному режимі успішно розробляють у швейцарсько-російському проекті [28, 29]. Згідно з проектом процес відбувається двостадійно в апараті напівперіодичної дії: розпилювання-заморожування і сублімаційне сушіння заморожених частинок. Розчин розпилюється за допомогою ультразвукової форсунки в протитечії до холодного повітря і миттєво замерзає. Температура в камері становить $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Заморожені тверді частинки мають правильну кульову форму і розмір порядку 150 мкм і менше.

Стадія сублімаційного сушіння заморожених частинок відбувається в активному гідродинамічному режимі за атмосферного тиску в сушарці з псевдозрідженим шаром, що дає змогу значно інтенсифікувати тепло- і масоперенесення. Сушіння здійснюється з постійною швидкістю і за постійної температури ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Потрібну фракцію одержують просіюванням.



Рис. 14. Лабораторне розпилювально-сублімаційне сушіння у парі над рідким азотом

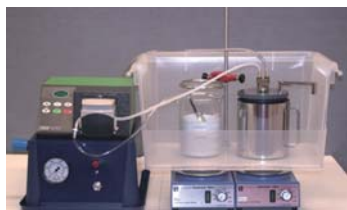


Рис. 15. Серійна лабораторна установка для розпилювально-сублімаційного сушіння LS-2 компанії PowderPro AB (Гетеборг, Швеція)

Процес РСС використовують і в харчовій промисловості, зокрема для сушіння йогурту [30]. Для цього було створено оригінальну технологію і спеціальну установку УСС-КВЗ-01 для її реалізації. Принцип її дії такий: у розпилювальній камері створюється вакуум і через ультразвукову форсунку подається продукт (йогурт). За рахунок інтенсивного випаровування води з поверхонь крапель у глибокому вакуумі краплі йогурту в процесі польоту охолоджуються і замерзають за температури -35°C . При цьому одночасно вони піддаються дії променевої енергії від ІЧ-випромінювача. Далі краплі з висушеним верхнім шаром летять униз у сушильну колону. Сушильний агент (інертний газ, повітря) з температурою $-20...40^{\circ}\text{C}$ на стадії видалення залишкової вологи подають в нижню частину колони в такій кількості, щоб тиск не перевищував 100 Па (0,13 бар). Після досягнення певного рівня висушених частинок

ЛІТЕРАТУРА

1. Камовников Б. П., Малков Л. С., Воскобойников В. А. Вакуум-сублимационная сушка пищевых продуктов. — М.: Агропромиздат, 1985. — 288 с.
2. Шумский К. П. Основы расчета вакуумной сублимационной аппаратуры. — М.: Машиностроение, 1967. — 223 с.
3. Сидоров Ю. И., Вязло Р. Й., Новиков В. П. Процеси і апарати мікробіологічної та фармацевтичної промисловості. — Львів: Інтеллект-Захід, 2008. — 736 с.
4. Поповский В. Г. Сублимационная сушка пищевых продуктов растительного происхождения. — М.: Пищевая промышленность, 1975. — 337 с.
5. Гуйго Э. И., Журавская Н. К., Каухчешвили Э. И. Сублимационная сушка в пищевой промышленности. — М.: «Пищевая промышленность», 1972. — 433 с.
6. Федоров В. Г. Основы тепломассометрии. — К.: Вища школа, 1987. — 184 с.
7. Tretyakov Yu. D., Oleinikov N. N., Shlyakhtin O. A. Cryochemical Technology of Advanced Materials. — London: Chapman & Hall, 1997. — P. 72–126.

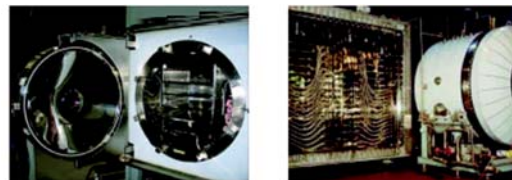


Рис. 16. Пілотні установки для розпилювально-сублімаційного сушіння

вмикають додаткове джерело енергії, що діє на майже сухий продукт — ультразвук, а з досягненням критичного верхнього рівня сухого продукту вмикають розвантажувальний шнек. Таким чином сушіння здійснюється безперервно у вакуумі під дією ультразвуку і в примусовому потоці інертного газу.

Отже, з наведеного матеріалу можна зробити висновок про незаперечну перспективність використання даного виду обладнання у фармацевтичній промисловості для отримання біотехнологічних препаратів, які вкрай необхідні для системи охорони здоров'я України.

8. Генералов М. Б. Криохимическая нанотехнология. — М.: Академкнига, 2006. — С. 143–169.
9. Pikal M. J., Fattah A. M. A. The challenge of drying method selection for protein pharmaceuticals: product quality implications // J. Pharm. Sci. — 1996. — V. 85. — P. 1886–1916.
10. Pikal M. J. Freeze-drying of proteins, part II: formulation selection // Biopharmacology. — 1990. — V. 3. — P. 28–31.
11. Pikal M. J., Dellerman K. M., Roy M. L., Riggin R. M. The effects of formulation variables on the stability of freeze-dried human growth hormone // Pharm. Res. — 1991. — V. 8. — P. 427–437.
12. Сублимационная сушка пищевых продуктов растительного происхождения / Под ред. Пановского В. Г. — М.: Пищевая промышленность, 1975. — 335 с.
13. Чернов Н. Е., Шебанова С. Т. Сушка лекарственных препаратов сублимацией в вакууме // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т. XI, № 4. — С. 101–105.
14. Пассет Б. В., Воробьева В. Я. Технология химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков. — М.: Медицина, 1977. — 430 с.
15. Genin N., Rene F. Influence of freezing rate and the ripeness state of fresh courgette on

- the quality of freeze dried products and freeze drying time // J. food engineering. — 1996. — V. 29, N 2. — P. 201–209.
16. *Home: Martin Christ GmbH*. — www.martinchrist.de/index.php?id=39&L=1.
 17. *Automatic Loading and Unloading Systems*. — www.penntech-corp.com/PT_ALS_Brochure.pdf.
 18. *Каталог лабораторного оборудования*. — koreabiolab.ru/catalog/freezedryer/154.htm.
 19. *Лиофильная сушилка ЛС-1000*. — Проинтех-био. — www.pit-bio.ru/produce/dryers/freeze/27/; *Лиофильная сушилка ЛС-500*. — Проинтех-био. — www.pit-bio.ru/produce/dryers/freeze/26/.
 20. *Вакуум-сублимационная сушка продуктов с использованием термоэлектрических модулей*. — <http://www.xiron.ru/content/view/3699/28/>.
 21. *Пат. 2183307 RU, МКИ⁷ F 26 B 5/06*. Вакуум-сублимационная сушилка / Санин В. Н., Антипов С. Т., Пойманов В. В. — Заявл. 17.07.2000; Оpubл. 10.06.02, Бюл. № 16.
 22. *Санин В. Н., Сафонов Д. И., Цанаев А. П., Сокол П. А.* Вакуум-сублимационная сушка продуктов с использованием термоэлектрических модулей / Сб: Сублимационная сушка в фармацевтической и пищевой промышленности. — Моск. гос. ун-т прикладной биотехнологии. — М., 2005. — С. 13–15.
 23. *Пойманов В. В.* Исследование процесса вакуум-сублимационной сушки пивных дрожжей с использованием термоэлектрических элементов: Дис. канд. ... тех. наук.: 05.18.12. — Воронеж, 2006. — 180 с.
 24. *Heiko A. Schiffter*. Распылительная сублимационная сушка в производстве фармацевтических препаратов (Институт биотехнологии, отдел тех. наук, Оксфордский ун-т). — www.medbusiness.ru/343.php.
 25. *Heiko A. Schiffter*. Spray-Freeze-Drying (17th October 2007). — www.islyophilization.org/.../Heiko%20Schiffter.pdf.
 26. *Benson S. W., Ellis D. A.* Surface areas of proteins. I. Surface areas and heat of adsorption // J. Amer. Chem. Soc. — 1948. — V. 70. — P. 3563–3569.
 27. *Wang Z. L et al.* Powder Formation by Atmospheric Spray-Freeze Drying // Powder Technol. — 2006. — V. 170. — 45–52.
 28. *Научные разработки РХТУ* — технология атмосферной сублимационной сушки в активном гидродинамическом режиме. — <http://lib.muctr.ru/scidbase/06-0169/index.htm>.
 29. *Меньшутина Н. В., Гузев О. Ю., Алвес-Фильо О., Гончарова-Алвес С. В.* Атмосферная двухстадийная сушка протеина в сушилке псевдосжиженного слоя с тепловым насосом // Известия ВУЗов. Серия Химия и химическая технология. — 2008. — Т. 51, № 5. — С. 103–105.
 30. *Оборудование для пищевой промышленности*. Применение ультразвука для интенсификации. — ГУ КК «Кубанский сельскохозяйственный ИКЦ». — iik-apk.kuban.ru/nauka/tehnmasa_6.htm.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ПИЛОТНЫЕ ЛИОФИЛЬНЫЕ СУШИЛКИ ПЕРИОДИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В БИОТЕХНОЛОГИИ

Ю. И. Сидоров

Национальный университет
«Львовская политехника»

E-mail: sydorowy@rambler.ru

Рассмотрен современный технический уровень традиционных лабораторных и пилотных лиофильных сушилок периодического действия ведущих фирм, в частности Thermo Fisher Scientific, Labconco Corporation, Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH и др. Дана информация о новом перспективном типе лиофильных сушилок, в которых для сублимации и десублимации использованы термоэлектрические элементы Пельтье. Описан принцип действия и приведены основные сведения о распылительно-сублимационных сушилках для получения порошкообразных фармацевтических субстанций для ингаляции сухих порошковых препаратов и их безыгловой внутривенной инъекции.

Ключевые слова: лиофильная сушка, сублимационная сушка, термоэлектрические модули, распылительно-сублимационная сушка.

LABORATORY AND PILOT SPREY DRYERS OF PERIODIC ACTION IN BIOTECHNOLOGY

Yu. I. Sidorov

«Lviv's Polytechnica» National University

E-mail: sydorowy@rambler.ru

The modern technical level of traditional laboratory and pilot freeze dryers of batch-type of leading firms, such as Thermo Fisher Scientific, Labconco Corporation, Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH et al. is considered. Information is given concerning new perspective type of freeze dryers in which the thermoelectric cooler of Peltier is used for sublimation and desublimation. Principle of action is described and basic information is given about spray-freeze dryers for powdery pharmaceutical substances obtaining for inhalation of dry powdery preparations and their non-needle intradermal injection.

Key words: freeze drying, sublimation drying, thermoelectric coolers, spray-freeze drying.