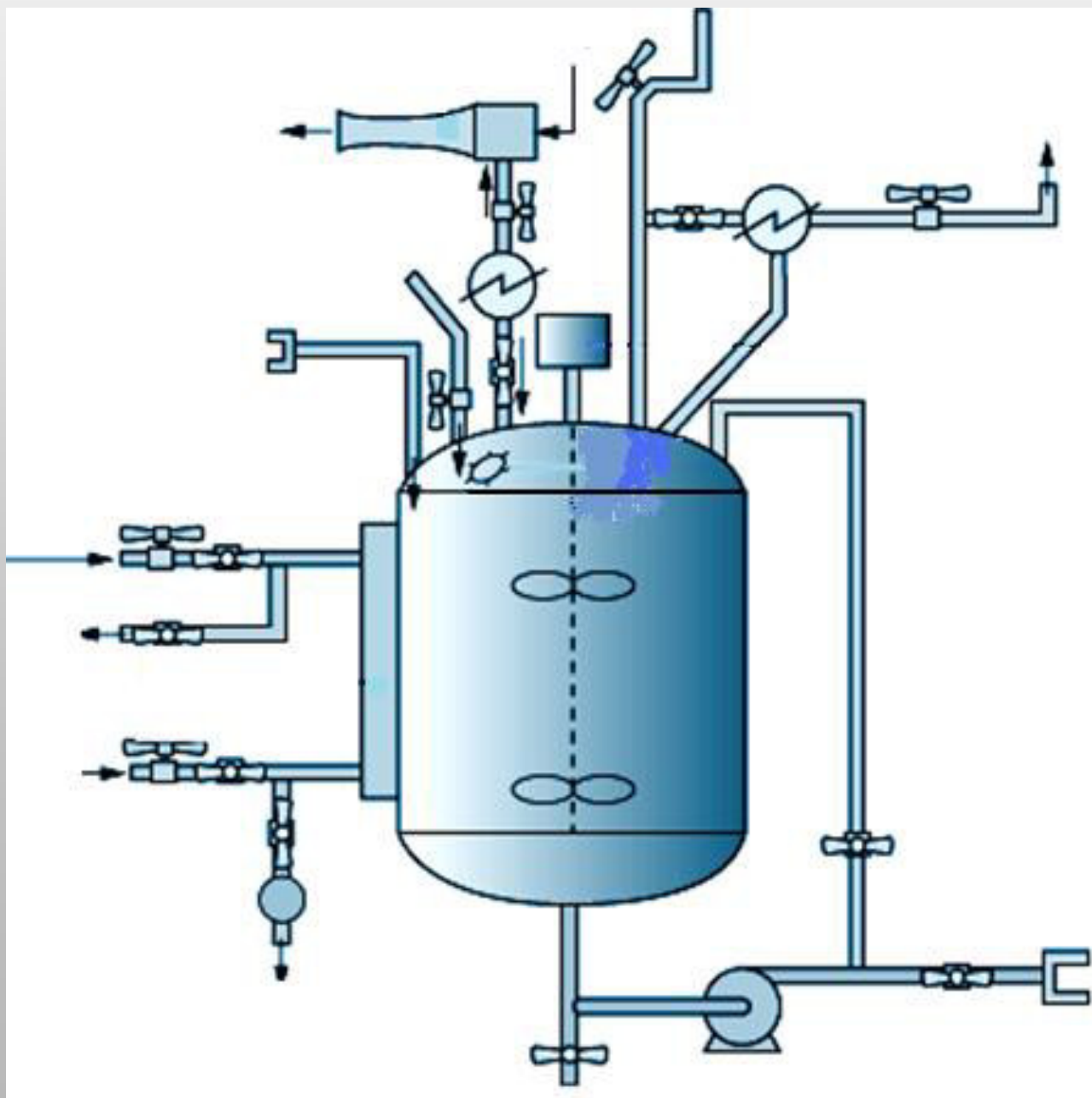


**В.Е. Майзлиш , Е.А. Данилова**

**ТЕХНОЛОГИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ  
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
ПРОМЫШЛЕННОСТИ  
СИНТЕЗ. ЭКСТРАКЦИЯ. ФЕРМЕНТАЦИЯ**



Министерство образования и науки Российской Федерации

Ивановский государственный химико-технологический университет

В.Е. Майзлиш, Е.А. Данилова

ТЕХНОЛОГИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ  
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

СИНТЕЗ. ЭКСТРАКЦИЯ. ФЕРМЕНТАЦИЯ

Учебное пособие

Под редакцией Г.П. Шапошникова

Иваново 2015

УДК 661.124(072)

**Майзлиш, В.Е.**

Технология и оборудование химико-фармацевтической промышленности. Синтез. Экстракция. Ферментация: учебное пособие / В.Е. Майзлиш, Е.А. Данилова; под ред. Шапошникова Г.П.; Иван. гос. хим.-технол. ун-т. Иваново, 2015. -144 с.

В учебном пособии изложены краткие сведения об основных процессах и аппаратах производства химико-фармацевтических препаратов, используемых при проведении химического синтеза, процессов экстракции и ферментации. Охарактеризованы назначения процессов, условия их проведения, рассмотрены конструкции аппаратов.

Пособие предназначено в помощь студентам, изучающим курсы «Основы проектирования и оборудование предприятий химико-фармацевтической промышленности», «Химия и технология химико-фармацевтических препаратов», «Технология готовых лекарственных форм» и обучающимся по направлению «Химическая технология», профиль – «Химическая технология химико-фармацевтических препаратов и косметических средств», магистрантам, специализирующимся в этой области.

Печатается по решению редакционно-издательского совета Ивановского государственного химико-технологического университета.

Рецензенты:

доктор химических наук М.Е. Ключева (ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации);  
ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика».

© Майзлиш В.Е.,  
Данилова Е.А., 2015  
© ФГБОУ ВО «Ивановский  
государственный химико-  
технологический университет», 2015

## **ВВЕДЕНИЕ**

Успешное развитие химико-фармацевтической промышленности в значительной степени зависит от оснащения предприятий современным технологическим оборудованием, в котором осуществляются превращения исходных материалов в промежуточные и фармацевтические субстанции. Наряду с химическими превращениями присутствуют физические, физико-химические процессы с изменением агрегатного состояния, состава веществ и т.д.

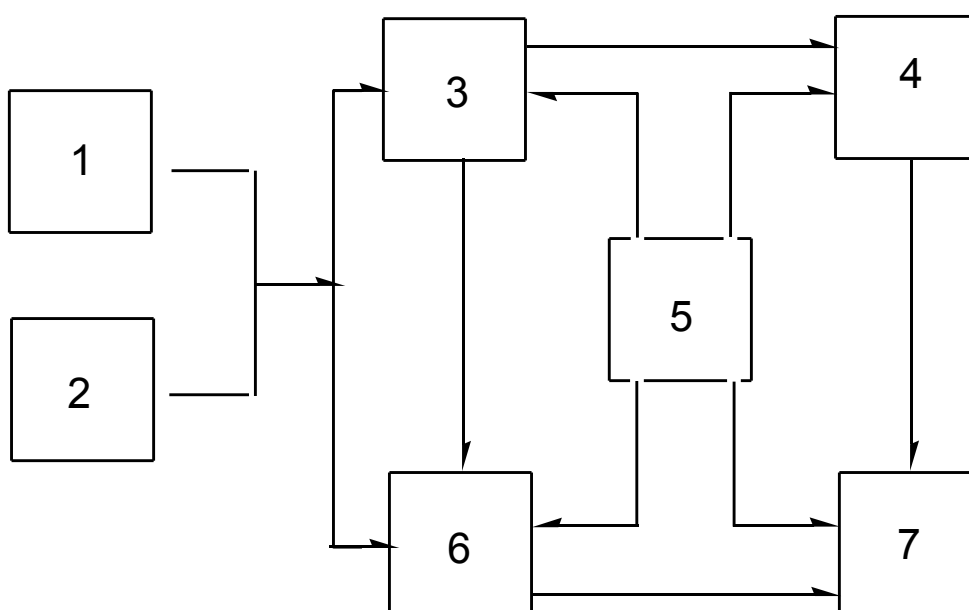
Для наиболее эффективной организации и совершенствования технологических процессов производства необходимо, чтобы технолог ориентировался не только в химических вопросах технологии, но и владел знаниями возможностей оборудования, областей его наиболее эффективного функционирования.

В научно-технической литературе, и особенно в Интернете, имеются данные об аппаратном оформлении того или иного химико-технологического процесса в производстве химико-фармацевтических препаратов, но они не систематизированы.

Таким образом, назрела необходимость объединить и систематизировать данные по оборудованию химико-фармацевтических производств.

# 1. ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Фармацевтическая промышленность - важная составная часть системы здравоохранения во всем мире; она включает в себя многочисленные общественные и частные организации, которые проводят исследования, осуществляют разработку, производят и продают медикаменты для лечения людей и животных.



**Рис. 1.** Схема разработки лекарств: 1 – исследовательские лаборатории; 2 – фармацевтические и токсикологические лаборатории; 3- пробное производство вещества, активного с фармакопейной точки зрения; 4- промышленное производство вещества, активного с фармакопейной точки зрения; 5 – контроль производства; 6 – фармацевтический инжиниринг<sup>1</sup>; 7 - промышленное производство лекарственного средства

Фармацевтическая промышленность основана, в первую очередь, на научных исследованиях и разработках, которые являются составной частью процесса создания и выпуска нового лекарства (рис. 1). Современные научные

<sup>1</sup> **Фармацевтический инжиниринг** - (фармацевтическое проектирование) - общее название процесса проектирования и разработки как отдельных составляющих, так и целого фармацевтического предприятия.

и технологические достижения ускоряют процесс открытий и разработки новых лекарственных препаратов с улучшенным терапевтическим воздействием и сниженными побочными эффектами. Поэтому научные открытия и разработки в совокупности с токсикологическим и клиническим опытом являются основной движущей силой фармацевтической промышленности. Специалисты молекулярной биологии, химики, медики и фармацевты постоянно совершенствуют положительный эффект лекарственных средств.

Большой вклад в научные исследования в сфере разработки новых медицинских препаратов вносит биотехнология. Часто между научными организациями и крупными фармацевтическими компаниями заключаются соглашения о сотрудничестве, направленные на проведение исследований потенциала новых лекарственных веществ.

Организация производства продукции фармацевтического назначения - сложный комплексный процесс, каждая стадия которого должна быть строго регламентирована.

Особенность статуса фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственных средств, заключается в необходимости их государственной регистрации и лицензирования производства на соответствие требованиям «Правила производства лекарственных средств» - «*Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)*».

### **1.1. Контроль производства лекарственных средств**

В мировой практике одним из важнейших документов, определяющим требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных, являются GMP.

Они направлены на обеспечение высокого уровня качества и безопасности лекарственных средств и гарантирование того, что лекарственное средство изготовлено в соответствии со своей формулой (составом), не

содержит посторонних включений, маркировано надлежащим образом, упаковано и сохраняет свои свойства в течение всего срока годности.

Правила GMP устанавливают требования к системе управления качеством, контролю качества, персоналу, помещениям и оборудованию, документации, производству продукции и проведению анализов по контрактам, рекламациям, порядку отзыва продукции и организации самоинспекций.

Особое внимание уделяется контролю помещений и оборудования. Место расположения, проект, строительство, монтаж, оснащение и обслуживание помещений и оборудования должны соответствовать характеру выполняемых работ. Планировка помещений и конструкция оборудования должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи и, в общем случае, устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции.

Риск загрязнения материалов и продукции, создаваемый окружающей средой производственных помещений (зданий), должен быть минимальным при условии соблюдения всех мер защиты.

При эксплуатации помещений следует выполнять меры предосторожности, при этом проведение технического обслуживания и ремонта не должно оказывать вредного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны выполняться в соответствии с письменными инструкциями.

Освещение, температурный режим, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного отрицательного влияния на работу оборудования и лекарственные средства во время их изготовления и хранения.

При проектировании и эксплуатации помещений следует предусмотреть максимальную защиту от проникания в них насекомых или животных.

В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Производственные, складские помещения и помещения контроля качества не

должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.

Для минимизации риска здоровья людей из-за перекрестных загрязнений при производстве некоторых лекарственных средств, таких как сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические препараты (например, из живых микроорганизмов), следует предусмотреть специальные и изолированные технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.). В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, некоторых гормонов, цитотоксинов, сильнодействующих лекарственных средств и продукции немедицинского назначения. В исключительных случаях производство таких препаратов допускается в одних помещениях при разделении циклов производства по времени, с соблюдением специальных мер предосторожности и проведением необходимой аттестации (*валидации*). В зданиях, используемых для производства лекарственных средств, не допускается производство ядов технического назначения (пестицидов и гербицидов).

Планировочные решения рабочих зон и зон хранения внутри производства должны обеспечивать последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводить к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, перекрестного загрязнения и ошибочного выполнения или пропуска любых операций по производству или контролю.

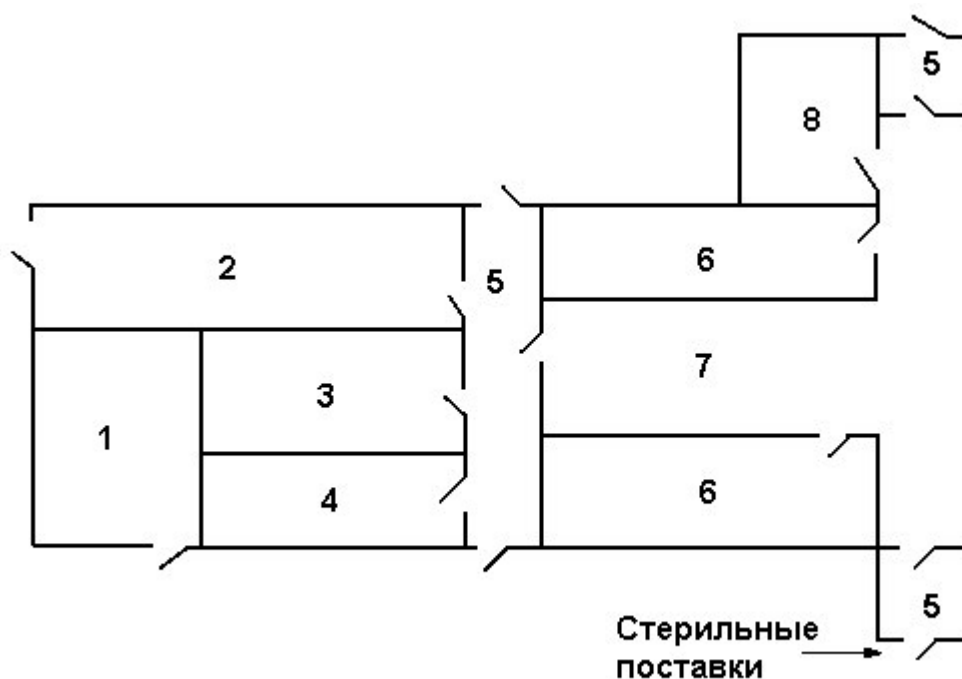
Если исходные и первичные упаковочные материалы, промежуточные или нерасфасованные продукты подвергаются воздействию окружающей среды, то внутренние поверхности помещений (стены, пол и потолок) должны быть гладкими, не иметь открытых соединений и трещин, не выделять частиц и должны обеспечивать возможность беспрепятственной и эффективной уборки и дезинфекции.



Конструкция и размещение труб, осветительных приборов, оборудования вентиляции и т.п. не должны иметь мест, труднодоступных для очистки. По возможности их обслуживание должно осуществляться с внешней стороны производственных помещений.

Трубопроводы для стоков (канализация) должны иметь необходимые размеры и быть оборудованы устройствами, предотвращающими обратный поток. Следует избегать открытых желобов. При необходимости они должны быть неглубокими для удобства очистки и дезинфекции.

Стерильные продукты производятся на фармацевтических установках модульной конструкции при наличии чистых рабочих мест и поверхностей оборудования, а также высокоэффективных фильтрационных систем вентиляции воздуха. На рис. 2 показан пример компоновки помещений в производстве стерильных химико-фармацевтических препаратов.



**Рис.2.** Пример компоновки производства стерильных химико-фармацевтических препаратов: 1 – офис департамента заполнения; 2- защищенная раздевалка (все лица входят на территорию заполнения и выходят из нее через эту комнату); 3 – помещение для заполнения отработанных катриджей (стерильная территория); 4 – помещение для заполнения капсул; 5- воздушная блокировка; 6 – стерильное помещение для заполнения; 7 – территория обслуживания; 8 – территория для контроля качества

Стерильные фармацевтические технологии для контроля загрязнения используют продукты заморозки – сушки, жидкие гермициды<sup>2</sup> и стерильные газы, установку вентиляции с ламинарным потоком, изолированные модули с разным давлением воздуха, а также герметизацию производства и заполняющего производства.

В настоящее время разработаны комплексные системы для создания чистых помещений, которые включают перегородки из модульных панелей, системы подвесных потолков, двери, окна, передаточные и проходные шлюзы, аксессуары для чистых помещений.

## 1.2. Очистка воздуха

В производственных зонах, в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и требований к окружающей среде, следует предусматривать эффективную систему вентиляции с обеспечением требуемой температуры и, при необходимости, влажности и очистки воздуха.

В атмосферном воздухе, наряду с инертными газами, азотом, кислородом, диоксидом углерода, содержатся пары воды и мелкодисперсные частицы. В состав дисперсных частиц, наряду с частицами пыли, копоти, входят клетки и споры микроорганизмов как в свободном, так и в сорбированном на пылевых частицах виде.

Температура и влажность наружного воздуха, количество в нем пылинок и микроорганизмов непостоянны и зависят от времен года (микроорганизмов летом в 10 раз больше, чем зимой), погодных условий – наибольшее количество пыли и, соответственно, микроорганизмов приходится на сухую ветреную погоду, географического расположения предприятия, высоты забора воздуха и т. д. Особенно много микробов у поверхности земли, с высотой концентрация их убывает и становится постоянной на уровне около 30 м над землей.

---

<sup>2</sup> Гермицид - (*germicide*) - вещество, убивающее микроорганизмы, особенно болезнетворные.

Эта проблема решается за счет использования систем вентиляции с ламинарным потоком по всей площади помещения. В помещения нагнетают через отдельно расположенные в потолке диффузоры тщательно отфильтрованный и кондиционированный воздух, удаляя его через обратные воздуховоды, расположенные у пола по периметру комнаты.

Помещения с ламинарными потоками - это такие помещения, в которых воздух подается по направлению к рабочей зоне через фильтры, занимающие всю стену или потолок, и удаляется через поверхность, противоположную входу воздуха. Ламинарный воздушный поток (ЛВП) – это контролируемый поток воздуха, который перемещает целый объем воздуха в пределах определенного пространства с одинаковой скоростью в одном направлении вдоль параллельных линий потока. Средняя скорость ЛВП 27,5 м/мин (0,45 м/с). Различают вертикальные (ВЛП) и горизонтальные (ГЛП) ламинарные воздушные потоки. Ламинарный поток уносит из комнаты все взвешенные в воздухе частицы, поступающие от любых источников (персонал, оборудование и др.).

Отечественным и зарубежным опытом показано, что технически и экономически оправданным в промышленности является способ очистки больших количеств воздуха на фильтрах с помощью волокнистых и пористых материалов.

Для обеспечения требуемой чистоты воздуха в системах ВЛП и ГЛП применяются высокоэффективные фильтры типа HEPA (*High efficiency particulate*), в качестве фильтровального материала в них служит стекловолокно. HEPA – фильтры удаляют механические и биологические частицы от 0,3 мкм и выше с эффективностью 99,99 %, а абсолютные частицы от 0,1 мкм с эффективностью 99,999 %. Взвешенные в воздухе частицы задерживаются волокнистым материалом благодаря инерционному и диффузионному механизмам осаждения. Механизм инерционного осаждения основан на том, что воздушный поток начинает обтекать нить волокна на своем пути, взвешенные в этом потоке частицы движутся по инерции, отклоняются от

потока воздуха и осаждаются на волокне. Эффект инерционного осаждения высок на сравнительно грубых волокнах для относительно крупных частиц и высоких скоростей воздуха. Малые частицы способны к броуновскому движению. Движущиеся вблизи волокна частицы диффундируют в случайных направлениях и могут задерживаться на поверхности волокон. Этот эффект осаждения увеличивается с уменьшением диаметра частицы, диаметра волокна и скорости воздуха.

Если очищенный воздух используют в процессе поверхностного культивирования, то он должен быть дополнительно кондиционирован до необходимой температуры и влажности.

В стандартной среде чистых помещений HEPA-фильтр может служить от трех до пяти лет или даже более.

Исходные материалы взвешивают, как правило, в специально оборудованных для этого помещениях. Если выполнение работы сопровождается выделением пыли (например, при отборе проб, взвешивании, смешении, производственных операциях и упаковке сухих продуктов), то необходимо предусмотреть меры по предотвращению перекрестного загрязнения и проведению очистки.

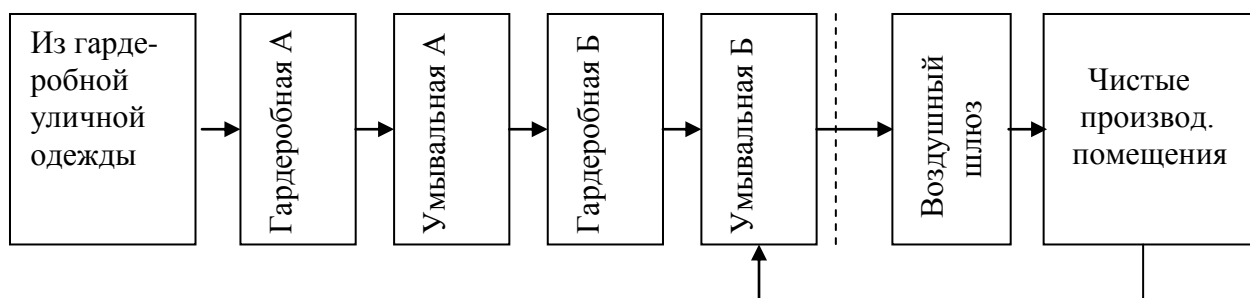
### **1.3. Технологическая гигиена**

Оснащение производства ламинарными потоками и подача в помещение чистого и стерильного воздуха еще не решение проблемы «чистого помещения», т.к. работая в помещении, персонал является активным источником загрязнения. Поэтому желательно, чтобы в «чистом помещении» во время работы находилось минимальное количество людей.

В течение 1 мин человек, не двигаясь, выделяет 100 тыс. частиц. Эта цифра возрастает до 10 млн во время интенсивной работы. Среднее количество микроорганизмов, выделяемое человеком за 1 мин, достигает 1500 – 3000 ед.

Поэтому защита лекарственных препаратов от загрязняемых источников, которыми является человек, одна из основных проблем технологической гигиены. Решается она благодаря личной гигиене сотрудников и применению технологической одежды. Персонал перед работой в асептических условиях проходит специальную подготовку и обучение (лекции, практические занятия).

Подготовка к работе начинается с мытья рук. Обычно руки моют мылом и щеткой с последовательным ополаскиванием водой. Затем руки дезинфицируют (спирт или спиртовые растворы дезинфицирующих средств). Люди с заболеваниями кожи или дыхательных путей, а также с повышенной потливостью и сухостью кожи к работе в асептических условиях не допускаются. Руки персонала после дезинфекции должны быть стерильными. Сушка рук осуществляется только вытиранием бумажными салфетками.



**Рис. 3.** Схема движения персонала к «чистому помещению»

Важным вопросом является расположение помещения для подготовки персонала и движение персонала к чистому помещению (рис. 3).

В гардеробной А надевается спецодежда, в умывальне А тщательно моют руки, в гардеробной Б надевается стерильная одежда, в умывальне Б дезинфицируют руки.



Комбинезон  
Класс чистоты 3-8 ИСО



Костюм  
Класс чистоты 3-8 ИСО



Халат  
Класс чистоты 6 ИСО

**Рис. 4.** Виды спецодежды

Технологическая одежда должна представлять собой максимально защищенный продукт от частиц, выделяемых человеком (рис. 4). Комплект технологической одежды – комбинезон прилегающего силуэта без карманов и ремней, головной убор, бахилы и резиновые перчатки. В одежде должно быть минимум швов, края заправлены внутрь. Ткань должна иметь минимум ворсоотделения, быть воздухопроницаемой, пыленепроницаемой, не накапливать статистическое электричество. Обычно используют одежду из полиэфирных, полипропиленовых и полиалкидных волокон. Отечественная ткань для технологической одежды представляет собой смесь лавсана с хлопком. Для защиты рук используют хирургические перчатки, предварительно обработанные мылом, затем раствором силиконовой эмульсии (вместо талька), прошедшие стерилизацию в автоклаве. Одежду меняют при каждом входе, защитную маску каждые 2 часа.

#### **1.4. Сырье и продукция**

При проектировании (в т.ч. разработке планировочных решений) помещений для упаковки лекарственных средств следует предусматривать

специальные меры против перепутывания или перекрестного загрязнения материалов и продукции.

Производственные помещения должны быть хорошо освещены, особенно в местах выполнения визуального контроля.

Внутрипроизводственный контроль может проводиться в зоне производства, если это не создает помех для технологического процесса.

Для зон складирования также существуют особые требования. Они должны быть достаточной вместимости для обеспечения надлежащего хранения различных категорий материалов и продукции (исходного сырья и упаковочных материалов; промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции; продукции, находящейся в карантине, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной продукции).

При проектировании и организации зон складирования следует предусматривать надлежащие условия хранения. Зоны складирования должны быть чистыми, сухими и иметь требуемый температурный режим. При необходимости следует обеспечивать специальные условия хранения (температуру, влажность и т.п.) и их контроль.

Так, при колебаниях температуры сухого сырья с содержанием влаги более 5 % на герметичность упаковки оказывает влияние образующийся конденсат, который способен быстро размножать микроорганизмы.

В зонах приемки и выдачи материалов и продукции должна быть обеспечена их защита от неблагоприятных погодных условий. Проект зоны приемки должен предусматривать очистку упаковок с поступающими материалами перед их складированием.

Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в отдельных зонах, то эти зоны должны иметь четкое обозначение. Доступ в них должен быть разрешен только лицам, имеющим на это право. Любая другая система, заменяющая физическое разделение, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

Отклоненные, отозванные или возвращенные материалы и продукцию следует хранить в изолированных зонах.

Сильнодействующие вещества и препараты должны храниться в безопасных и охраняемых помещениях.

Следует обеспечить надежное и безопасное хранение печатных материалов ввиду их ключевой роли в подтверждении идентичности лекарственных средств.

При выборе и размещении оборудования, а также дальнейшей его эксплуатации следует обращать внимание на то, что конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания оборудования должны соответствовать его назначению.

Конструкция производственного оборудования должна обеспечивать удобство и возможность его очистки. Операции по очистке оборудования должны выполняться в соответствии с подробными письменными инструкциями. Оборудование следует содержать в сухом и чистом состоянии.

Инвентарь и материалы для очистки не должны быть источниками загрязнения, при этом работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции.

Оборудование должно быть установлено так, чтобы, по возможности, исключить риск загрязнения или выполнения ошибочных действий.

Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять какую-либо опасность. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции, в такой степени, чтобы это могло представлять опасность.

Погрешность приборов для измерения массы и другого измерительного оборудования должна соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.



Периодичность калибровки (поверки) измерительных, регистрирующих, контрольных приборов и оборудования для измерения массы должна соответствовать указанной в методиках. Результаты калибровки (поверки) должны быть документированы.

Стационарные трубопроводы должны быть маркированы с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.

Системы трубопроводов для воды очищенной и воды для инъекций (дистиллированной, деионизованной и др.) следует обрабатывать в соответствии с инструкциями, в которых указаны уровни действия по микробному загрязнению и требуемые корректирующие меры.

Неисправное оборудование должно быть изъято из зоны производства и контроля качества или обозначено соответствующим образом.

## **1.5. Водоподготовка**

При производстве лекарственных средств применение воды имеет различные направления. Вода может использоваться в качестве компонента готового продукта, в качестве сырья, а также в качестве моющего агента. На разных стадиях производства лекарственных препаратов используется вода различной степени очистки, поэтому выделяют несколько типов воды, отличающихся по требованиям к ее чистоте.

Вода питьевая используется на первой стадии мойки оборудования и посуды, а также для получения других типов воды (очищенной, для инъекций).

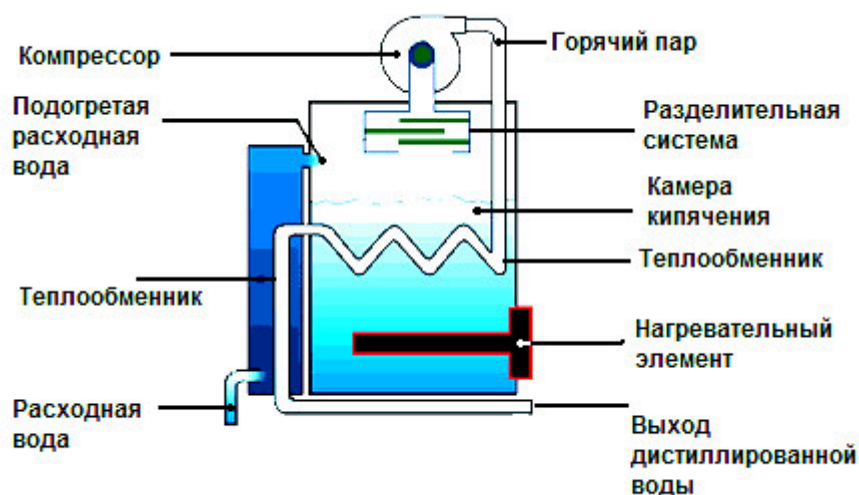
Вода очищенная (дистиллированная) применяется для конечного ополаскивания посуды и оборудования, а также в производстве препаратов наружного применения. В производстве инъекционных и инфузионных препаратов вода очищенная может использоваться на первых стадиях подготовки оборудования и емкостей, например, для мойки ампул.

Вода для инъекций применяется для конечного ополаскивания посуды и оборудования перед стерилизацией и при приготовлении лекарственных форм в качестве растворителя инъекционных и инфузионных препаратов.

Для получения воды для инъекций применяются двухступенчатые установки обратного осмоса.

*Вода дистиллированная (aqua destillata).* Качество дистиллированной воды регламентируется ФС 42-2619-97 ГФ XI. Она должна быть бесцветной, прозрачной, без запаха и вкуса, значение рН в пределах 5,0 – 6,8, сухой остаток не должен превышать 0,001 % (т.е. 1 мг в 100 мл), в ней должны отсутствовать нитраты, нитриты, хлориды, сульфаты, кальций, тяжелые металлы, углерода диоксид, допускаются следы аммиака (0,00002 %).

Общий принцип получения воды дистиллированной заключается в следующем: питьевую воду или воду, прошедшую вакуумную перегонку, помещают в дистиллятор, состоящий из 3-х основных узлов: испарителя, конденсатора и сборника. Испаритель с водой нагревают до кипения. Пары воды поступают в конденсатор, где они охлаждаются и в виде дистиллята поступают в сборник для хранения. Все нелетучие примеси, находящиеся в исходной воде, остаются в испарителе.



**Рис. 5.** Схема работы дистиллятора NORLAND VC

По способности нагрева дистилляторы делятся на электрические (ДЭ-4, ДЭ-10, ДЭ-25) и паровые (NORLAND VC) (рис. 5).

Установка NORLAND серии VC использует метод сжатия водяного пара. Такие машины являются наиболее эффективными системами, предлагаемыми для коммерческого использования в настоящее время. В установках этого типа специальный компрессор сжимает водяной пар, который разогревается от сжатия до перегретого состояния и поступает в теплообменник. При конденсации пара выделяется тепло, которое передается в теплообменнике, расположенном в камере кипячения, воде, что ускоряет парообразование и многократно снижает энергозатраты. Затем конденсат, который остается очень горячим, дополнительно передает свое тепло поступающей воде, разогревая ее перед поступлением в камеру кипячения. Теплообменники используют технологию встречного потока, так что на выходе из установки дистиллированная вода имеет температуру всего около 10 °С, отдавая поступающей для очистки воды все свое тепло.

*Вода деминерализованная (aqua deminevalisata).* Высокое содержание солей в исходной воде приводит к образованию накипи на стенках испарителя, что ухудшает условие дистилляции и снижает качество воды. Поэтому в последнее время вместо дистиллированной часто используют воду деминерализованную.

Для обессоливания воды применяются различные установки. Принцип их действия основан на том, что вода освобождается от солей при пропускании ее через ионнообменные смолы. Ионообменные смолы применяются в водоочистке с 60-х годов XX века, но особенное распространение получили в конце 80-х – начале 90-х годов прошлого столетия.

Ионообменная смола представляет собой скопление достаточно мелких (меньше миллиметра в диаметре) шариков, изготовленных из специальных полимерных материалов, именуемых для простоты "смолой".

Основной частью таких установок являются колонки, заполненные катионитами и анионитами. Активность катионитов определяется наличием

кислых (карбоксылной или сульфоновой) групп, обладающих способностью обменивать ионы  $H^+$  на катионы щелочных и щелочно–земельных металлов. Аниониты – чаще всего продукты полимеризации аминов с формальдегидом обменивают свои ионы  $OH^-$  на анионы.

*Очищенная вода.* В настоящее время в фармацевтической промышленности используется только вода очищенная (ФС 42-2619-97) и вода для инъекций (ФС 42-2620-89). Для их получения используется обратный осмос.

*Процесс самопроизвольного перетекания менее концентрированного раствора в более концентрированный через полупроницаемую перегородку называют осмосом.*

Если создавать в солёном растворе давление, превышающее осмотическое, то возникает перетекание молекул пресной воды в направлении, обратном её естественному движению, т.е. вода из раствора начинает перетекать через перегородку в пресную воду. Такой процесс известен под названием *обратного осмоса*.

При этом полупроницаемая перегородка выбирается с таким расчётом, чтобы через её поры могли проходить молекулы воды, но не могли проходить ионы солей, растворённых в воде. Поскольку ионы солей в размере примерно в 1,5 раза больше, чем молекулы воды, то это осуществить (с технической точки зрения) вполне возможно.

*Таким образом, обессоливание воды методом обратного осмоса основывается как раз на процессе перетекания молекул чистой воды из раствора при создании давления, превышающего осмотическое, в направлении от раствора к обессоленной воде через полупроницаемую перегородку.*

Обратный осмос имеет очень широкий спектр использования, который можно классифицировать на две основные группы:

- 1) *очистка растворителя.* В этом случае продуктом является пермеат;
- 2) *концентрирование растворенного вещества.* В этом случае продукт — концентрат.

Основным направлением использования обратного осмоса является очистка воды, главным образом обессоливание соленых вод и особенно морской воды с целью получения питьевой воды.

Обратноосмотические установки также используются для предварительного обессоливания воды в производстве ультрачистой воды для полупроводниковой, медицинской и теплоэнергетической отраслей промышленности.

Этот метод обессоливания воды основан на следующем явлении. Если в сосуде между пресной и солёной водой поместить полупроницаемую перегородку, способную пропускать воду и задерживать гидратированные ионы растворимых в воде солей, то можно наблюдать, как пресная вода начинает поступать в отсек с солёной водой (рис. 6).

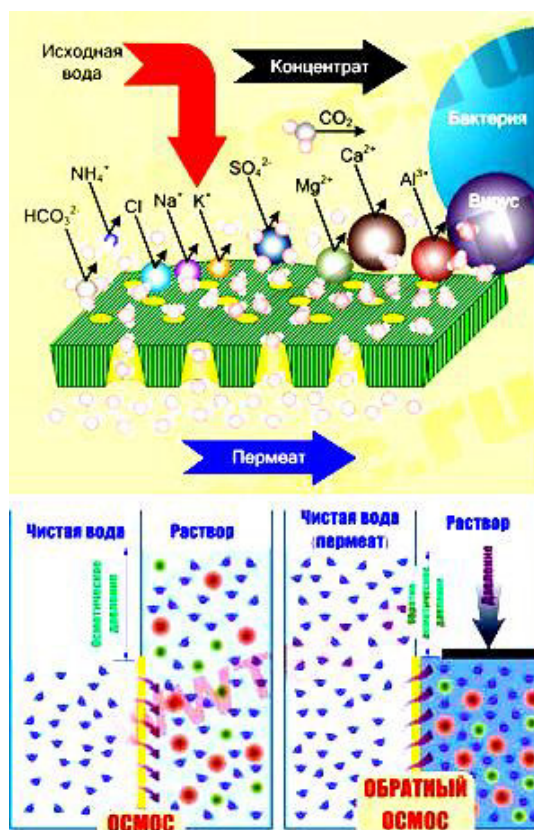


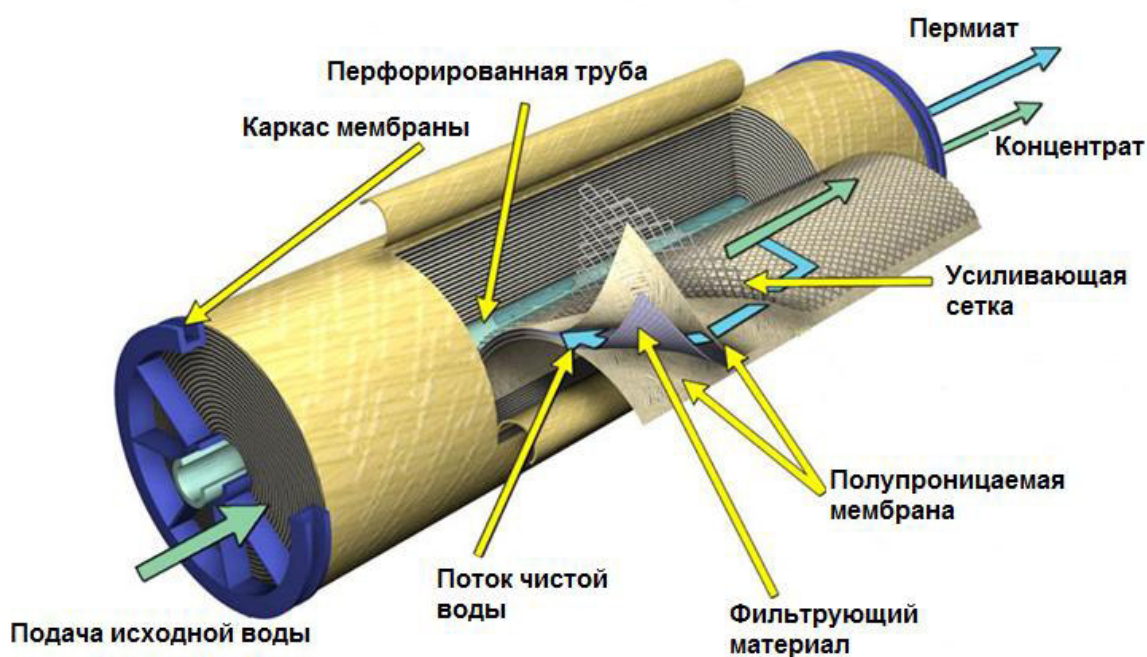
Рис. 6. Обратный осмос

Переток чистой воды происходит вследствие разницы концентрации жидкости по обеим сторонам перегородки. Через некоторое время уровень пресной воды станет заметно ниже уровня солёного раствора. Разница уровней

после установившегося равновесия характеризует *осмотическое давление* растворённого вещества.

Обратный осмос качественно отличается от достаточно распространенных в практике водоподготовки и химической технологии процессов макро- и микрофльтрации.

Если при макро- и микрофльтрации природных и сточных вод, представляющих гетерогенные системы, обычно необходимо задерживать взвешенные частицы различной степени дисперсности (размерами не более 0,01 мкм), то обратноосмотической обработке подвергаются в основном гомогенные системы - истинные растворы, в которых задерживаемое вещество представлено в виде молекул и ионов. Эта характерная особенность обуславливается различиями как по типу фильтрующих сред, так и по величине давлений, под действием которых идут процессы. Размер пор в обратноосмотических мембранах меньше, чем в фильтрующих перегородках, применяемых для макро- и микрофльтрации, что обуславливает значительные потери напора при продавливании через обратноосмотические мембраны (ОО-мембраны) даже дистиллированной воды (рис. 7).



**Рис. 7.** Обратноосмотическая мембрана

Надо заметить, что при этом возникает дополнительная, противодействующая сила (практически отсутствующая при макро- и микрофльтрации), определяющаяся как разность осмотических давлений исходного раствора и фильтрата. Величина такой противодействующей силы может быть в некоторых случаях соизмерима с величиной рабочего давления, воздействующего на исходный раствор. Поэтому истинное обратноосмотическое давление сильно отличается от рабочего.

Так как сорбция (*удержание*) растворенных веществ ОО-мембранами практически отсутствует, необходимо их постоянное удаление с поверхности мембран. В противном случае будет происходить увеличение концентрации растворенных веществ, сопровождающееся повышением осмотического давления раствора. При этом устанавливается такой градиент концентрации растворённых веществ на поверхности ОО-мембраны, который обеспечивает динамическое равновесие между подводом веществ к мембране и удалением их вследствие конвективной и молекулярной диффузии. Это динамическое равновесие обуславливает все процессы, протекающие на ОО-мембране: ее селективность по отношению к растворенным солям и производительность по очищенной воде (*пермеату*).

Значительный рост градиента концентрации растворённых веществ на поверхности ОО-мембран вызывает *концентрационную поляризацию*, при которой рост концентрации растворённого вещества у поверхности мембран нарушает процесс обессоливания воды на ОО-мембранах за счет невозможности преодоления концентрационного барьера, возникающего между подводящим и отводящим потоками на ОО-мембране. Повышение концентрации определенных солей на поверхности ОО-мембраны может вызвать образование осадка этих солей на поверхности мембраны и привести к выходу их из строя.

При выборе ОО-мембран следует учитывать их *селективность* по отношению катионам металлов. Ионы в порядке увеличения задержания располагаются в ряд, совпадающий в основном с рядом увеличения энергии

гидратации:  $H^+ < NO_3^- < J^- < Br^- < Cl^- < K^+ < F^- < Na^+ < SO_4^{2-} < Ba^{2+} < Ca^{2+} < Mg^{2+} < Cd^{2+} < Zn^{2+} < Al^{3+}$ .

Эффективность обратноосмотического обессоливания воды зависит в значительной степени от удельной производительности мембран и от способности мембран задерживать какое-либо вещество.

Скорость фильтрования раствора через обратноосмотическую мембрану, как показали многочисленные экспериментальные исследования, связана с давлением фильтрования и величинами осмотического давления обессоливаемой воды и фильтрата. Величина осмотического давления раствора зависит от природы растворенного вещества, его концентрации и температуры раствора, причем с ростом последних осмотическое давление также увеличивается.

Принцип работы установки «Джерело - 500» как раз основан на методе обратного осмоса, т.е. фильтрации жидкости с малой концентрацией растворенных веществ через полупроницаемые ОО-мембраны под воздействием избыточного давления жидкости. При этом из пермеата снимается 98 % растворенных солей. Остаток соли снимается при помощи ионообменных (ИО) фильтров.



**Рис. 8.** Базовая модель обратноосмотической установки серии ДВС-М

Базовая модель (рис. 8) включает:

- механический фильтр предварительной очистки воды;
- насос высокого давления;
- высокоселективные обратноосмотические мембранные элементы в корпусах из нержавеющей стали;



- водосберегающий контур рециркуляции воды.

*Метод дистилляции при приготовлении воды для инъекций.* Основное различие в требованиях Фармакопеи (России, США, Европейской) к приготовлению воды для инъекций состоит в следующем:

- согласно Европейской Фармакопее дистилляция является обязательным методом приготовления воды для инъекций;
- Фармакопея США и ФС 42-2620-97 (Россия) допускают или дистилляцию, или обратный осмос.

Определенное преимущество обратного осмоса перед дистилляцией заключается в следующем: мембраны установок обратного осмоса, удерживая пирогены (*пирогенами* называют эндогенные или экзогенные вещества, вызывающие пирогенные эффекты - лихорадку), позволяют приготовить апиrogenную воду.

Для уничтожения пирогенов тепловым методом требуется температура 170 °С, что достигается в сухожаровых стерилизаторах. Дистилляция проводится при меньших температурах. Поэтому часто для задержания пирогенов непосредственно перед дистилляторами устанавливают модули обратного осмоса. Они также выполняют роль дополнительной защиты дистилляторов от солей жесткости.

*Хранение и распределение воды.* Хранение ультрачистой воды осуществляется в емкости, защищенной дыхательным фильтром от бактерий, пыли, которые могут проникнуть в воду из атмосферного воздуха, оборудованной подачей азота и УФ-стерилизатором внутренней поверхности емкости, препятствующим попаданию атмосферного воздуха и последующим нежелательным реакциям (растворение газов и др.). Конструкция емкости должна предусматривать полный слив воды для проведения регламентных процедур по санитарной обработке, отсутствие застойных зон, душирование стенок емкости. Особое внимание в системе распределения ультрачистой воды следует уделять насосной группе, осуществляющей транспортировку очищенной воды из емкостей в систему распределения.

Центробежные циркуляционные насосы, используемые в системе рециркуляции воды для фармацевтических целей, обычно выполнены в санитарном исполнении. Вода из насоса должна полностью сливаться.

Для обеспечения максимального коэффициента полезного действия (КПД), значительного увеличения срока эксплуатации насосного оборудования, предотвращения гидравлических ударов в системе трубопроводов и поддержания постоянного давления в сети необходимым условием является использование насосов с частотным регулированием. При возникновении неполадок в работе насосного оборудования должно быть предусмотрено наличие второго резервного насоса «сухого» хранения.

Основной задачей при проектировании системы хранения и распределения воды очищенной является обеспечение постоянного движения воды в трубопроводе, отсутствие застойных зон, которые способствуют росту микроорганизмов и образованию биопленок на поверхностях.

Современные системы хранения и распределения подразумевают под собой рециркуляционную систему с однонаправленным движением потока и возможностью полного удаления воды из трубопровода.

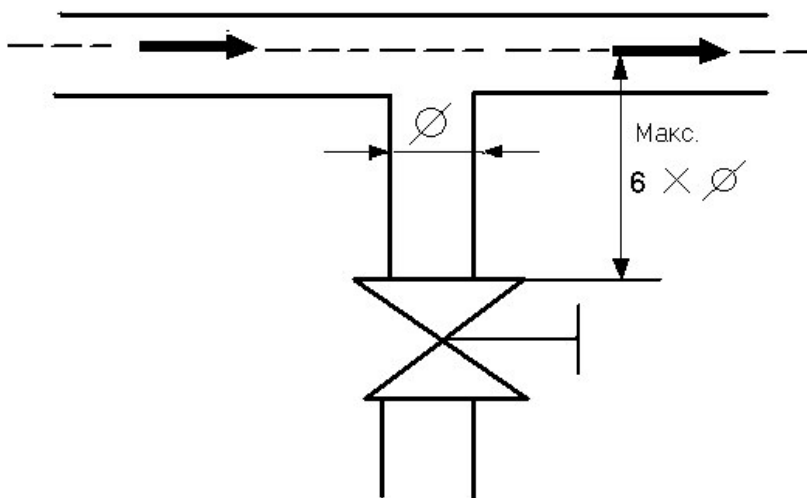
Критическими параметрами при хранении и распределении воды очищенной являются:

- температура;
- движение воды и ее скорость;
- давление;
- материалы трубопроводов и емкости для хранения.

Поскольку в системе рециркуляции температура очищенной воды колеблется в пределах 15 – 25 °С, то согласно правилам GMP она должна быть оборудована установками УФ-стерилизации для снижения уровня микроорганизмов в воде.

Движение воды в трубопроводе должно быть турбулентным со скоростью от 1,5 до 3 м/с. При этом ни одна часть трубопровода не должна находиться в горизонтальном положении, а точки отбора воды должны быть оборудованы

мембранными вентилями санитарного исполнения и спроектированы с учетом правила шестикратного диаметра (рис. 9).

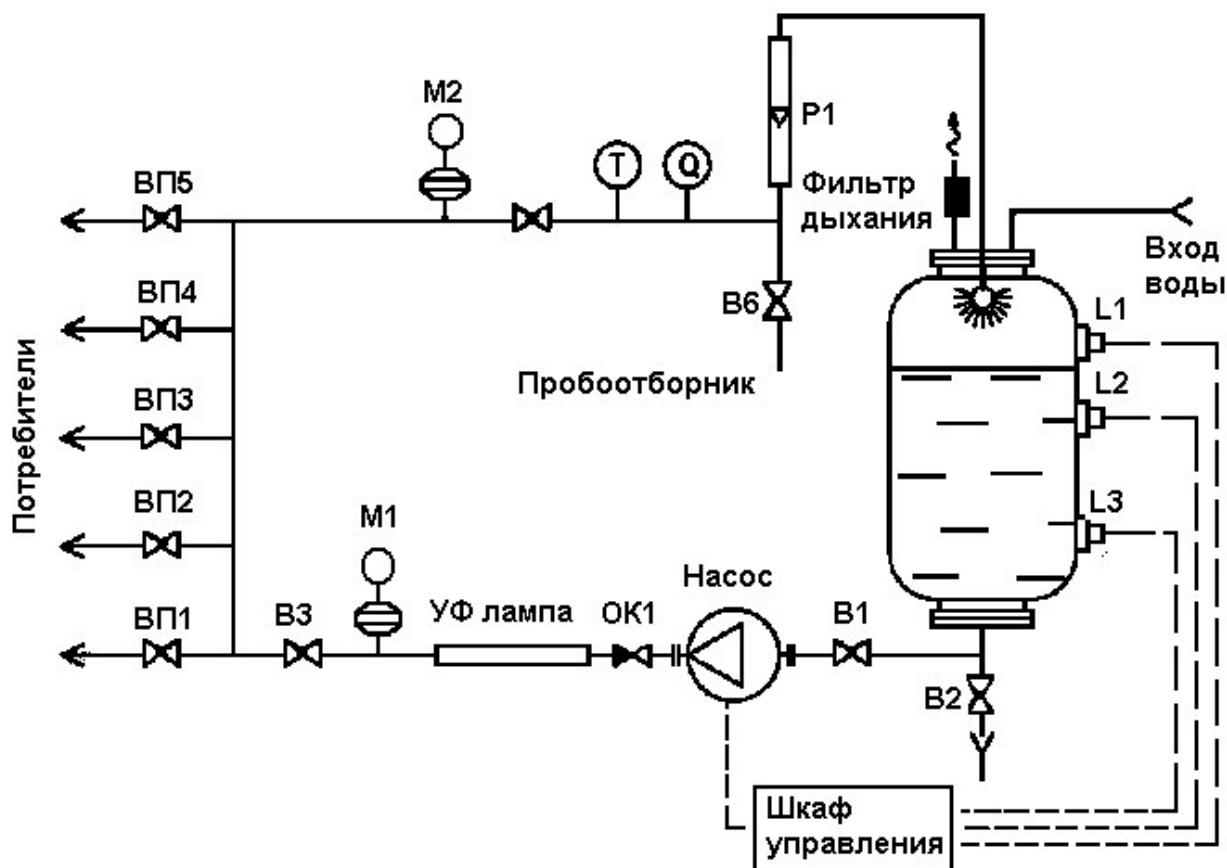


**Рис. 9.** Строение тройника в точке отбора воды

В точке отбора воды необходимо учитывать потери давления при трении воды о стенки трубопровода, потери в местах соединений, поворотов, подъемов распределительной петли и др. Необходимо учитывать среднесуточное, среднечасовое и пиковое потребление воды. При увеличении пиковых расходов воды рекомендуется организовывать семафорную систему разбора.

При правильном проектировании системы распределения критическим является соответствующий выбор оборудования для достижения необходимого давления воды. Давление деионизованной воды в системе рециркуляции должно быть в пределах 0,2 - 0,3 МПа и автоматически поддерживаться за счет установки на линии возврата воды в емкость редуционного клапана, выполняющего роль регулятора давления в «петле» рециркуляции. При увеличении разбора воды из системы, т.е. при снижении давления, клапан автоматически закрывается, при понижении разбора воды происходит обратный процесс.

Система распределения («петля» рециркуляции) должна быть выполнена из труб с внутренней полировкой максимального качества.



**Рис. 10.** Принципиальная гидравлическая схема распределения и хранения воды очищенной: М – манометр; В – вентиль; Q – ячейка кондуктометра; Т – датчик температуры; L – датчик уровня; P - ротаметр

При монтаже оборудования используется бесшовная сварка, обеспечивающая отсутствие шероховатостей в местах соединений. Материалом трубопровода и запорно-регулирующей арматуры является поливинилиденфторид (PVDF) или натуральный полипропилен (PP-n), которые обеспечивают необходимую чистоту воды. В большинстве случаев трубопроводы изготавливаются в чистых производствах и герметично упаковываются на месте, обеспечивая высокую чистоту продукта.

В «петле» рециркуляции устанавливаются:

- УФ-установка, основной целью применения которой является либо обеспечение микробиологического контроля получаемого фильтрата (при использовании длины волны 254 нм), либо снижение содержания органических веществ (при использовании длины волны 185 нм);

- «полирующий» фильтр на основе ионообменной смолы – органопоглотителя - предназначен для гарантийного обеспечения требований, предъявляемых к воде по содержанию общего органического углерода, т.е. вплоть до 20 мкг/л;
- каскад мембранных фильтров с рейтингом фильтрации от 1 мкм до 0,22 мкм.

Принципиальная гидравлическая схема распределения и хранения воды очищенной приведена на рис. 10.

## **1.6. Аппаратурное оформление процессов химико-фармацевтической промышленности**

Химико-фармацевтическая промышленность - отрасль химической промышленности, производящая различные лекарственные средства, в том числе синтетические препараты, антибиотики, витамины, бактериальные, фотохимические и органопрпараты. Одной из особенностей химико-фармацевтической промышленности является сравнительно малый объем производства, обеспечивающий высокое качество продукции (химическая чистота, стерильность и др.), постоянное обновление и расширение номенклатуры выпускаемых ею препаратов. Последнее предопределяет крайнее разнообразие технологии производства.

Фармацевтическое производство подразделяется на базовое производство лекарственных веществ и фармацевтическое производство изделий с определенной дозировкой (рис. 11).

В базовом производстве лекарственных субстанций могут использоваться три основных вида процессов: *ферментация, синтез с использованием органической химии, биологическая и природная экстракция.*

Эти производственные процессы могут иметь форму выпуска отдельными сериями, непрерывного выпуска или комбинации этих процессов. Антибиотики, стероиды и витамины получают в основном ферментацией, в то

время как многие новые лекарственные вещества - при помощи органического синтеза.

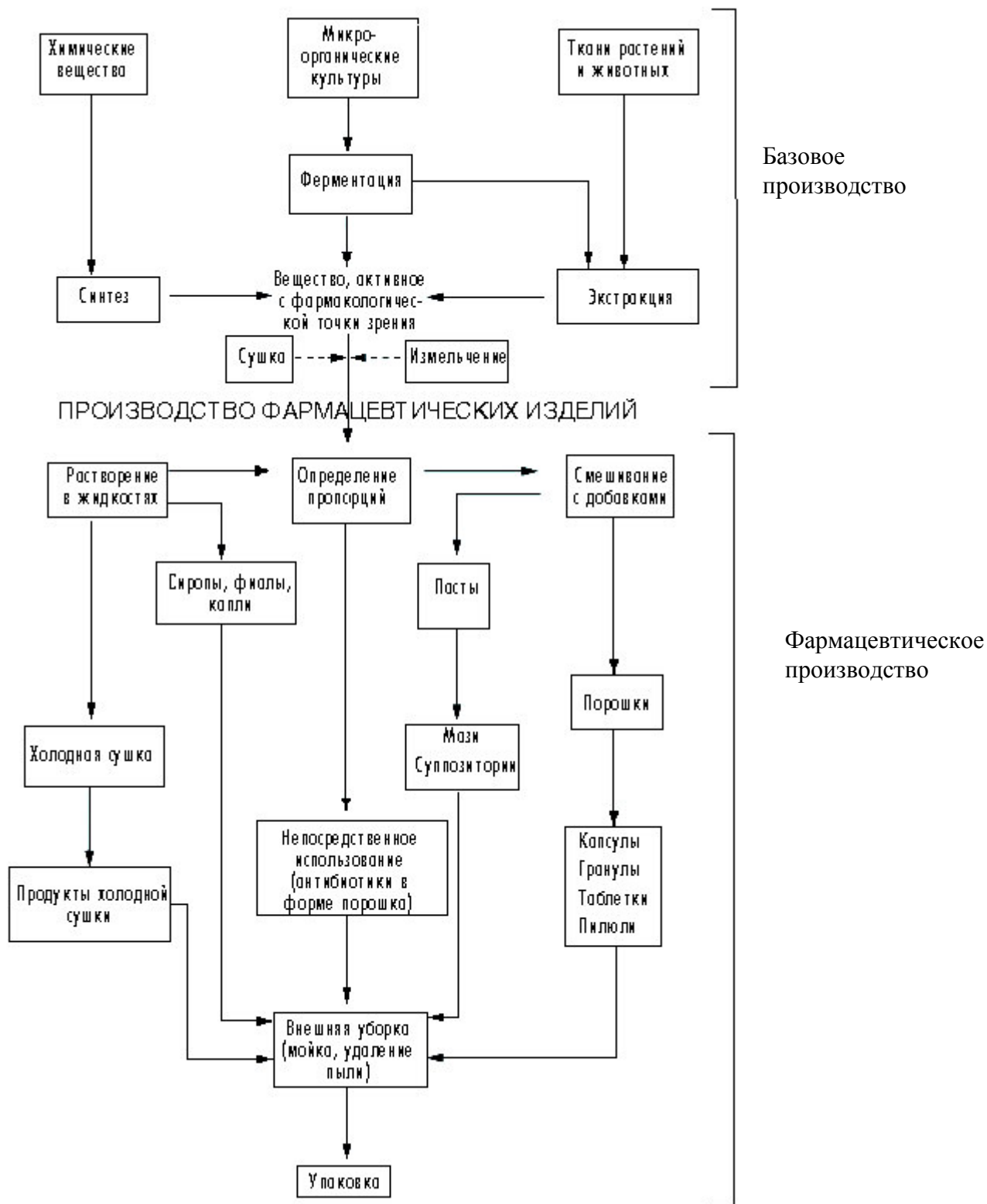


Рис. 11. Производственный процесс в фармацевтической промышленности

## **1.7. Основные требования к материалам и технологическому оборудованию**

Как уже указывалось выше, каждая стадия производства химико-фармацевтических препаратов должна быть строго регламентирована, что неизбежно влечет необходимость соответствия реакторного оборудования для синтеза фармацевтической субстанции требованиям GMP.

В связи с многочисленным разнообразием лекарственных средств и входящих в их состав фармацевтических субстанций, а также видов производства (химический синтез; биотехнология – ферментация и культивирование клеток) и сырья, используемого для производства (сырье животного происхождения; сырье растительного происхождения и т.д.), существует множество видов оборудования для производства лекарственных средств и фармацевтических субстанций. Однако есть основные требования, которые должны выполняться для любого типа и вида технологического оборудования, независимо относятся они к производству фармацевтических субстанций или лекарственных средств. Эти требования описаны в п. 81-91, 345-351, 354 и в п. 63-67 Приложения № 1 «Производство стерильных лекарственных средств» правил GMP.

**1.** Технологическое оборудование должно соответствовать своему назначению, т.е. оно должно выполнять функции, предусмотренные технологическим процессом (соблюдение режима процесса, производительность, функциональность, контроль процесса производства и т.п.).

**2.** Технологическое оборудование не должно влиять на фармацевтическую субстанцию и представлять опасность для фармацевтической субстанции, т.е. конструкционные материалы, из которых изготовлено оборудование, контактирующие с исходным сырьем, полупродуктами, растворителями и фармацевтической субстанцией, не должны вступать с ними в химическую реакцию, выделять или

абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество фармацевтической субстанции (изменять их характеристики за пределы допустимых значений, установленных в спецификациях). Например, в данном случае применение для изготовления технологического оборудования меди, свинца и других тяжелых металлов недопустимо. Наиболее часто в современном химическом синтезе химико-фармацевтических препаратов основным материалом реакторов и технологического оборудования являются импортные нержавеющие стали AISI 304 (304L), AISI 316 (316L), AISI 321 (что соответствует ГОСТам 12X18H10T, 08X18H10T) или эмалированная сталь, боросиликатное стекло 3.3, коррозионно-устойчивые сплавы (хастеллой С-22, С276), реже - PTFE или полипропилен.

AISI 304 – это аустенитная (высокотемпературная модификация железа и его сплавов) сталь с низким содержанием углерода, является наиболее широко используемой. Она содержит минимум 18 % Cr и 10 % Ni. Такое содержание хрома обеспечивает формирование на поверхности оксидного слоя, что придает стали устойчивость к воздействию разнообразных химических веществ. В России согласно ГОСТ её аналогом является сталь марки 08X18H10.

Боросиликатное стекло 3.3 устойчиво к воздействию практически всех известных веществ, что позволяет использовать его в тех случаях, когда другие материалы не могут быть использованы. Оно имеет высокую устойчивость к водным растворам солей, органическим веществам, галогенам, таким как хлор и бром, а также к большинству кислот. Существует всего несколько веществ, способных причинить стеклянной поверхности заметные повреждения, – это плавиковая кислота, концентрированная фосфорная кислота и крепкий раствор едкой щелочи при высокой температуре. Тем не менее, при комнатной температуре 30 % раствор каустической соды не представляет угрозы для боросиликатного стекла 3.3. Его используют для изготовления стеклянных реакторов, колонн и теплообменников.



Хастеллой (англ. *Hastelloy*) называют группу сплавов на основе никеля, имеющих высокую стойкость к коррозии. В состав сплавов хастелла входит молибден, могут присутствовать хром, железо, углерод. В качестве легирующих добавок применяются кобальт, медь, марганец, титан, цирконий, алюминий, вольфрам, ванадий и ниобий.

Основной функцией этих сплавов является эффективная работа при высоких температурах и давлениях, а также в условиях контакта с агрессивными веществами, например, в оборудовании атомных реакторов, различных химических реакторах, трубах и клапанах в химической промышленности.

Во избежание попадания в будущую фармацевтическую субстанцию токсичных или вредных примесей (например, из вышеперечисленных металлов), химический состав металла должен быть подробно расписан поставщиком (производителем), а его происхождение должно подтверждаться сертификатом качества материала.

Основными преимуществами эмалированной стали в качестве материала реакторов являются её устойчивость к кислотам, в том числе к соляной кислоте, контакт с которой недопустимым для большинства металлов и сплавов, а также относительно хорошая устойчивость к щелочам. Для фармацевтической промышленности используется фармацевтическая эмаль светло-голубого цвета (например, эмаль Univer S99, применяемая компанией «Lampart»), обладающая повышенными антиадгезионными свойствами для предотвращения образования биопленки, а также большей устойчивостью к воздействию щелочей по сравнению с эмалями, традиционно применяемыми для химической промышленности. Она содержит меньше оксидов тяжёлых металлов, что позволяет избежать загрязнения будущей фармацевтической субстанции даже при работе в условиях коррозионно-активных сред.

Поверхность реактора, покрытая фармацевтической эмалью, обеспечивает максимальную эффективность очистки, что способствует поддержанию стерильности оборудования.

Светло-голубой цвет позволяет различать прозрачные, молочные и темные загрязнения, что делает удобным визуальный контроль качества очистки, что немаловажно с точки зрения GMP. Ведь известно, что порой визуальный контроль качества очистки бывает эффективнее инструментального.

Боросиликатное стекло 3.3 (81 %  $\text{SiO}_2$ , 13 %  $\text{B}_2\text{O}_3$ , 4 %  $\text{Na}_2/\text{K}_2\text{O}$  и 2 %  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) применяется в качестве материала для изготовления реакторов, смесителей, ёмкостей, нутч-фильтров и другого технологического оборудования. Стекло устойчиво к воздействию кислот (за исключением плавиковой и ортофосфорной), любым органическим растворителям, а также щелочам при невысоких концентрациях.

**Качество обработки поверхности.** Одним из важнейших требований, предъявляемых к любому оборудованию, применяемому для синтеза химико-фармацевтических препаратов, является гладкость поверхностей в контакте со средой. В случае металлических поверхностей большую важность играет качество обработки, определяющее гладкость стенок сосуда, трубопроводов, перемешивающих устройств и других элементов системы, на которых может начаться рост бактерий или происходить адсорбция. Согласно современным требованиям GMP, шероховатость металлических поверхностей в контакте со средой не должна превышать  $R_a$  1,2 мкм, однако в ряде случаев условия процесса диктуют необходимость и более качественной обработки ( $R_a < 0,8$  или  $< 0,6$  мкм). Так, одними из наиболее частых комбинаций для современного оборудования являются  $R_a < 0,6$  мкм – для внутренних поверхностей и  $R_a < 0,8$  мкм – для внешних или же  $R_a < 0,8$  мкм – для внутренних поверхностей и  $R_a < 1,2$  мкм – для внешних.

В отличие от оборудования с металлическими поверхностями для эмалированного оборудования не требуется наличия сертификата 3.1, а также

специфических документов, подтверждающих качество обработки поверхностей, что обусловлено технологией покрытия и физическими свойствами эмали. Документация должна лишь подтверждать качество (состав) эмалированного покрытия.

Будучи полимерным продуктом, стекло имеет плотную непористую структуру, что несколько смягчает требования к этому материалу. Так, для квалификации монтажа оборудования из боросиликатного стекла достаточно наличия сертификата ISO и сертификата качества (состава) стекла. Сертификаты, подтверждающие качество обработки стеклянных поверхностей в этом случае не требуются.

**3.** Технологическое оборудование должно иметь конструкцию, соответствующие размеры и располагаться таким образом, чтобы персонал мог осуществлять очистку, дезинфекцию, стерилизацию (при необходимости) и техническое обслуживание этого оборудования. При этом материал и инвентарь для очистки не должен быть источником загрязнений и накапливать загрязнения. Все поверхности должны быть легкодоступны для очистки и контроля качества очистки. Доступность к скрытым местам и их контроль должны быть обеспечены возможностью разборки. Конструкционные элементы в этом случае снабжены легкоразъемными соединениями, чтобы обеспечить разборку преимущественно без применения слесарного инструмента. Очистка (дезинфекция, стерилизация) может осуществляться как ручным, так и автоматическим способом.

Как правило, сосуды реакторов и другого технологического оборудования проектируют таким образом, чтобы обеспечить максимальную эффективность их очистки без необходимости разборки (Clean in Place – CIP).

CIP-головки различных конструкций могут размещаться в сосуде реактора стационарно или быть съёмными, что особенно удобно при плотном расположении оборудования на крышке реактора. Для эффективной очистки конструкция штуцеров на крышке реактора должна обеспечивать промывку

при помощи СІР всей их внутренней поверхности. Комбинация СІР/СІР (Sterilization In Place) особенно эффективна в тех процессах, где возможен неконтролируемый рост бактерий на загрязнённых поверхностях сосудов или требуется производство стерильных фармацевтических субстанций.

В качестве источника моющего раствора применяются СІР-станции, конструкция и объем которых условлен спецификой выполняемой задачи. Типичным примером СІР-станции является система, включающая в себя ёмкости с двумя моющими растворами (кислотным и щелочным), насосы для подачи растворов в очищаемый сосуд, а также систему управления. В ряде случаев этот комплекс дополняется сосудом с раствором для стерилизации. Для сосудов, способных работать под давлением, эффективна также стерилизация паром, осуществляемая при температуре 121 °С.

**4.** Материалы технологического оборудования, вступающие в контакт с исходным сырьем, полупродуктами и фармацевтическими субстанциями, должны быть износостойкими и обеспечивать сохранение работоспособности оборудования в течение срока его службы *при выполнении предусмотренных работ по техническому обслуживанию.*

**5.** Конструкции технологического оборудования не должны вступать в реакцию с моющими и дезинфицирующими средствами, тип которых рекомендован фирмой-производителем оборудования или установлен нормативными документами. Безусловно, при подборе материала для реактора необходимо учитывать природу моющих и дезинфицирующих средств, а также режим мойки, дезинфекции и стерилизации. Часто в качестве моющего применяют растворы поверхностно-активных веществ (ПАВ), органические растворители или воду фармацевтического качества (вода очищенная, вода высокоочищенная или вода для инъекций). Для очистки большого количества сосудов, расположенных в нескольких помещениях, применяют мобильные СІР-станции, что позволяет существенно сократить затраты на процесс СІР-очистки. При стерилизации, как правило, используют пар не менее 121 °С.

**6.** Качество, обработка и материал поверхности технологического оборудования не должны быть источником контаминации (контаминация это нежелательное внесение примесей химической или микробиологической природы или инородных веществ в исходное сырье, промежуточную продукцию или фармацевтическую субстанцию во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортировки) и накапливать загрязнения.

Поверхности оборудования не должны иметь глухих «карманов», технологически необоснованных перегородок, ступеней, кромок, резких сужений поперечного сечения, ухудшающих очистку или стерилизацию этих поверхностей.

***Требования к запорной арматуре.*** Помимо общих требований, предъявляемых к материалам, из которых изготовлена запорная арматура, а также требований к конструкции, включающих отсутствие застойных зон, необходимо учитывать способ расположения вентиля или кранов в пространстве. Так, для вентиля, спроектированных в соответствии со всеми требованиями фармацевтической отрасли, неправильное расположение может стать причиной образования застойной зоны и, как следствие, контаминации.

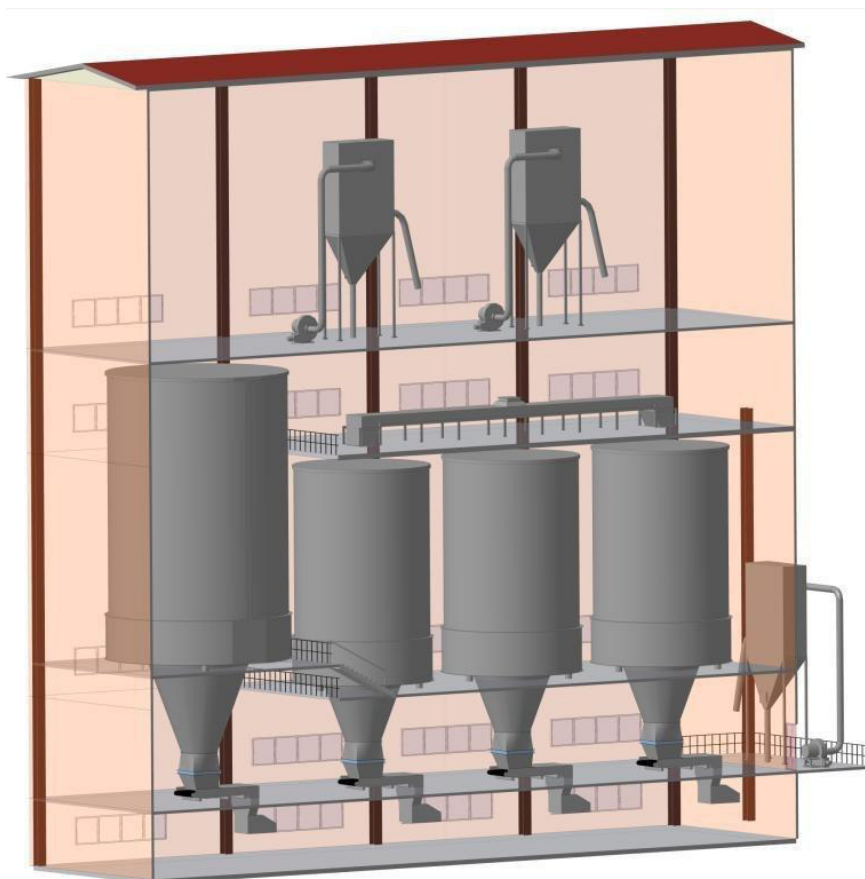
Конструкция сливных вентиля реакторов и другого оборудования должна не только исключать образование застойной зоны, но и иметь минимальный «мёртвый объём» перемешивания для того, чтобы не создавать участков, где при перемешивании реакционная масса будет застаиваться.

Особенно это важно для сред с высокой вязкостью или при наличии осадков, способных скапливаться в подобных «закутках» реактора. Помимо конструктивных решений, немаловажную роль играет и качество изготовления элементов запорной арматуры. Так, применение низкокачественных или легкоистираемых материалов в процессе работы может привести к загрязнению фармацевтической субстанции твёрдыми частицами или же к возникновению локальной застойной зоны при

образовании «канавок» на штоке или неровности уплотнения.

**Требования к соединениям трубопроводов.** Трубопроводы, по которым осуществляется транспорт жидкостей, газов или подача транспортного вакуума, должны иметь гладкую внутреннюю поверхность без застойных зон и минимальные «мертвые объемы». Кроме того, все трубопроводы должны быть наклонены на угол не менее  $3^\circ$  к горизонтали. Такого наклона, не всегда заметного глазу, достаточно для обеспечения стекания жидкости после окончания работы. В изгибах и разветвлениях трубопроводов должны отсутствовать участки, где может застаиваться жидкость. При работе с вязкими средами, стекание которых затруднено, для очистки трубопроводов могут быть использованы специальные системы.

7. Конструкция и размещение технологического оборудования должны исключать загрязнения или ошибочные действия персонала.



**Рис. 12.** Трёхмерная модель производственного помещения (<http://prostroy.mat.ru/tags/3d>)

Использование поставщиком трёхмерного моделирования

оборудования существенно упрощает пользователю задачу по размещению оборудования в помещениях, возможности очистки, технического обслуживания, проектированию систем локальных чистых зон, систем очистки и т.п (рис. 12).

На стадии проектирования технологического оборудования должны быть учтены: возможность управления, доступ для эксплуатации и технического обслуживания оборудования, очистки, защиты продукции в процессе загрузки исходного сырья и выгрузки готовой продукции.

**8.** Точность и рабочий диапазон контрольно-измерительных приборов, входящих в состав технологического оборудования, должны соответствовать требованиям к параметрам, которые они контролируют. Если для процесса синтеза фармацевтической субстанции требуется поддержание температуры процесса в интервале 80-81 °С, то точность датчика температуры должна быть как минимум 0,1 °С, а не  $\pm 1$  °С.

**9.** Технологическое оборудование должно использоваться только в пределах рабочих диапазонов, установленных производителем и уточнённых при квалификации. Не допускается эксплуатация оборудования в режимах, которые не были подтверждены при валидации оборудования.

**10.** Любые вещества, необходимые для функционирования технологического оборудования, такие как смазки, жидкости для нагрева или хладагенты, не должны контактировать с промежуточной продукцией или фармацевтической субстанцией, чтобы не изменять их качество.

Помимо основных материалов в контакт со средой также могут вступать уплотнения. В качестве материалов уплотнений, в том числе смазок, допускается использование исключительно материалов, сертифицированных соответствующими организациями.

Недопустимым является попадание в реакционную среду смазок и твёрдых частиц, способных повлиять на свойства фармацевтической субстанции, а также наличие застойных и не промываемых зон, способных привести к контаминации.

Использование «сухих» уплотнений, не содержащих смазки, позволяет избежать контакта постороннего вещества со средой и является оптимальным вариантом для оборудования, работающего под атмосферным или небольшим избыточным давлением.

При работе под избыточным давлением 3-10 бар может быть использовано двойное торцевое или магнитно-жидкостное уплотнение, где в качестве барьера используется жидкость (как правило, вода) под давлением, сжатый воздух или инертный газ либо взвесь намагниченных частиц в воде.

**11.** Во всех случаях, когда это применимо, должно использоваться закрытое или герметично закрывающееся технологическое оборудование. При использовании открытого технологического оборудования или его открытии необходимо принять меры предосторожности (чистые помещения и зоны, проч.), чтобы свести к минимуму риск контаминации.

**12.** Стационарные трубопроводы должны иметь маркировку с указанием проходящих по ним веществ *и, если требуется, направления потока.*

**13.** Основное оборудование (например, реакторы, емкости для хранения и проч.) и стационарные технологические линии, используемые в производстве промежуточной продукции или фармацевтических субстанций, должны быть соответствующим образом идентифицированы.

**14.** У производителя фармацевтической субстанции (пользователя технологического оборудования) должен иметься в наличии актуальный комплект документации: чертежи используемого оборудования, инструкции по эксплуатации и техническому обслуживанию, инструкции по очистке и дезинфекции (стерилизации), руководства на программное обеспечение (компьютеризированные системы), сертификаты на материалы, сертификаты калибровки, свидетельства поверки, валидационные документы и проч., в том числе и на контрольно-измерительные приборы.



## 2. Химический синтез

В процессах химического синтеза при серийном производстве лекарственных препаратов используют как органические, так и неорганические химические вещества. Обычно проводится серия химических реакций в многоцелевых реакторах.

Целевые продукты выделяют, используя методы экстракции, кристаллизации и фильтрации. Готовые вещества обычно высушиваются, измельчаются и смешиваются. Установки, оборудование и компоненты для органического синтеза сопоставимы в фармацевтической и химической промышленности тонкого органического синтеза. Фармацевтическая химия становится все более комплексной с многоэтапной обработкой, при которой продукт с одной химической стадии становится исходным материалом для следующей стадии. Это происходит до тех пор, пока не будет синтезирована готовая лекарственная субстанция. Однородные химикаты, которые являются промежуточными при производстве готового продукта, могут передаваться между установками органического синтеза по разным техническим, финансовым и юридическим соображениям. Многие установки органического синтеза в фармацевтической промышленности сконструированы таким образом, чтобы максимизировать производственную гибкость за счет разнообразия и сложности современной медицинской химии.

Для проведения химических реакций в производстве химико-фармацевтических препаратов используется специальное оборудование – реакторы.

*Многоцелевые реакторы* – это первичное перерабатывающее оборудование в производстве органического синтеза (рис. 13).

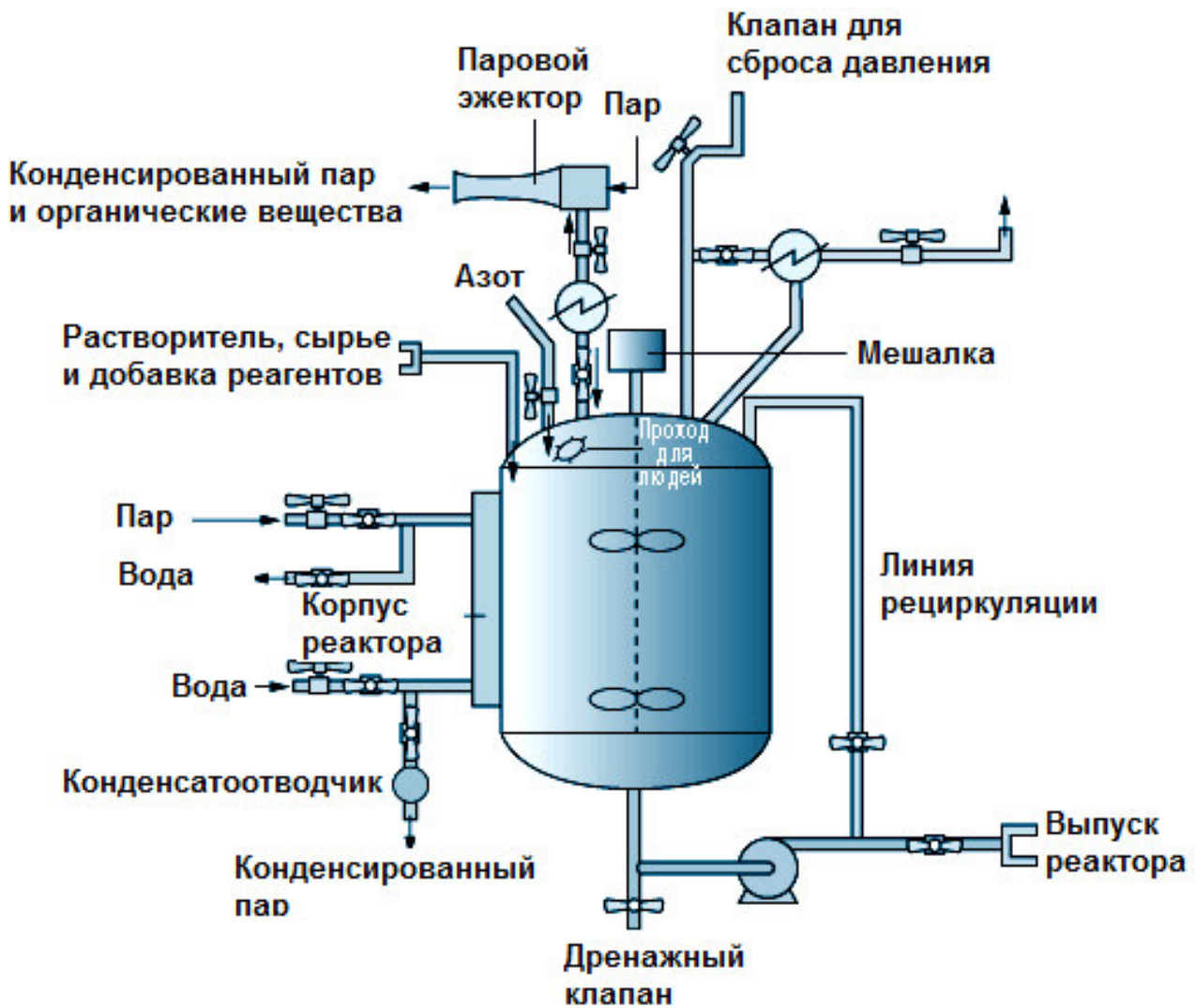


Рис. 13. Типовой химический реактор

Они представляют собой укрепленные сосуды с внутренней оболочкой из нержавеющей стали, стекла или металлического сплава. Характер химических реакций и физические свойства материалов определяют дизайн, характеристики и конструкции реакторов. Многоцелевые реакторы имеют внешние оболочки и внутреннюю обмотку, которые заполняются охлаждающей водой, паром или химикатами со специальными теплопередающими свойствами. Корпус реактора нагревается и охлаждается в зависимости от требований химических реакций. Многоцелевые реакторы снабжены мешалками, рубашками или змеевиками, соответствующей арматурой. Для измерения и контроля химических процессов в реакторах они оборудованы приборами,

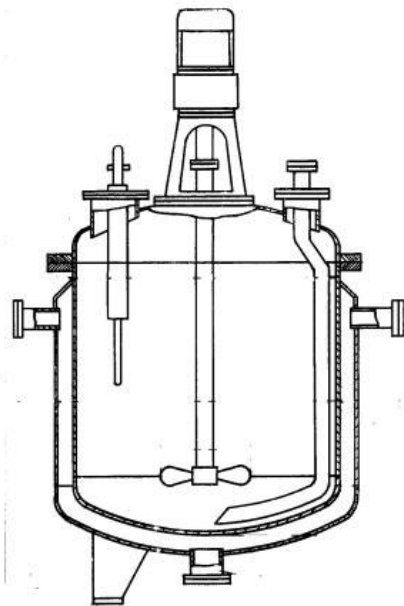
чувствительными к изменению температуры, давления, веса. Реакторы могут эксплуатироваться при высоких или низких давлениях, близких к вакууму, в зависимости от их инженерной конструкции, характеристик и требований химического процесса.

Теплообменники подсоединены к реакторам для нагрева и охлаждения реакционной массы и конденсации паров растворителей, когда они нагреваются выше точки кипения, создавая отток или рециркуляцию сконденсированных паров. Устройства контроля за уровнем загрязнения воздуха могут быть подсоединены к выхлопным трубам на производственных сосудах, которые снижают выбросы газа, пара и пыли.

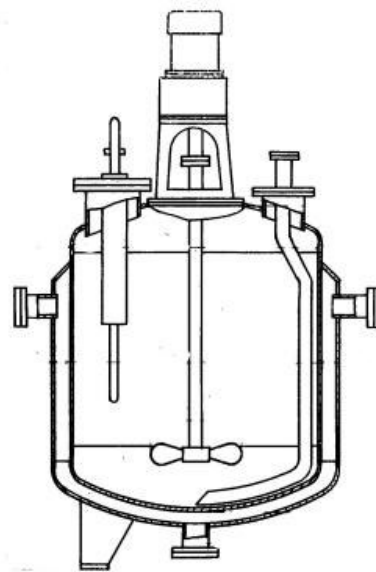
Летучие растворители и токсичные химические вещества могут выбрасываться в районе рабочих мест или в атмосферу, если они не контролируются во время реакции теплообменниками или устройствами контроля за состоянием воздуха. Некоторые растворители и реагенты (например, метилхлорид или хлороформ) конденсируются, абсорбируются или адсорбируются посредством специальных устройств.

Однородные продукты получают и выделяются с помощью привлечения процедур сепарации, очистки и фильтрации. Обычно эти продукты содержатся в маточном растворе в виде растворенных или взвешенных твердых частиц в смеси растворителя. Маточный раствор может передаваться между производственными сосудами или оборудованием по временным или постоянным трубкам или шлангам, при помощи насосов, инертных газов под давлением, вакуума или гравитации. Необходимо обращать внимание на материалы перерабатывающего оборудования и возможности протечек и разливов. Соблюдать при этом специальные меры предосторожности для минимизации статического электричества, если в производственном процессе используются или образуются воспламеняющиеся газы и жидкости. Загрузка воспламеняющихся жидкостей через погруженные, наклоненные трубки, заземление проводящих материалов, а также поддержание

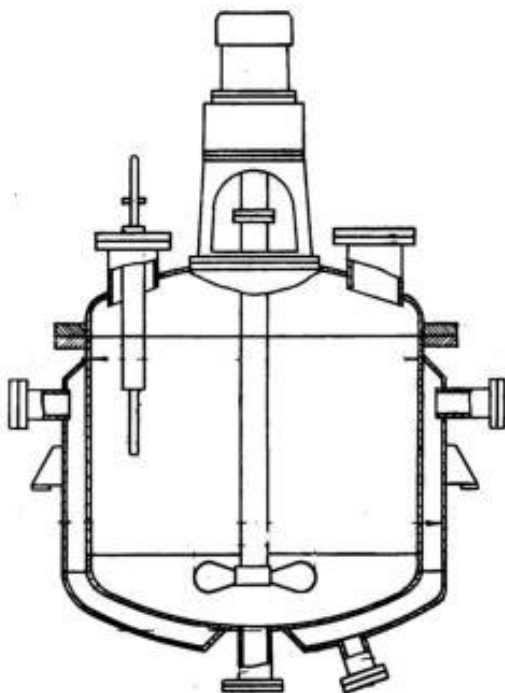
инертных газов внутри производственного оборудования снижают риск пожара или взрыва.



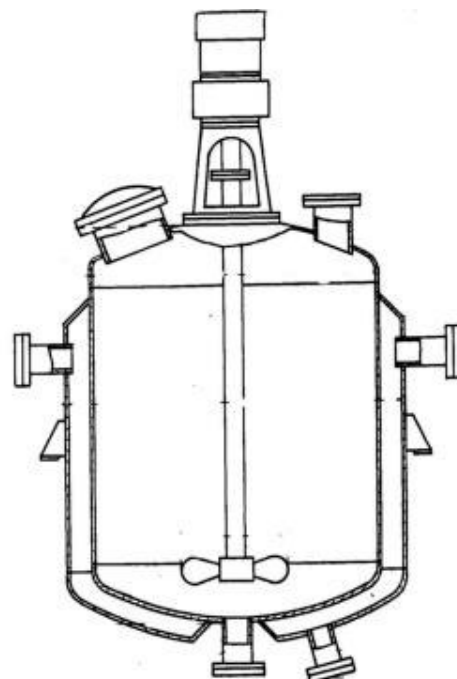
**Рис. 14.** Реактор с пропеллерной или турбинной мешалкой, трубой передавливания и съемной крышкой



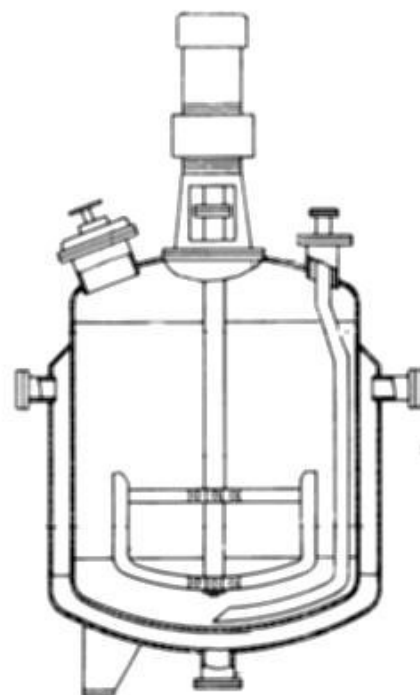
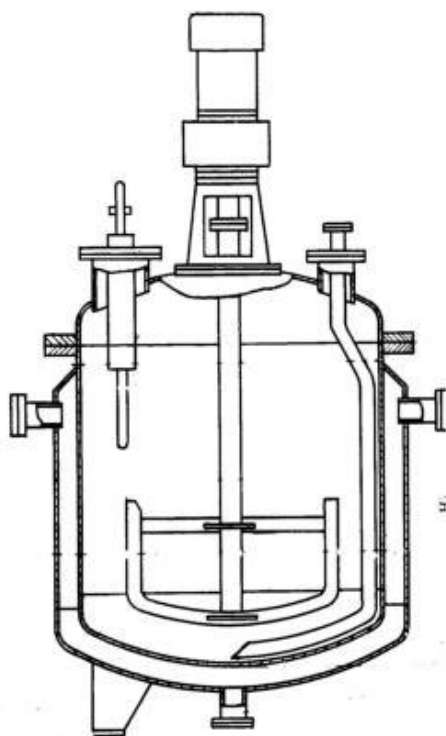
**Рис. 15.** Реактор цельносварной с пропеллерной или турбинной мешалкой и трубой передавливания



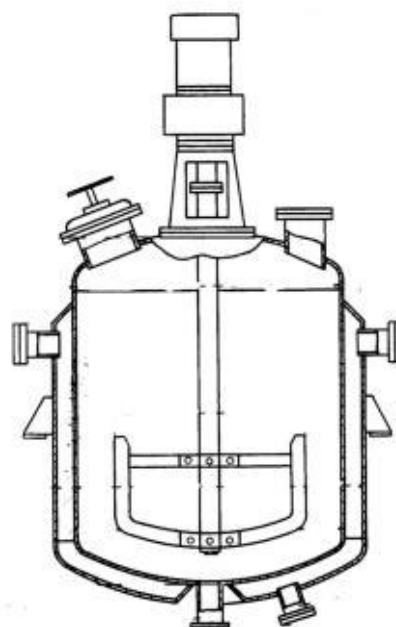
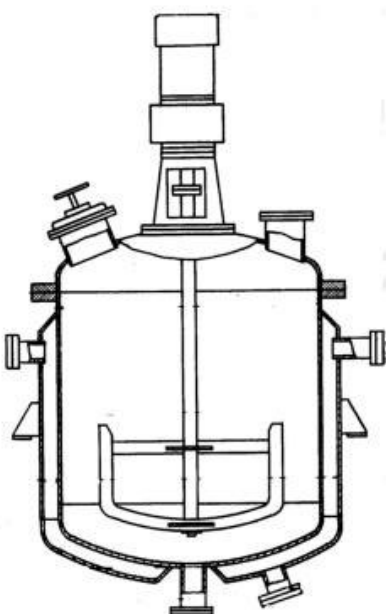
**Рис. 16.** Реактор с пропеллерной или турбинной мешалкой, нижним спуском продукта и съемной крышкой



**Рис. 17.** Реактор цельносварной с пропеллерной или турбинной мешалкой и нижним спуском продукта



**Рис. 18.** Реактор с рамной мешалкой, **Рис. 19.** Реактор цельносварной с рамной трубой передавливания и съемной мешалкой и трубой передавливания крышкой



**Рис. 20.** Реактор с рамной мешалкой, **Рис. 21.** Реактор цельносварной с рамной нижним спуском продукта и съемной мешалкой и нижним спуском продукта крышкой

В настоящее время для химико-фармацевтической промышленности выпускаются различные реакторы как цельносварные, так и со съемными крышками, снабженные различными перемешивающими устройствами (рис. 14-21).

Реакторы снабжены рубашками нагрева/охлаждения, перемешивающими устройствами, люками, лазами, моющими головками, смотровыми окнами, датчиками температуры, датчиками уровня продукта, мерными трубками и др.

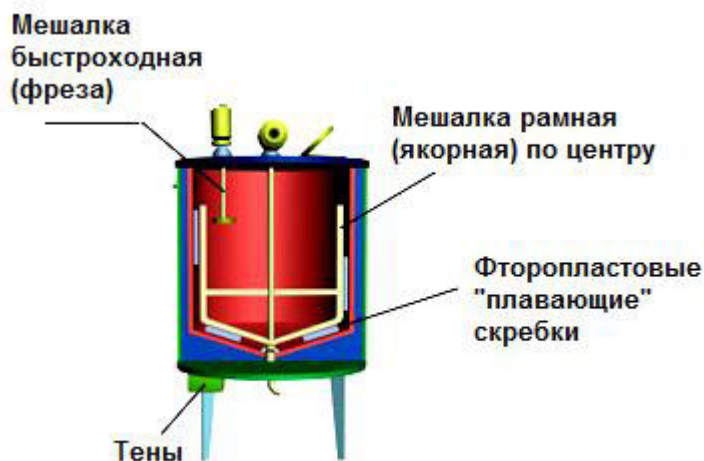
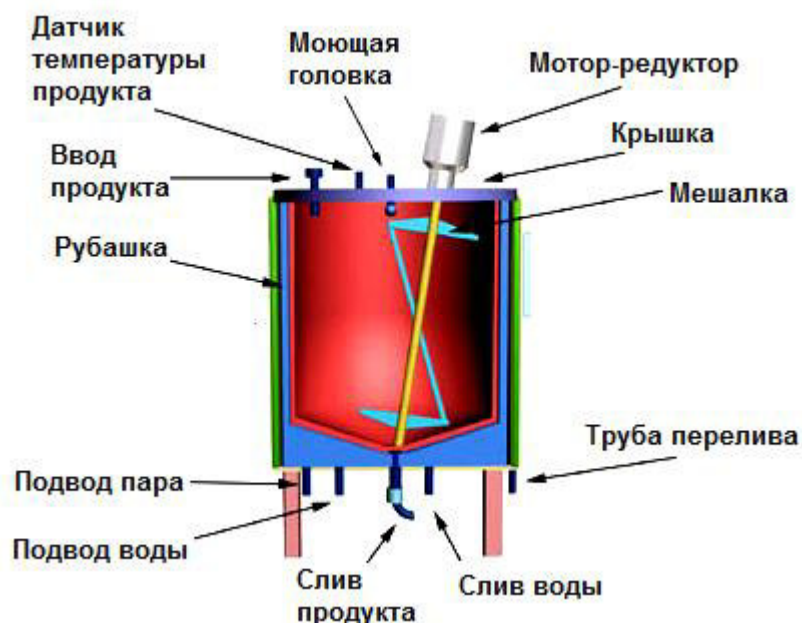


Рис. 22. Схемы устройств емкости с мешалками

Аппараты могут быть однослойными, двухслойными (с водяной или паровой рубашкой) и трехслойными (с дополнительной воздушной термоизоляцией или с дополнительной термоизоляцией минеральной ватой).

В качестве перемешивающих устройств используют мешалки быстроходные (фреза, сбоку) с мотор-редуктором; рамные (якорные, по центру) с мотор-редуктором; мешалки (по центру) с фторопластовыми скребками с мотор-редуктором и быстроходные мешалки с мотор-редуктором (рис. 22).

***Емкости одностенные для производства фармацевтических препаратов.*** Основным материалом – пищевая нержавеющая сталь марок AISI304. Одностенные емкости нашли широкое применение на многих производствах, где не требуется осуществлять тепловое воздействие на продукт. Изготавливают емкости и резервуары вертикальные и горизонтальные, на регулируемых по высоте ножках, лапах или опорах, с наклонным, конусным или сферическим днищем. Дополнительно емкости оборудуются перемешивающим устройством, состоящим из двигателя, редуктора и мешалки. Для автоматизации и контроля режимов работы емкости укомплектовываются КИП и А. Мешалки изготавливаются различного типа на выбор: рамные, шнековые, пропеллерные и другие.

***Емкости с рубашкой для производства фармацевтических препаратов.*** Емкости серийно изготавливаются в трех конструктивных исполнениях в комплекте с загрузочно-выгрузочными и смотровыми люками, патрубками входа и выхода продукта, воздушниками, предохранительными клапанами, стандартными местами под КИП и А, указателями уровня и моющими головками. Конструктивно емкости изготавливаются с коническими, сферическими или плоскими днищами, имеющими раскатанную отбортовку. В основе конструкции – одностенные емкости, дополнительно оборудованные рубашкой для проточной циркуляции теплоносителя. Конструкция типа "сэндвич" обеспечивает минимальный вес, максимальную несущую способность и качественный внешний вид изделия. Применение винтовых

лабиринтов в рубашке гарантирует эффективный теплообмен между теплоносителем и веществом, находящимся в рабочем объеме емкости.

***Емкости с теплоизоляцией для производства фармацевтических препаратов.*** Емкость типа "термос" состоит из внутренней колбы, изготовленной из нержавеющей стали, слоя термоизоляционного материала - синтетических ват и наружной облицовки, изготовленной из матовой или зеркальной нержавеющей стали для обеспечения гигиеничности, долговечности и отличного внешнего вида. Аппараты оборудованы герметичным технологическим люком, системой перемешивания продукта эжекторного типа, моющими головками, штуцерами подачи и слива продукта, приборами КИП и А.

***Емкости с тэнами для производства фармацевтических препаратов.*** В основе конструкции – емкость, оборудованная рубашкой под теплоноситель, нагреваемый тэнами, и термоизоляцией. Конструкция типа «сэндвич» обеспечивает минимальный вес, максимальную несущую способность и качественный внешний вид изделия. Использование в качестве термоизолятора синтетических ват гарантирует хорошие термоизолирующие свойства и долговечность емкостей данного типа. Емкости серийно изготавливаются в трех конструктивных исполнениях в комплекте с загрузочно-выгрузочными и смотровыми люками, патрубками входа и выхода продукта, воздушниками, предохранительными клапанами, стандартными местами под КИП и А, указателями уровня и моющими головками. Отсутствие избыточного давления в рубашке гарантируется установкой предохранительных клапанов. Мощность тэнов определяется с учетом термодинамических параметров технологического процесса. Конструктивно емкости изготавливаются с коническими, сферическими или плоскими днищами, имеющими раскатанную отбортовку.

Многочисленными российскими и зарубежными фирмами выпускается серия фармацевтических реакторов. Она разработана специально для фармацевтической промышленности, а значит, их конструкция гарантирует максимальную чистоту и обеспечивает оптимальный поток тепла и вещества,



чтобы удовлетворить самым жестким требованиям стандарта GMP. Рассмотрим некоторые из них.

Фирма ЮВС производит различные трехстенные реакторы из нержавеющей стали. Внутренняя поверхность реактора, соприкасающаяся с реакционной массой, изготавливается из нержавеющей стали. Между внутренней и средней стенкой создана паровая камера. Пространство между средней и наружной стенками заполнено пористым термоизолирующим материалом, предохраняющим обслуживающий персонал от ожогов. Реакторы изготавливаются объемом от 50 до 10000 литров. В его конструкции предусмотрены штуцеры для циркуляции теплоносителя и хладагента. Для более равномерного нагрева и охлаждения продукта в резервуаре имеется мешалка. Вращение мешалки осуществляется от привода, который располагается над крышкой резервуара. Датчик температуры расположен в нижней части резервуара.

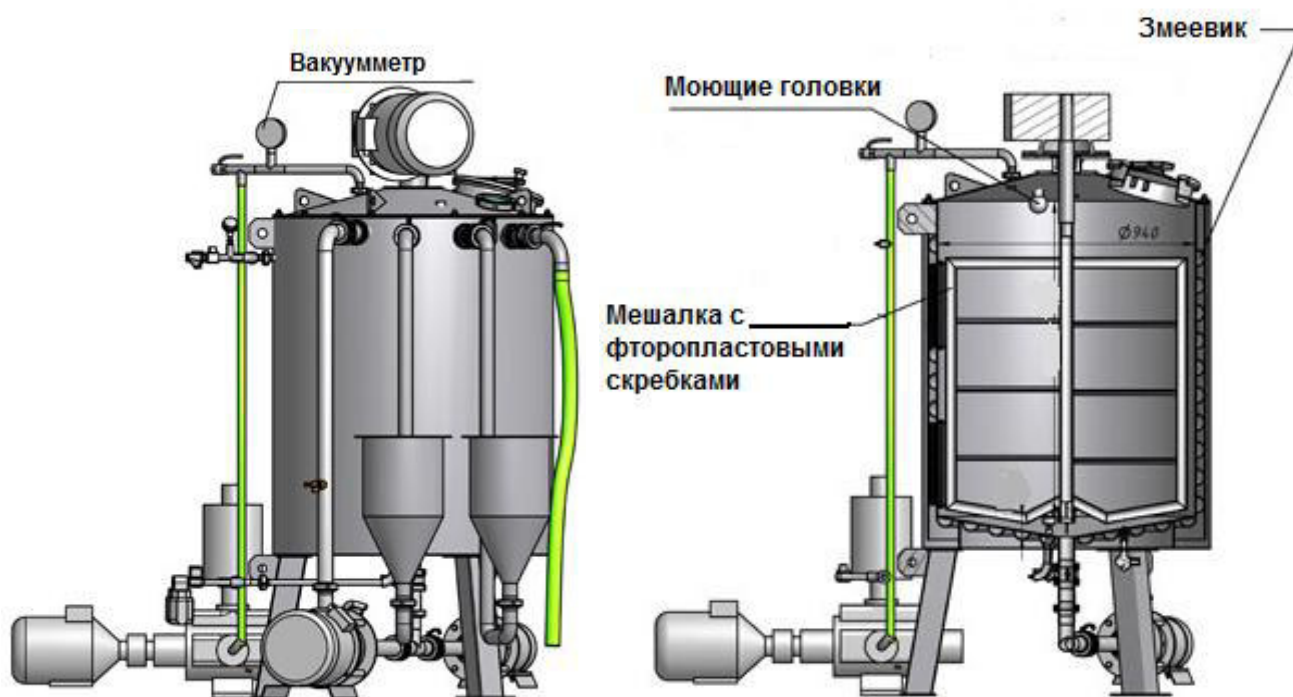
Кроме того, в химико-фармацевтической промышленности широко используется вакуумная технология. Её преимущества заключаются в следующем:

- снижение температурных режимов и как следствие, сохранение многих свойств продукта в т. ч. содержание витаминов;
- удобная загрузка с помощью вакуума;
- сокращение времени варки в 3-4 раза по сравнению с другим варочным оборудованием;
- увеличение в 2 раза срока хранения готового продукта вследствие дегазации (удаление воздуха из смеси), что очень важно для большинства продуктов;
- короткий рабочий цикл;
- гомогенный стабильный продукт на выходе;
- отсутствие в продукте воздушных вкраплений;
- минимальные рабочие площади;
- простота обслуживания;

- быстрая эффективная очистка.

**Вакуумные реакторы** из нержавеющей стали идеально подходят для фармацевтической промышленности, так как их конструкционные особенности гарантируют максимальную чистоту поверхности и обеспечивают необходимый поток тепла и вещества, что позволяет удовлетворять жёсткие требования стандарта GMP. Вакуумные реакторы из нержавеющей стали используют для работы в самом широком спектре температур (от -80 до +350 °С).

Обычно их используют для гидролиза, нейтрализации, кристаллизации, испарения и других процессов, поэтому немаловажным является тот факт, что почти все технологические соединения и резьбовые адаптеры могут быть легко разобраны и заменены. На рис. 23 показан вариант схемы устройства вакуумных реакторов.



**Рис. 23.** Вариант схемы устройства вакуумного фармацевтического реактора

Вакуумные реакторы часто применяют для синтеза соединений в сильноагрессивных средах, способных не только повредить, но и даже

разрушить внутреннюю поверхность агрегатов, которые не имеют достаточной защиты от них. Особое внимание уделяется конструкционному материалу и защитным покрытиям. Уникальные свойства нержавеющей стали позволяют избежать данных проблем. При изготовлении емкостей и резервуаров, как указывалось выше, используются нержавеющие марки сталей. Дополнительная обработка бака химического реактора (например, нанесение эмалированного покрытия) позволяет также работать и в области агрессивных сред.

Большой выбор дополнительных принадлежностей позволяет использовать реакционный сосуд для любых технологических процессов.

***Вакуумный реактор с соосными мешалками*** представляет собой герметичный сосуд с теплообменной рубашкой, оснащенный двумя соосными мешалками - рамной (с плавающими скребками) и лопастной (рис. 24, 25). Реактор оснащен смотровым люком с подсветкой, воронкой для добавки компонентов, пультом управления.



**Рис. 24.** Вид соосной мешалки в реакторе

Жидкие и сухие компоненты с помощью вакуума загружаются в вакуумный реактор, далее согласно прописи технологического процесса выполняются необходимые операции (перемешивание, нагрев, охлаждение, гомогенизирование). Готовый продукт направляется на фасовку.

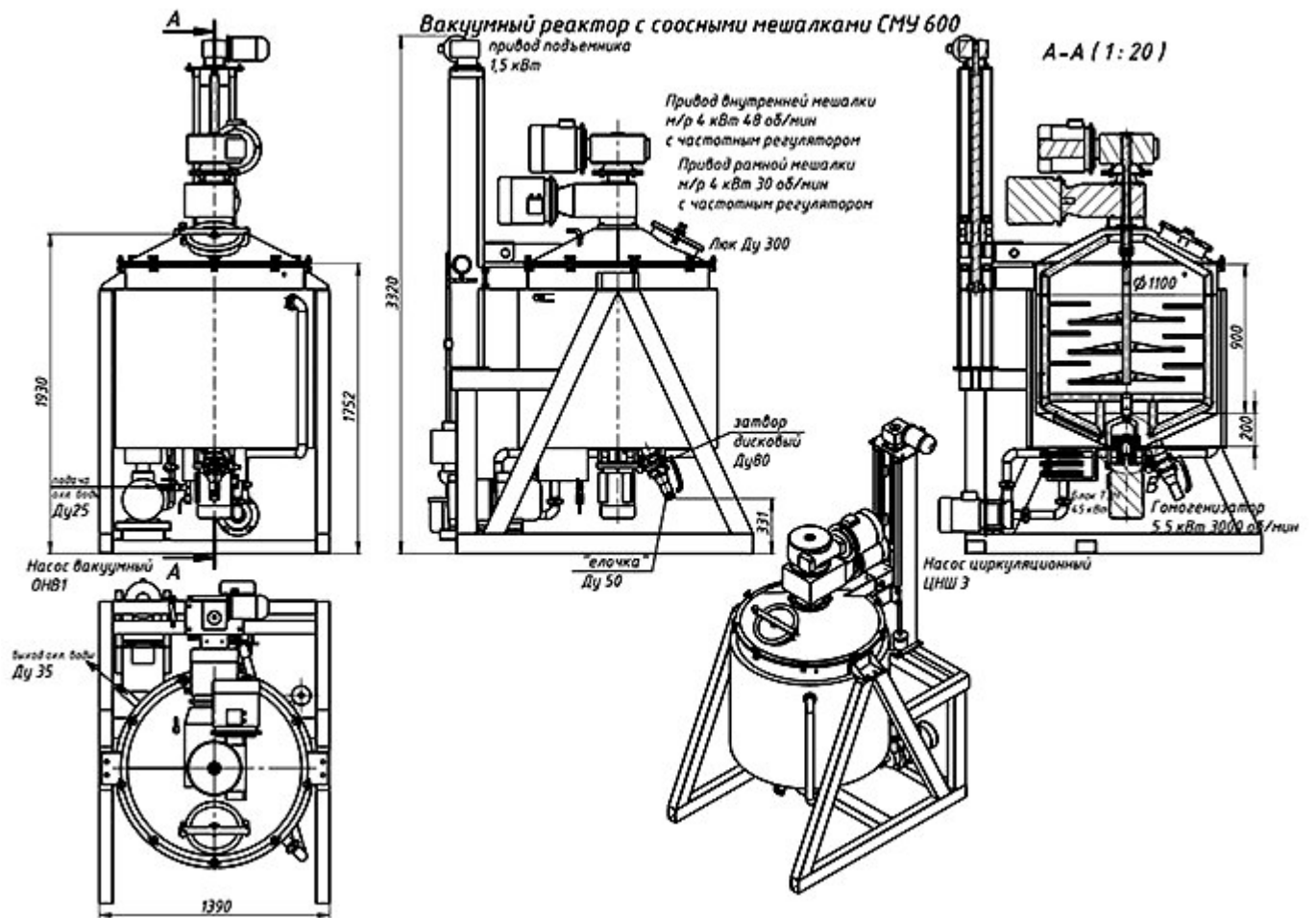


Рис. 25. Чертеж вакуумного реактора с соосными мешалками

Продуманная геометрия рабочей емкости и конструкция скребков обеспечивают отсутствие так называемых “мертвых зон”.

Преимущества вакуумного реактора с соосными мешалками заключаются в следующем:

- короткий рабочий цикл обработки продукта;
- гомогенный стабильный продукт на выходе;
- отсутствие в продукте воздушных вкраплений;
- сохранение цвета и вкусовых качеств;
- увеличенный срок хранения готового продукта;
- компактность установки и простота обслуживания.

### 3. ЭКСТРАКЦИЯ

#### 3.1. Экстракты. Оборудование для их производства

Экстракционный процесс лежит в основе технологии многих препаратов, получаемых из сырья животного происхождения (препараты гормонов, ферментов и др.). Путем экстрагирования производят основную группу галеновых препаратов. Экстракция относится к массообменным процессам и протекает за счет диффузии из зоны с высокой концентрацией. В качестве сырья для извлечения, как правило, используют клетки живого и растительного материала, содержащие биологически активные вещества (БАВ). При этом происходит диффузия БАВ из внутренних структур частиц материала в экстрагент и заканчивается при достижении равновесной концентрации.

Экстракция, экстрагирование (*extractio* – извлечение) – процесс разделения смеси жидких или твердых веществ с помощью избирательных растворителей (экстрагентов), который проводят в экстракторах (экстракционных аппаратах). В качестве экстрагента могут быть использованы: вода, различные растворы или органические растворители. Уровень кислотности экстрагируемого раствора может регулироваться путем нейтрализации сильными кислотами или основаниями. В качестве осаждающих реагентов используются соединения металлов; дезинфекторов – соединения фенола.

Смесь экстрагента с извлеченным компонентом называют экстрактом; смесь, оставшуюся после экстракции – рафинатом или шротом. Схематично процесс экстракции может быть изображен так, как показано на рис. 26.

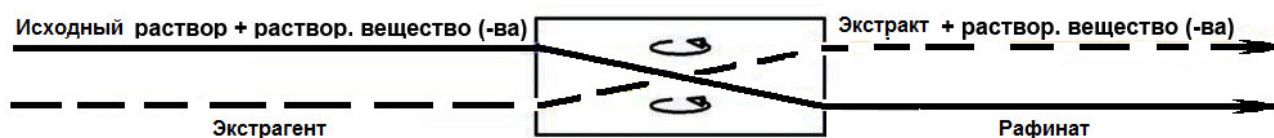


Рис. 26. Схема экстракции

Применение экстракторов позволяет в несколько раз сократить время экстракции, увеличить выход продукта с одновременным увеличением выхода активных веществ.

Процесс экстракции может происходить при взаимодействии жидкой и твердой фаз или только жидких фаз.

### **3.2. Экстракторы для твердых тел**

В этих аппаратах экстракцию осуществляют по периодическому или непрерывному способам. При периодической работе цикл состоит из загрузки, экстрагирования, выгрузки и подготовки к следующему циклу.

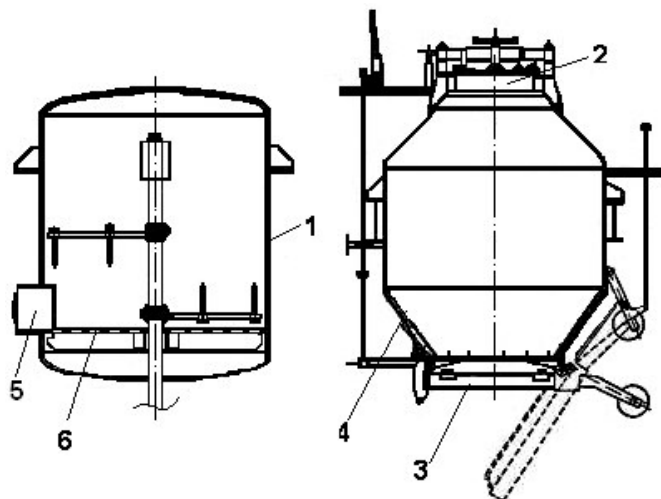
Аппараты для экстрагирования в плотном слое обычно располагаются вертикально и имеют комбинированную форму: в основной части цилиндрическую, с одного или обоих концов - форму усеченного конуса (рис. 27).

На решетку 6 сверху через загрузочный люк 2 загружается слой твердого материала, через который сверху вниз протекает экстрагент; для выгрузки твердого остатка служит откидное днище 3. Циркуляция раствора-экстрагента осуществляется с помощью насоса.

Забор раствора из аппарата осуществляется при помощи специального заборного устройства щелевого типа, расположенного в верхней части аппарата, а подача - с помощью специального распылителя.

Последовательное соединение от 4 до 16 таких аппаратов в батарею позволяет перейти к полунепрерывной противоточной схеме. Благодаря замкнутой системе коммуникаций, удается периодически выключать из циркуляционной системы один из аппаратов, освобождать его от полностью истощенного материала и заполнять свежим. Далее этот аппарат снова включают в систему циркуляции и подают в него наиболее обогащенный экстрагент, прошедший через все остальные аппараты; затем отключают следующий аппарат, в который до этого поступал чистый экстрагент, и т.д. С

увеличением числа аппаратов процесс приближается к непрерывному. Для непрерывнодействующих аппаратов не требуется затрачивать время на загрузку и выгрузку продуктов, поэтому цикл их работы сокращается, а производительность возрастает.



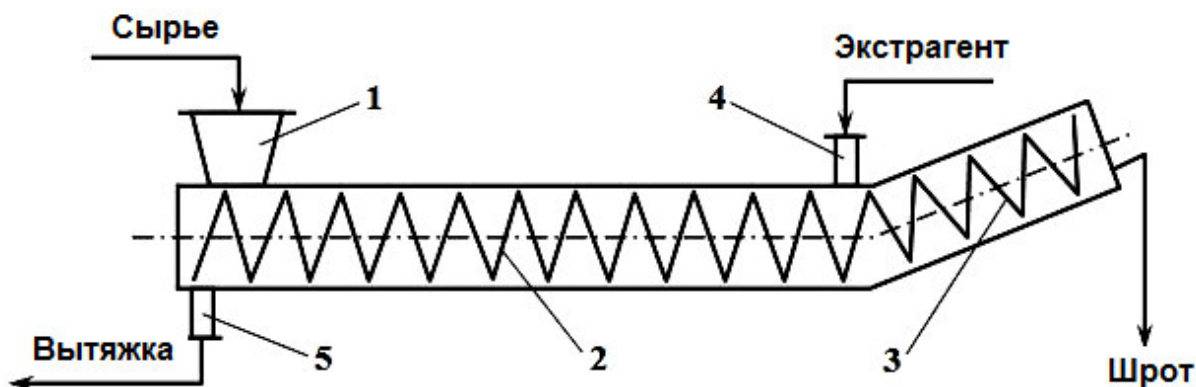
**Рис. 27.** Экстракционный аппарат: 1 - корпус; 2 - загрузочный люк; 3-откидное днище; 4-коническое сито с сеткой; 5 - нижний люк; 6 - ложное днище

Такие экстракторы различают по способу перемещения в них твердых веществ. Для ускорения экстрагирования растворитель нагревают в теплообменниках. Загрузку и выгрузку твердого материала выполняют поочередно для каждого аппарата.

Растительный материал при помощи транспортных устройств: шнеков, ковшей, дисков, лент, скребков или пружинно-лопастных механизмов перемещается навстречу движущемуся экстрагенту. Сырье, непрерывно поступающее в экстракционный аппарат, движется противотоком к экстрагенту. При этом свежее сырье, контактируя с выходящим, насыщенным экстрактивными веществами экстрагентом, становится более насыщенным. Истощенное сырье экстрагируется свежим экстрагентом, который полнее извлекает оставшиеся экстрактивные вещества.

С точки зрения теории экстрагирования этот способ наиболее эффективен, т.к. в каждый момент процесса и в любом поперечном сечении по длине (или высоте) аппарата имеет место разность концентраций БАВ в сырье

и экстрагенте, что позволяет с наибольшим выходом и наименьшими затратами проводить процесс. Кроме того, непрерывные процессы поддаются автоматизации, что позволяет исключить трудоемкие работы по загрузке и выгрузке сырья из аппаратов.



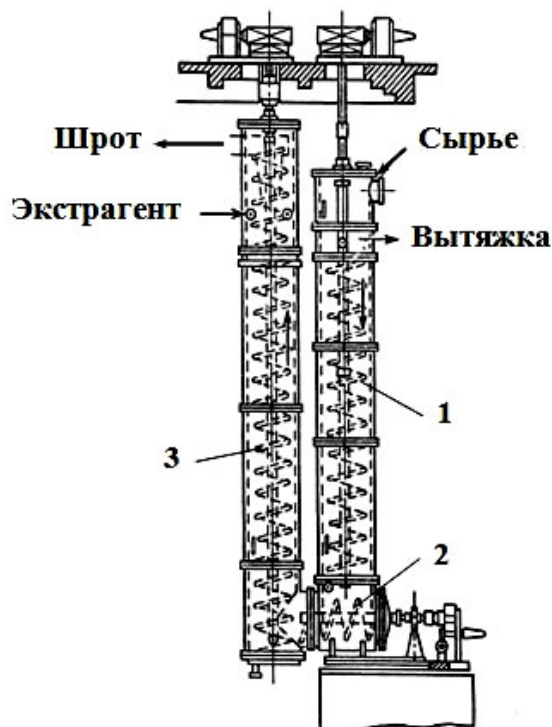
**Рис. 28.** Схема шнекового горизонтального экстрактора: 1-загрузочный бункер; 2 – шнек; 3 – наклонный шнек; 4 –патрубок для подачи экстрагента; 5- патрубок для вывода вытяжки

Шнековый горизонтальный экстрактор (рис. 28) имеет загрузочный бункер 1, в который подается измельченный растительный материал. Далее материал движется с помощью шнека 2, выполненного из листового перфорированного кислотостойкого материала, к противоположному концу корпуса, где с помощью наклонного шнека 3 освобождается от экстрагента и выгружается. Навстречу сырью через патрубок 4 подается экстрагент, который движется через отверстия перфорации и зазоры корпуса шнека к патрубку 5. Степень истощения сырья регулируется скоростью подачи экстрагента и сырья, длиной корпуса экстрактора.

Шнековый вертикальный экстрактор (рис. 29) состоит из трех основных частей: загрузочной колонны 1, поперечного соединяющего шнека 2 и экстракционной колонны 3. Загрузочная колонна, в которой также протекает процесс экстрагирования, представляет собой вертикальный цилиндр с вращающимся внутри него шнековым валом. Перья шнека имеют отверстия. Горизонтальный вал служит для передачи твердого материала (сырья) в экстракционную колонну, которая имеет вид вертикального цилиндра, внутри



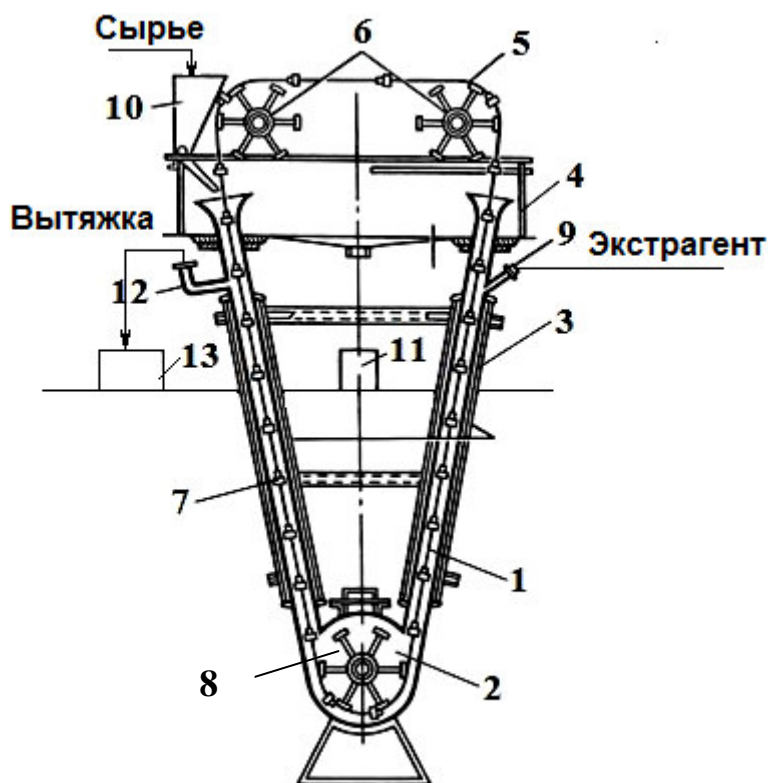
которого вращается шнековый вал. Экстрагируемое сырье постоянно загружается через люк и движением шнека регулируется его подача вниз.



**Рис. 29.** Шнековый вертикальный экстрактор: 1 – загрузочная колонна; 2 – поперечный соединяющий шнек; 3- экстракционная колонна

Горизонтальным шнеком материал подается в экстракционную колонну, в которой материал поднимается вверх шнековым валом. В верхней части шрот отжимается от излишков растворителя и, лишенный экстрактивных веществ, выталкивается из экстрактора. Экстрагент непрерывно подается в верхнюю часть экстракционной колонны и движется противотоком, навстречу материалу. Экстракт, насыщенный активными компонентами, непрерывно вытекает из верхней части загрузочной колонны.

Дисковый экстрактор (рис. 30) состоит из двух труб 1, расположенных под углом и соединенных внизу камерой 2. Трубы снабжены паровыми рубашками 3. Верхние концы труб входят в корыто 4 с установленными в нем двумя вращающимися звездочками 6, через которые проходит трос 5. На трос насажены дырчатые (перфорированные) диски 7.

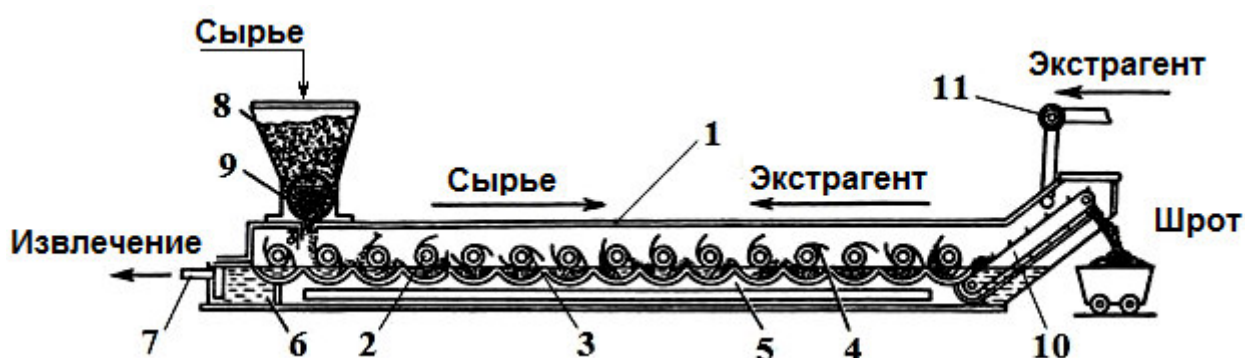


**Рис. 30.** Схема дискового экстрактора: 1 – труба; 2- соединительная камера; 3 – паровая рубашка; 4 – корыто; 5 – трос; 6 – вращающиеся звездочки; 7 – перфорированные диски; 8 – нижняя звездочка; 9 – патрубок для экстрагента; 10 – бункер сырья; 11- сборник; 12- патрубок для извлечения вытяжки; 13 – сборник вытяжки

Трос с дисками проходит через наклонные трубы и нижнюю камеру 2 со звездочкой 8. Звёздочки приводятся в движение электродвигателем. Перед началом работы экстрактор через патрубок 9 заполняется экстрагентом, трос с дисками приводится в движение и одновременно из бункера 10 на диски движущегося троса подается сырье. Сырье опускается от места загрузки вниз, проходит через нижнюю камеру, поднимается по второй трубе вверх, выгружается в корыто 4 и далее в сборник 11. Одновременно через патрубок 9 с определенной скоростью подают экстрагент. Насыщенное извлечение вытекает из экстрактора через патрубок 12, снабженный фильтрующей сеткой, и собирается в сборнике 13.

Пружинно-лопастной экстрактор (рис. 31) состоит из корпуса 1, разделенного на секции. В каждой секции имеется вал 2 с барабаном 3, на котором закреплены два ряда пружинных лопастей 4. Каждый вал приводится в движение. В днище аппарата находится камера подогрева 5. Извлечения

собираются в камере 6 и выводятся через штуцер 7. Измельченный, подготовленный материал из бункера 8 с помощью питателя 9 поступает в первую секцию экстрактора, где находится экстрагент. Здесь сырье при помощи пружинных лопастей погружается в экстрагент и передается дальше, прижимаясь к стенке секции, где происходит частичное отделение экстрагента. При выходе лопастей из секции они выпрямляются и перебрасывают влажное сырье в соседнюю секцию. Так сырье переходит во 2-ю, 3-ю и все последующие секции до транспортера 10.



**Рис. 31.** Схема пружинно-лопастного экстрактора: 1 – корпус; 2 – вал; 3 – барабан; 4 – пружинные лопасти; 5 – камера подогрева; 6 – камера сбора; 7 – штуцер; 8 – бункер; 9 – питатель; 10 – транспортер; 11 – патрубок для экстрагента

Экстрагент из патрубка 11 поступает на истощенный материал, движущийся по транспортеру, после чего поступает в последнюю секцию, движется противотоком сырью и собирается в камере 6. Испытания экстрактора на различном растительном сырье (корень солодки, валерианы, горицвет, полынь) показали, что истощение сырья в нем заканчивается за 75-120 мин и может быть проведено в широком диапазоне температур.

К достоинствам экстрактора следует отнести то, что на сырье осуществляется механическое воздействие, существенно увеличивающее выход экстрактивных веществ. К недостаткам – многочисленные вращающиеся валы аппарата, создающие неудобство в обслуживании и повышающие расход электроэнергии.

### 3.3. Экстракторы для жидкостей

Экстракция жидкость – жидкость, также известная под названием *растворительная экстракция* – это процесс, который позволяет сепарировать<sup>1</sup> два или больше компонента при их разной растворимости в двух несмешиваемых жидких фазах. Наибольшее распространение получили центробежные экстракторы.

*Экстракторы центробежные (жидкофазные) серии ВХР.* Экстракторы серии ВХР применяют для жидкофазной экстракции в фармацевтической и пищевой промышленности для очистки компонентов (антибиотиков, лимонной кислоты и т.п.).

Экстракторы широко используются и для сепарации, поэтому носят название «экстракторы-сепараторы». В процессе работы любого сепаратора не происходит изменения химического состава разделяемых веществ. Из исходной смеси после промышленных сепараций не могут получиться абсолютно чистые фракции разделяемых компонентов, только продукты с преобладающим их содержанием.

Центробежные экстракторы могут быть выполнены из нержавеющей стали, специальных сплавов (хастеллой) или иных конструкционных материалов. Для работы с агрессивными средами все поверхности, контактирующие с продуктом, выполняются из PVDF (фторсодержащего полимера).

В промышленности используют разнообразные способы сепарации, основанные на разнице в качественных характеристиках компонентов в смеси: в размерах твёрдых частиц, их массах, форме, плотности, коэффициентах трения, прочности, упругости, смачиваемой поверхности, магнитной восприимчивости, электропроводности, радиоактивности и других.

---

<sup>1</sup> **Сепарация** (лат. *separatio* — отделение) - различные процессы разделения смешанных объёмов разнородных частиц смесей жидкостей разной плотности, эмульсий, твёрдых материалов, взвесей твёрдых частиц или капелек в газе.

Принцип действия экстракторов-сепараторов ВХР основан на центробежных силах, поэтому разделяемые жидкости должны иметь разную плотность. Потoki смешиваются в камере смешения с помощью вращающегося диска (рис. 32).

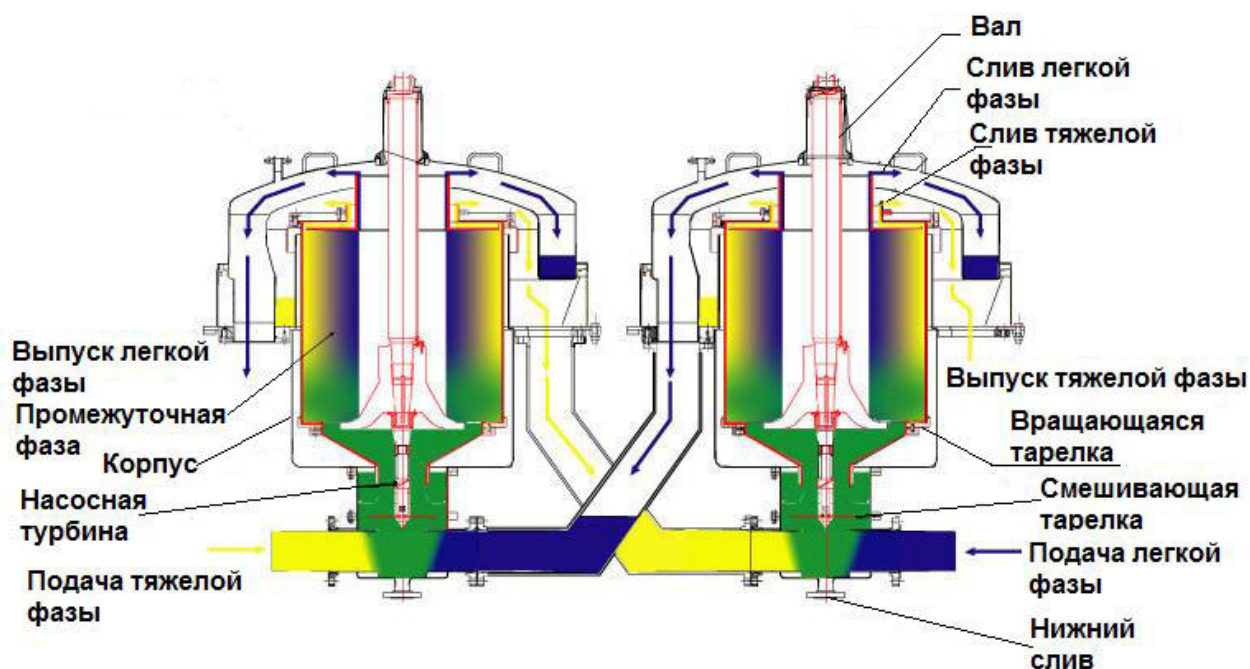


Рис. 32. Принципиальная схема работы двухступенчатых противоточных центробежных экстракторов ВХР

Тип диска подбирается в зависимости от поверхностного натяжения жидкостей. Полученная эмульсия поступает в зону разделения (на вращающийся ротор); чем тяжелее фаза, тем дальше она будет от ротора (у внешних стенок). Пропускная способность экстракторов, у которых смешение фаз осуществляется с помощью напорных дисков, зависит от минимального размера капель, образующихся при перемешивании жидкостей. Легкая и тяжелая фазы выводятся двумя разными потоками и могут использоваться как конечные продукты или поступать на следующую стадию экстракции. На выходе из экстрактора можно подсоединить шланг для отбора проб, что позволит контролировать качество получаемого продукта.

Эффективность работы каждого экстрактора фактически совпадает с теоретическим выходом. Высокая степень экстрагирования достигается за счет

тщательного смешения фаз, быстрого достижения равновесия и высоких центробежных сил при разделении.

Экстракторы могут работать как в периодическом процессе (циклами), так и непрерывно.

Принцип работы центробежных экстракторов ВХР состоит в следующем (рис. 33): исходный раствор, содержащий два или более вещества с разной плотностью (на рисунке указаны зеленым цветом), и несмешиваемый растворитель подаются в камеру смешивания, которая находится внизу корпуса.

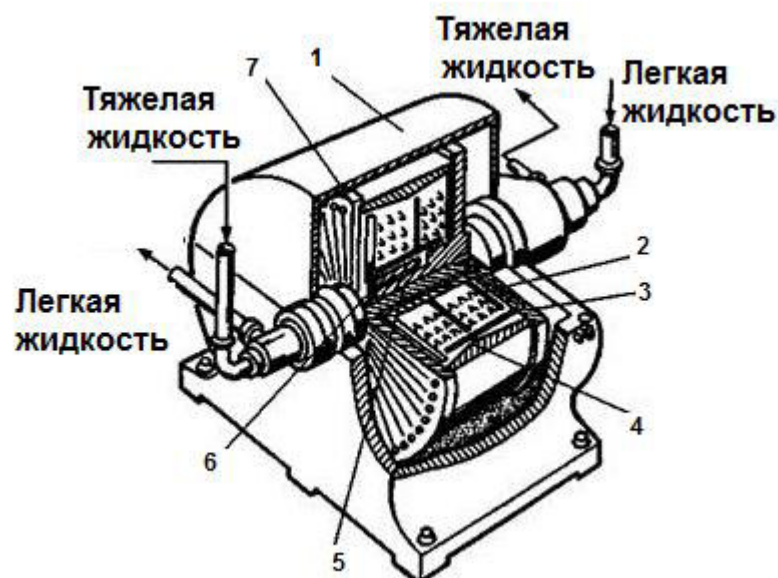
Смесь всасывается в ротор с помощью турбины. Эффективное смешение создает большую межфазовую область между двумя жидкостями, что, в свою очередь, обеспечивает максимальный массообмен между растворами.

Под действием центробежных сил и разности плотностей происходит разделение на легкую (синий поток) и тяжелую фазы (желтый поток). Фазы выводятся из экстрактора самотеком в следующий экстрактор или в приемник.

Экстракторы могут быть скоммуницированы с ректификационной колонной и дефлегматором. Процесс экстрагирования происходит в экстракционной камере аппарата, куда загружается сырье. Пары экстрагента из испарительной камеры, обогреваемой паровой рубашкой, поступают в ректификационную колонну, откуда летучие фракции направляются в дефлегматор и конденсируются.

В центробежных экстракторах «Подбильняк» (рис. 33) экстракция протекает при непрерывном контактировании и минимальном времени взаимодействия движущихся противотоком фаз. В корпусе машины, состоящем из двух кожухов: верхнего и нижнего, расположен вал с закрепленным на нем ротором. Вал с двух концов полый и выполнен по типу «труба в трубе», а в центральной части цельный, с каналами для отвода легкой жидкости. Вал вместе с ротором вращается с частотой около  $4500 \text{ мин}^{-1}$ .

Обрабатываемый раствор и экстрагент поступают в экстрактор с противоположных концов полого вала, как показано на рис. 33.



**Рис. 33.** Экстрактор «Подбильняк»: 1 - корпус экстрактора; 2 - V-образное кольцо; 3 - ротор; 4 - труба для подвода легкой жидкости; 5 - труба для отвода легкой жидкости; 6 - труба для подвода тяжелой жидкости; 7 - канал для выхода тяжелой жидкости

Легкая жидкость подводится со стороны привода, а тяжелая — с противоположного конца вала. Вал уплотняется с помощью двойных торцевых уплотнений. Уплотнительной жидкостью служит обрабатываемая в экстракторе жидкость. Внутри ротора находится пакет концентрических V-образных колец. В роторе предусмотрены каналы для прохода легкой и тяжелой жидкости. Тяжелая жидкость поступает в пакет ротора, в его центральную часть, в то время как легкая жидкость поступает в периферийную часть ротора. При вращении ротора вместе с пакетом колец тяжелая жидкость под действием центробежной силы устремляется к наружному периметру ротора, а легкая жидкость движется навстречу к валу ротора.

Таким образом, жидкости контактируют в противотоке. За счет многократного диспергирования жидкости на капли и коалесценции<sup>1</sup> капель достигается высокая эффективность экстракции.

---

<sup>1</sup> **Коалесценция** (от лат. *coalesco* - срастаюсь, соединяюсь) - слияние частиц (например, капель или пузырей) при их соприкосновении.

После разделения смеси жидкости выводятся по каналам в роторе в пустотелый вал: тяжелая жидкость выводится со стороны привода, а легкая – с противоположного конца вала, со стороны входа тяжелой жидкости. Внутри ротора имеет место инверсия фаз. Если в периферийной части ротора происходит взаимодействие дисперсной фазы легкой жидкости со сплошной фазой тяжелой жидкости, то в зоне, прилежащей к оси ротора, наоборот, дисперсная фаза тяжелой жидкости контактирует со сплошной фазой легкой жидкости.

На отводной трубе легкой жидкости предусмотрен обратный клапан для регулировки положения границы двух фаз в радиальном направлении. Изменяя обратным клапаном рабочее давление легкой жидкости, можно получить необходимое соотношение объемов легкой и тяжелой жидкости, удерживаемых в роторе экстрактора.

Эффективность экстракции может устанавливаться в зависимости от свойств обрабатываемых жидкостей путем изменения объема удерживаемой в роторе тяжелой и легкой жидкости.

С повышением частоты вращения ротора возрастают эффективность экстракции и производительность экстрактора, устраняется «захлебывание» и повышается эффективность разделения смеси.

Центробежные экстракторы характеризуются компактностью и высокой эффективностью. Их отличительной чертой является существенное ускорение процессов смешения и разделения фаз в поле центробежных сил. Время пребывания фаз в таких экстракторах в зависимости от конструкции составляет от нескольких секунд до нескольких десятков секунд. В центробежных экстракторах могут обрабатываться жидкости с малой разностью плотностей и при низком модуле экстрагента.

Существуют экстракторы периодического действия с мешалкой, которые представляют собой сосуд с герметичными люками, подъемной крышкой с механическим подъемником, внутренними решетками. Циркуляция раствора-экстрагента осуществляется с помощью мешалки специальной конструкции.



Для более эффективного извлечения компонентов несколько отдельных экстракторов могут быть соединены последовательно в батарею, при этом разделяемые фазы будут перетекать самостоятельно, без применения насосов.

Завод металлоконструкций и промышленного оборудования «ЮВС» (Россия, Калужская область) выпускает экстракторы-резервуары для пневмопульсационных экстракторов, предназначенных для проведения процессов экстрагирования, смешивания, бланширования, фильтрования. Это ёмкость закрытого типа, установленная на подрамнике и имеющая возможность вращения вокруг горизонтальной оси с помощью ручного привода.

### 3.4. Экстракторы с однократным и двухкратным прямоточным смешением

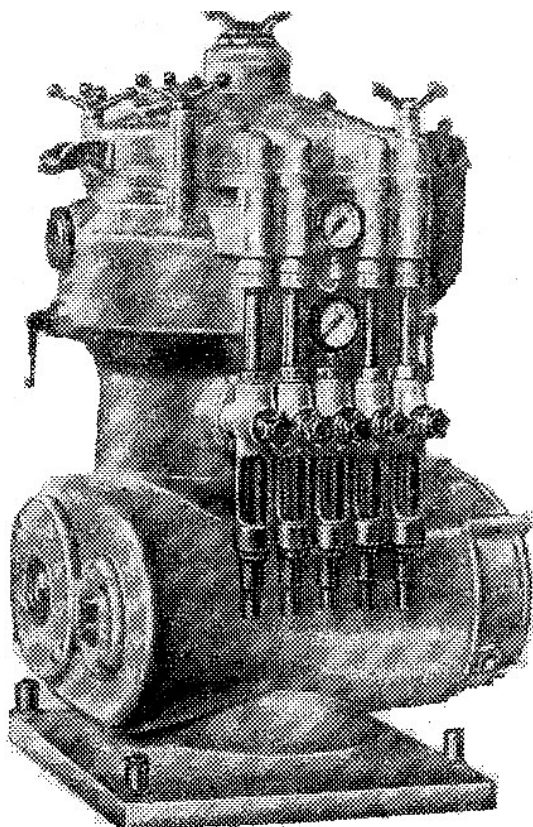


Рис. 34. Экстрактор-сепаратор «Россия»

В фармацевтической промышленности нашел широкое применение струйный экстрактор-сепаратор «Россия» с автоматической выгрузкой осадка, внешний вид которого приведен на рис. 34.

Экстрактор-сепаратор «Россия» предназначен для проведения жидкостной экстракции, причем процессы смешения жидкостей и их сепарирование объединены в одном барабане.

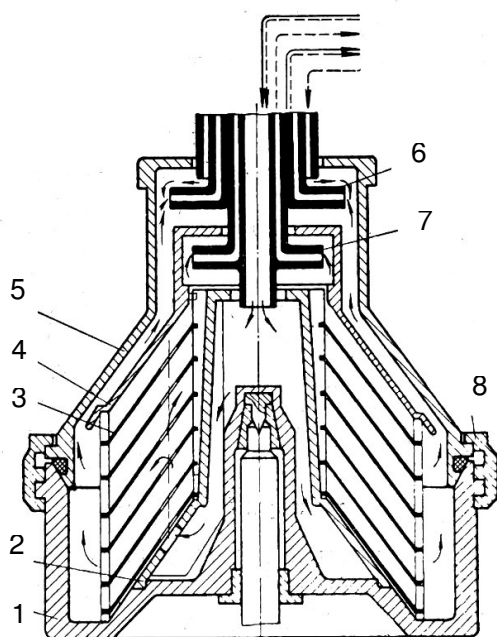
Один из вариантов барабана таких экстракторов представлен на рис. 35.

Он состоит из корпуса барабана, тарелкодержателя, пакета тарелок,

верхней разделительной тарелки, крышки барабана и гайки. В верхней

части барабана (между тарелкодержателем, разделительной тарелкой и крышкой) имеются две камеры. В нижней камере находится напорный диск для отбора легкой фазы, а в верхней – диск для отбора тяжелой фазы. Напорные диски закреплены неподвижно в кожухе станины. При работе экстрактора кинетическая энергия жидкости, находящейся в каждой камере, преобразуется в напорных дисках в статический напор, с помощью которого эти жидкости выводятся из барабана и из экстрактора.

Конструкция всего узла ввода и вывода фракций выполнена таким образом, что, с одной стороны, обеспечивается ввод эмульсии в барабан самотеком и вывод из барабана каждой фракции под напором, а с другой – ввод в камеру отбора тяжелой фазы сверху извне экстрактора и вывод тяжелой фазы с легкой жидкостью. В этой камере легкая жидкость вовлекается во вращение и образует над диском кольцевой слой.



**Рис. 35.** Барабан экстрактора:

- 1- корпус барабана;
- 2- тарелкодержатель;
- 3- тарелки;
- 4- верхняя разделительная тарелка;
- 5- крышка;
- 6-напорный диск тяжелой фракции (смеситель);
- 7- напорный диск легкой фракции;
- 8- гайка барабана.

Условные обозначения:

- - легкая жидкость;
- - эмульсия

При установившемся режиме работы экстрактора давление, развивающееся в слое вращающейся легкой жидкости над диском, уравнивается давлением слоя тяжелой жидкости под диском. При непрерывной подаче в барабан легкая жидкость в виде тонкой кольцевой

пленки захватывается тяжелой фракцией и транспортируется диском на тонкослойную сепарацию в другой аппарат.

Экстракторы с однократным прямоточным смешением, осуществляемым напорным диском тяжелой жидкости, имеют недостаток: помимо экстракторов, должен быть дополнительно установлен смеситель. Однако при использовании обоих напорных дисков в качестве смесителей надобность в дополнительном смесителе отпадает.

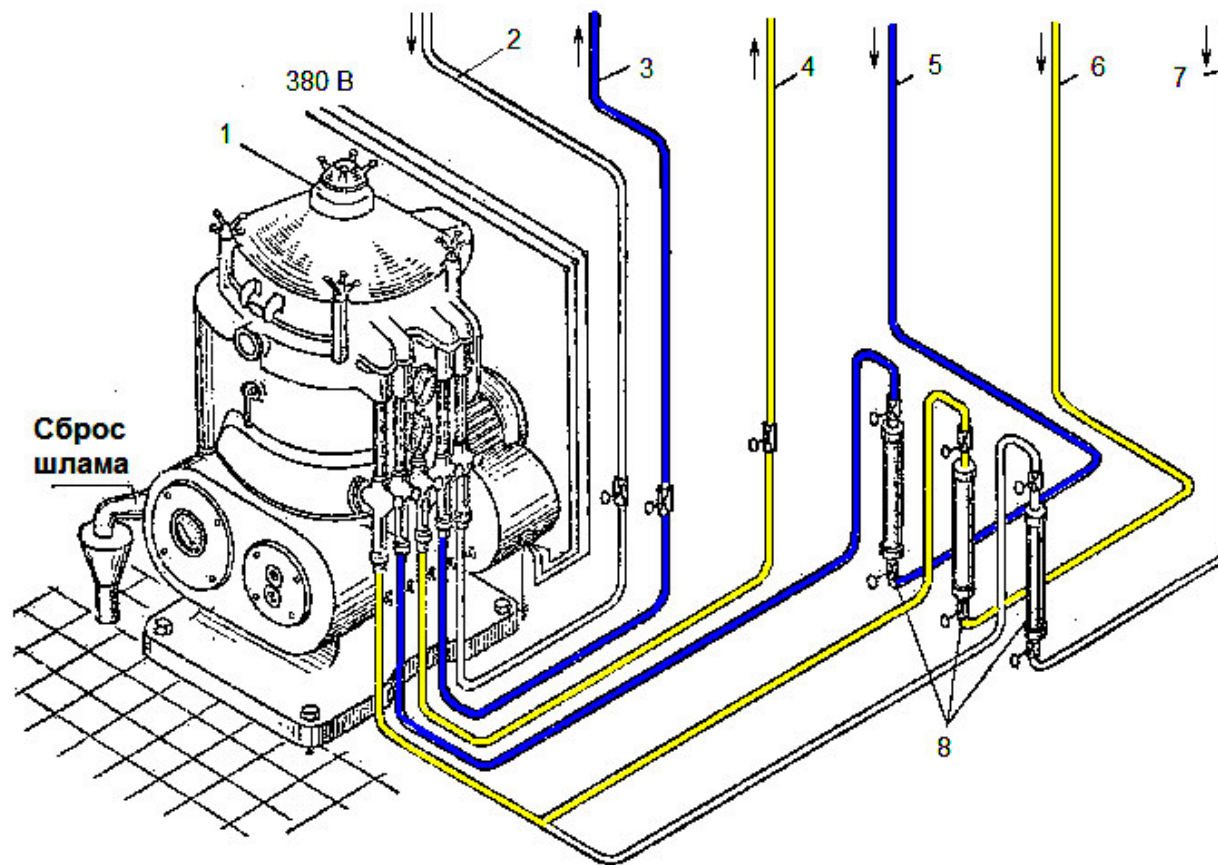
Принцип работы основан на противоточном струйном перемешивании жидкостей с различным удельным весом и разделении жидкости под действием центробежных сил.

Вывод жидкостей из барабана осуществляется напорными дисками. На выходе из напорных дисков жидкости имеют давление, достаточное для транспортирования в приемные емкости.

Барабан экстрактора позволяет осуществлять автоматическую выгрузку шлама на ходу машины. Перед началом технологического процесса экстракции и сепарации в барабан (в нижнюю полость корпуса) подается буферная жидкость (вода), под давлением которой плавающий поршень перемещается вверх (верхнее крайнее положение) и прижимается к уплотнительному кольцу, обеспечивая герметичность барабана.

Как только за время осуществления процесса экстракции и сепарации в шламовых емкостях камер барабана накопится осадок (шлам), ввод рабочих жидкостей в барабан перекрывается, открывается ввод буферной жидкости (воды) и заполняется верхняя полость корпуса над плавающим поршнем, при этом возникает гидростатическое давление. Когда давление окажется в этой полости больше, чем давление в нижней полости жидкости, поршень переместится вниз.

В это время происходит выгрузка осадка из обеих камер барабана. После этого ввод буферной жидкости перекрывается, а ее остаток из



**Рис. 36.** Схема установки экстрактора-сепаратора «Россия»: 1 - экстрактор; 2 - трубопровод буферной жидкости (вода); 3 - трубопровод вывода легкой фракции из экстрактора; 4 - трубопровод вывода тяжелой фракции из экстрактора; 5 - трубопровод ввода легкой жидкости в экстрактор; 6 - трубопровод ввода тяжелой жидкости в экстрактор; 7 - трубопровод жидкости для установления соответствующего рН раствора; 8 - ротаметры

верхней полости вытекает через специальные отверстия в поршне, что позволяет затем постоянно находящейся жидкости в нижней полости переместить поршень снова вверх и уплотнить барабан и камеры. Далее технологический процесс может быть продолжен.

Для управления работой экстрактора и осуществления в случае необходимости периодических циклов автоматической выгрузки может быть установлен цикловой автомат.

На рис. 36 представлена принципиальная схема монтажа экстрактора- сепаратора «Россия».

Жидкости из сборников самотеком поступают в экстрактор, где дважды перемешиваются и разделяются на фракции. За время прохождения жидкостей через смесительные полости происходит массопередача вещества из одной жидкой фазы в другую.

Вывод жидких фаз из экстрактора, а также осадка при разгрузке барабана производятся в приемные емкости.

Наиболее развитая поверхность контакта фаз может быть получена лишь при весьма тонком и однородном дроблении дисперсной фазы.

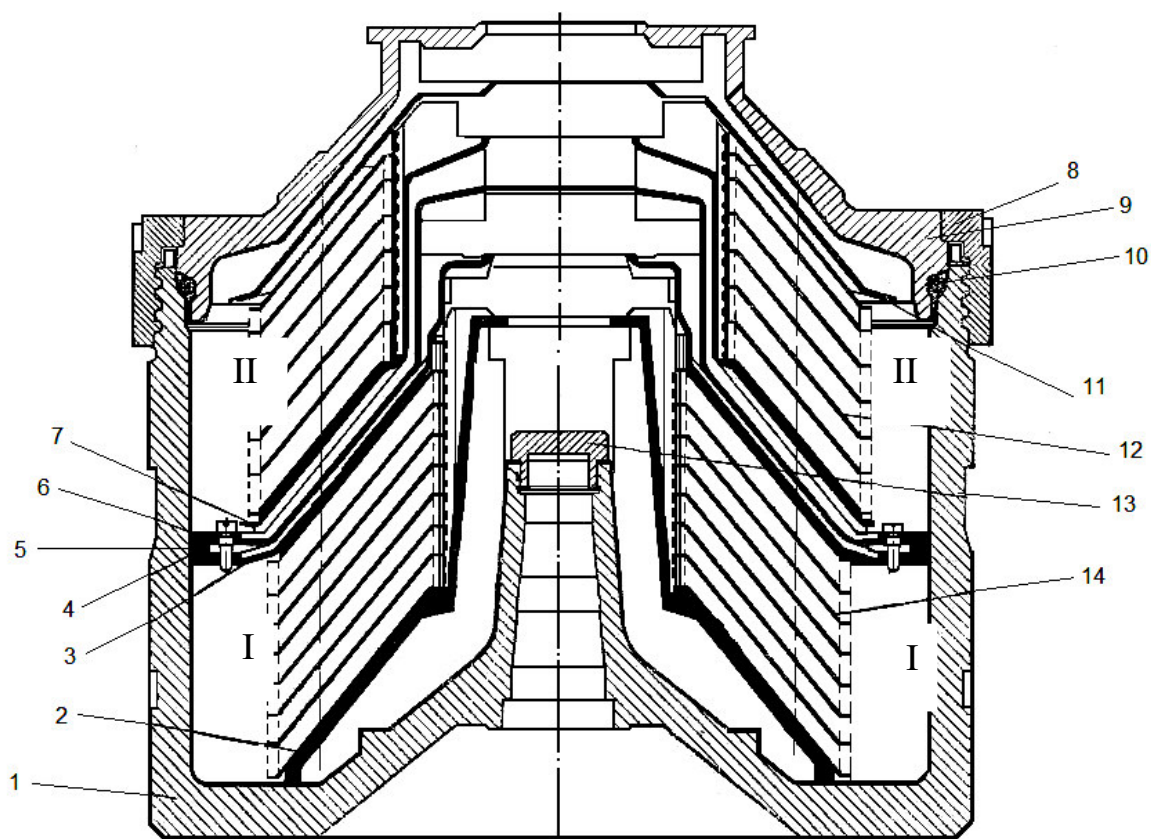
Как известно, тонкость дробления дисперсной фазы характеризуется средним диаметром капель, имеющих минимальный размер, а однородность процесса дробления определяется наиболее узким пределом изменения диаметра капелек.

Процесс дробления жидкости, осуществляемый в струйном центробежном экстракторе при выходе струи из сопла (отверстия), основан на общих закономерностях процесса распада струи на отдельные капли.

Конструкция экстрактора-сепаратора «Лувеста» (тип ЕН10007) с двукратным прямоточным смешением является более совершенной по техническому исполнению. Он состоит из механизма для привода барабана, расположенного в станине аппарата, кожуха с узлом ввода и вывода жидкостей и барабана.

Барабан и вертикальный вал приводятся во вращательное движение от электродвигателя через ременную передачу и шкивы.

Барабан экстрактора (рис. 37) имеет корпус, в котором расположены две камеры I и II, нижний тарелкодержатель 2, средняя разделительная тарелка 3, 6 с уплотнительным кольцом 4, верхний тарелкодержатель 7, два комплекта тарелок 12, 14, верхняя разделительная тарелка 11 и крышка барабана 9 с уплотнительным кольцом 10. В собранном виде барабан сжат запорной гайкой 13. Сверху барабан закрыт кожухом, на котором фиксируется узел ввода и вывода жидкостей. Ввод и отвод жидкостей от экстрактора осуществлен через закрытую герметического исполнения арматуру. Узел ввода и вывода имеет манометры и регулировочные краны.



**Рис. 37.** Барабан двухступенчатого экстрактора «Лувеста»: 1 - корпус; 2 - нижний тарелкодержатель; 3 и 6 - средние разделительные тарелки; 4 - резиновое кольцо; 5 - металлическое кольцо; 7 - верхний тарелкодержатель; 8 - гайка; 9 - крышка; 10 - резиновое кольцо; 11 - верхняя разделительная тарелка; 12 и 14 - тарелки; 13 - гайка крепления барабана на валу

Контроль числа оборотов производится с помощью вибрационного тахометра. Монтаж экстрактора осуществляется на специальной плите, которая заделывается в фундаменте.

Перед включением электродвигателя барабан экстрактора заполняют более тяжелой жидкостью. После того как вращение барабана получит рабочее число оборотов, в него непрерывным потоком подают легкую и тяжелую жидкости, доведя их до требуемого соотношения и производительности. В барабане этого экстрактора обе жидкости дважды прямоточно смешиваются и затем разделяются в межтарелочных пространствах, причем процесс ведется в противотоке.

Процесс перемешивания на **I** ступени экстракции осуществляется непосредственно торцовой поверхностью вращающейся гайки крепления барабана, на которую обе жидкости подаются из каналов узла ввода и вывода, причем тяжелая поступает извне, а легкая из **II** ступени.

Процесс перемешивания на **II** ступени экстракции осуществляется напорным диском тяжелой фракции, к которому тяжелая фракция поступает из сепарационного пространства **I** ступени, а легкая — извне экстрактора. Вывод фракций из барабана осуществлен с помощью напорных дисков: легкой — из **I** камеры, а тяжелой — из **II** камеры барабана.

При установившемся режиме работы экстрактора в обеих камерах образуются поверхности раздела фаз между легкой и тяжелой жидкостями. Регулирование положения этой поверхности осуществляется с помощью регулировочных кранов. Так как данный тип экстрактора изготавливается с тарельчатыми вставками, то поверхность раздела между жидкостями, находящимися в барабане, должна быть расположена по окружности, на которой просверлены отверстия в тарелках.

### 3.5. Экстракторы-сепараторы с трехкратным прямоточным смешением

Экстракторы-сепараторы «Лувеста» с трехкратным прямоточным смешением выпускаются трех типоразмеров: крупные ЕК10007 и EG10006, средние EG2006 и мелкие EG1006.

Конструкция экстрактора типа ЕК 10007 имеет механизм привода, аналогичный приводу экстрактора типа ЕН 10007. Такую же конструкцию привода имеют экстракторы меньших типоразмеров (см. Приложение, табл. 4).

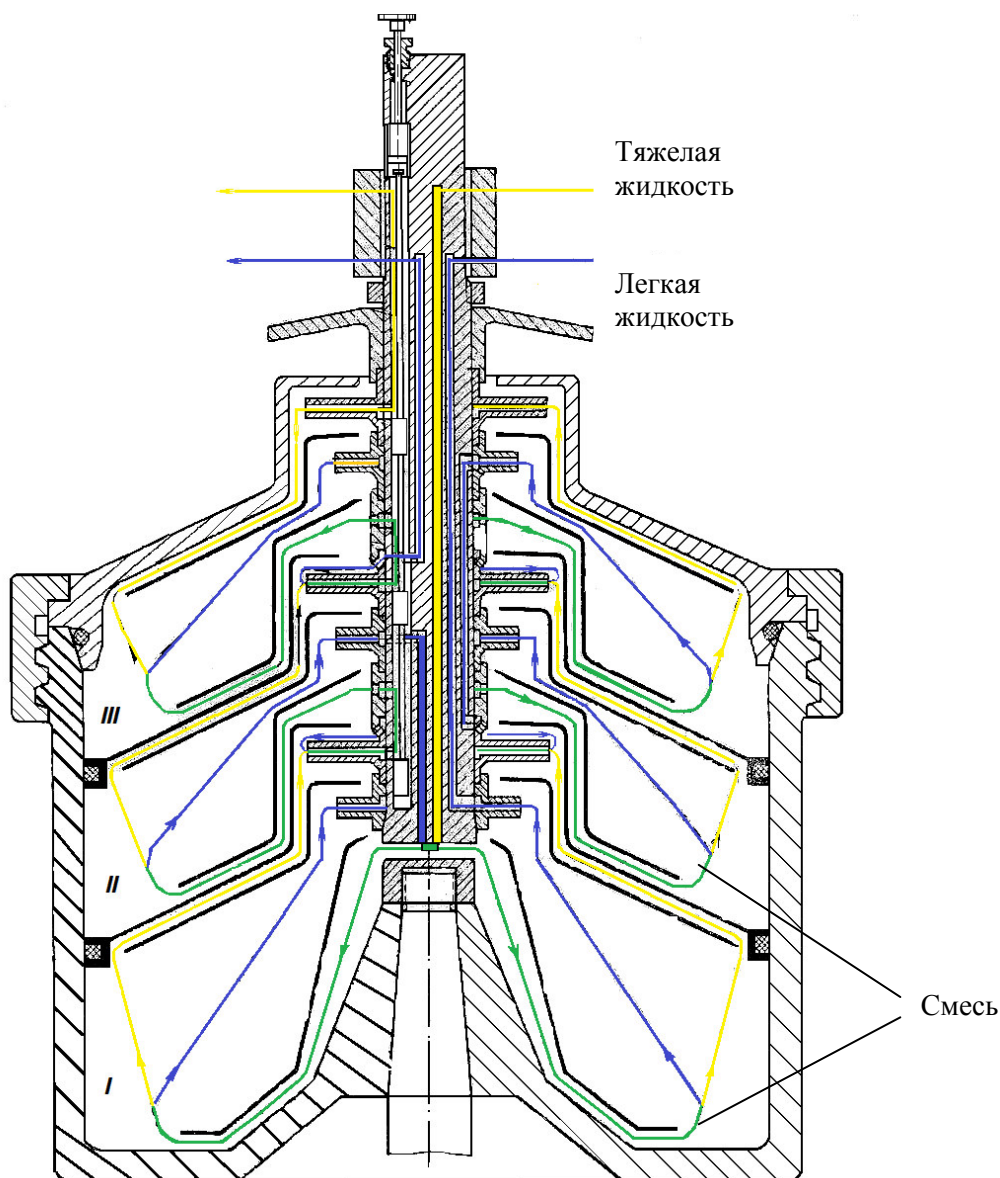


Рис. 38. Перемещение жидкостей в барабане



Конструкция барабана экстрактора с трехкратным прямоточным смешением имеет три камеры *I*, *II* и *III*, изолированные друг от друга разделительными тарелками и уплотнительными кольцами (рис. 38).

После заполнения барабана более тяжелой жидкостью включают электродвигатель, а когда барабан наберет рабочее число оборотов, доводят подачу легкой и тяжелой жидкостей до нужной производительности. Принцип работы экстрактора заключается в следующем. Обе исходные жидкости через узел ввода самотеком подаются в барабан, причем тяжелая – к смесителю *I* камеры, а легкая – к смесителю *III* камеры. Дальнейшее перемещение жидкостей в барабане условно показано на схеме (рис. 38), где тяжелая жидкость обозначена желтой линией, легкая – синей, а их смесь – зеленой линией.

В соответствии с этой схемой тяжелая жидкость по каналу непрерывным потоком вытекает на вращающуюся гайку корпуса барабана. В пространстве, образованном торцовой поверхностью узла ввода и поверхностью гайки, она тщательно перемешивается с растворителем (легкой жидкостью), который вводится в это пространство через второй канал и диск из второй камеры.

Благодаря хорошему перемешиванию экстрагируемое вещество переходит из одной жидкости в другую, причем эффективность экстракции практически соответствует равновесной ступени.

Далее смесь жидкостей через пространство с ребрами поступает в межтарелочные пространства *I* камеры для разделения на фракции. Затем, благодаря центробежным силам, отделенная в этом пространстве легкая фракция оттесняется к центру барабана и выводится из последнего диском, а тяжелая, содержащая часть экстрагируемого вещества, направляется с периферии барабана по каналам над следующей разделительной тарелкой к диску. Одновременно на этот же диск из *III* камеры через полость диска, канала и отверстия подается легкая фаза.

По мере ее накопления над диском и приобретения ею от ребер средней разделительной тарелки вращательного движения легкая жидкость, преодолевая гидродинамическое противодействие кольцевого столба тяжелой жидкости под диском, смешивается с последней и транспортируется диском по каналу к отверстиям и пространству с ребрами. Далее через это пространство жидкая смесь поступает в межтарелочные пространства *II* камеры для разделения на фазы.

Следует также отметить, что за этот промежуток времени (не более 1 с) практически снова наступает равновесие в фазах. Затем легкая жидкость из *II* камеры соответствующим диском транспортируется по каналу на первую ступень экстракции (как это было уже рассмотрено выше), а тяжелая по каналам над разделительной тарелкой поступает к следующему диску. К этому же диску сверху через канал и отверстия подается исходная легкая жидкость, которая, аналогично рассмотренному случаю, приводится во вращательное движение, захватывается диском вместе с тяжелой жидкостью и в виде смеси транспортируется по каналу. За этот промежуток времени снова наступает экстракционное равновесие в фазах. Далее смесь из пространства поступает в межтарелочные пространства третьей камеры *III*, где снова разделяется на фракции.

На входе и выходе жидкостей имеются смотровые фонари, манометры и регулировочные краны.

При установившейся работе экстрактора с трехкратным прямоточным смешением в каждой камере барабана образуется своя поверхность раздела фаз. Положение этой поверхности, как было уже отмечено выше, в значительной степени предопределяет остроту сепарации. Для правильной работы экстрактора необходимо, чтобы поверхность раздела фаз в каждой камере располагалась в соответствии с конструкцией тарелок. Последние для двух верхних камер имеют одни и те же габариты, а для нижней первой камеры размеры тарелок несколько меньшие.

В связи с этим нейтральный слой в этой камере должен быть расположен на другом более близком расстоянии от оси, чем это имеет место в верхних камерах. Но так как регулирование положения свободной поверхности тяжелой фракции в каждой камере осуществляется одновременно, а положение свободной поверхности легкой жидкости во *II* и *III* камерах совсем не регулируется, то установить одновременно оптимальное расположение нейтрального слоя для всех трех камер не представляется возможным. Следовательно, если равновесие жидкостей в барабане, соответствующее наилучшим условиям сепарации, установлено для верхних камер, то острота сепарации в нижней камере хуже, так как введенная на сепарацию смесь не распределяется равномерно по всем межтарелочным пространствам.

### **3.6. Экстракторы с многократным прямоточным смешением**

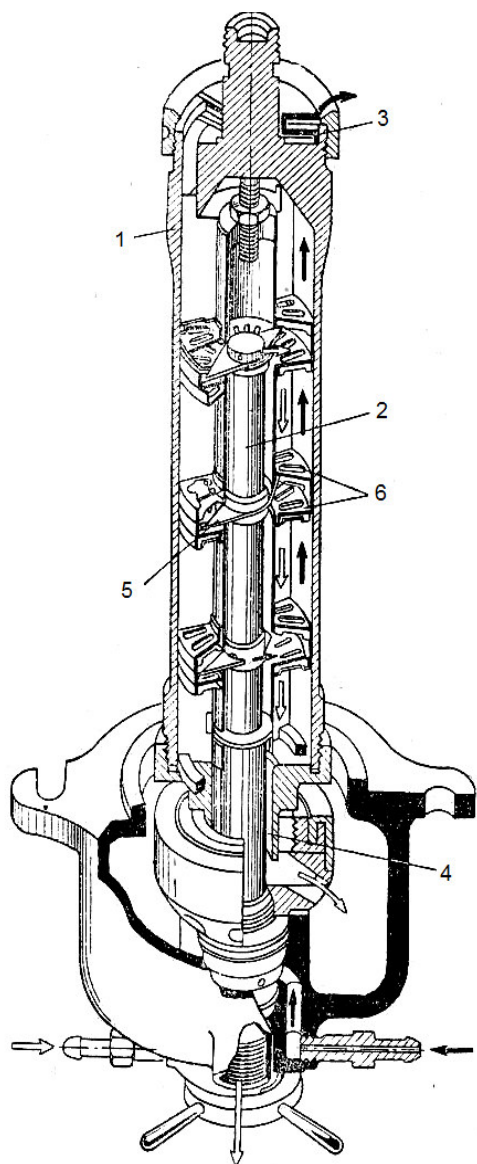
Центробежные трубчатые экстракторы с многократным смешением, выпускаемые фирмой «Шарплес» (США), разработаны на базе трубчатых сверхцентрифуг. В отличие от их конструкции в экстракторах внутри барабана дополнительно устанавливается устройство, обеспечивающее периодическое перемешивание жидкостей и последующее разделение их смесей на исходные фракции.

Эти экстракторы, хотя и представляют промышленный интерес, пока большого распространения не получили.

Конструкция барабана экстрактора (рис. 39) выполнена в виде полого цилиндра *I* и имеет ряд перегородок *б*, через щели которых жидкости поступают на перемешивание из сепарационных зон барабана. В центральной его части помещен неподвижный вал *2*, закрепленный в станине экстрактора снизу и имеющий также перегородки *5* с радиальными прорезями. Кроме этого, вал имеет два канала, по одному из

которых вводится в верхнюю камеру легкая жидкость, а по-другому в нижнюю камеру вводится тяжелая жидкость.

В эксплуатационных условиях барабан легко может быть разобран и собран. Для облегчения его разборки отбойные перегородки 6 и перемешивающие 5 сделаны съемными. Количество экстракционных зон в барабане (зон перемешивания) зависит от количества установленных в нем перегородок и может изменяться в пределах от двух до пяти и более.



**Рис. 39.** Схема барабана трубчатого экстрактора: 1 – корпус; 2 – вал; 3 – регулировочное кольцо (вывод тяжелой фракции); 4 – вывод легкой фракции; 5 – перемешивающие перегородки; 6 – разделительные перегородки

В каждой экстракционной зоне осуществляется интенсивное перемешивание жидкостей и, соответственно, массопередача вещества, а сепарация их смесей происходит в каждом объеме (зоне) барабана между перегородками 6.

Количество сепарационных зон в этих аппаратах всегда на единицу больше, чем экстракционных зон в том же барабане.

Вывод из барабана легкой жидкости осуществлен снизу, а вывод тяжелой жидкости выполнен сверху через регулировочное кольцо.

Гидродинамическое равновесие жидкостей, находящихся в барабане, а также определение положения нейтрального слоя, соответствующего наилучшим условиям работы экстрактора, может быть произведено с помощью тех же формул, которые были использованы для

сверхцентрифуг.

Технологический расчет такого экстрактора может быть произведен по общему методу, изложенному в данной главе при расчете процесса экстракции с применением трубчатых сверхцентрифуг.

Центробежные экстракционные установки с многократным прямоточным смешением могут быть получены при условии, если в технологической схеме смонтировать противоточно несколько экстракторов-сепараторов «Россия» или «Лувеста».

### 3.7. Установки сверхкритической флюидной экстракции

Изучение возможности использования суб- и сверхкритических флюидов в качестве растворителей и экстрагентов в процессах выделения, очистки и фракционирования активных субстанций, прежде всего, было связано с поиском путей создания энергосберегающих и экологически безопасных методов переработки различных материалов.



**Рис. 40.** Установка сверхкритической флюидной экстракции

Сверхкритическая флюидная экстракция является примером именно такого метода. Схема установки сверхкритической флюидной экстракции

приведена на рис. 40. Данный метод имеет очевидные преимущества в сравнении с традиционными методами экстракции: простота разделения растворителя и экстракта, чистота продукта, сохранение в нем летучих и термолабильных компонентов, высокая эффективность и селективность экстракции, минимизация потерь, отсутствие вредных и токсичных выбросов.

Технология извлечения из сырья БАВ с использованием в качестве экстрагирующего агента экологически чистого и безопасного сверхкритического флюида  $\text{CO}_2$  в настоящее время получает все большее распространение как промышленный и лабораторный метод, позволяющий получать из натурального сырья без применения органических растворителей экстракты в целом и отдельные фракции. Данный метод широко используется в фармацевтической, косметологической, пищевой и других отраслях промышленности.

Для щадящей экстракции природных веществ температуры процесса не должны превышать  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Исходя из параметров критической точки, для целей сверхкритической флюидной экстракции наиболее привлекательным и удобным является сверхкритический флюид  $\text{CO}_2$ . Ему свойственны удобные критические параметры: газ, температура  $31\text{ }^\circ\text{C}$ , давление  $72,9\text{ атм}$ , критическая плотность  $0,47\text{ г/см}^3$ .

Простое варьирование рабочими параметрами (температурой и давлением) как во время экстракции, так и в процессе отделения позволяет осуществлять направленное изменение состава конечного продукта.

Возможность применения в процессе экстракции модификатора, позволяет значительно увеличить растворяющую мощность при сохранении, а в некоторых случаях и увеличении селективности.

Важными преимуществами использования сверхкритического флюида  $\text{CO}_2$  как растворителя для экстракции в промышленном масштабе является его негорючесть, малая токсичность и химическая инертность, а

также то, что он относительно недорогой и легкодоступный для получения в промышленных масштабах.

Физико-химические свойства газа и жидкости сильно отличаются, что значительным образом влияет на процесс экстракции. Если создать условия, при которых параметры давления и температуры будут превышать параметры так называемой критической точки, то газ при этом переходит в состояние сверхкритического флюида, обладающего "смешанными" свойствами жидкости и газа.

Сверхкритический флюид обладает характеристикой более быстрого массового передвижения по сравнению с традиционными жидкими растворителями. Несмотря на незначительно более низкую плотность по сравнению с жидкостью, его динамическая вязкость соответствует скорее значениям нормального газообразного состояния.

Коэффициент диффузии сверхкритического флюида более чем в десять раз выше, чем у жидкости. Сверхкритический флюид может принципиально лучше, чем классический растворитель, проникать в экстрагируемый материал, поглощать и транспортировать растворяемые составляющие, что позволяет получать биологически активные и чистые вещества в том виде и количестве, в котором они присутствуют в исходном растительном сырье.

Использование в качестве экстрагирующего агента сверхкритического флюида значительно ускоряет процесс экстракции и позволяет получать особо чистые вещества.

Широко распространено опасение, что замена используемой технологии экстракционных производств на сверхкритические технологии связана со значительными затратами. Однако еще одним преимуществом этих технологий являются низкие операционные расходы. По расчетам «Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly» капитальные вложения окупаются ориентировочно через 3 года.

### **3.8. Ультразвуковое экстракционное оборудование**

Ультразвуковое экстракционное оборудование методом противоточного динамического непрерывного экстрагирования в основном применяется для экстрагирования эффективных компонентов из лекарственных растений с использованием различных легкоиспаряющихся органических растворителей. Данный метод экстрагирования позволяет уменьшить объем используемого растворителя и облегчить последующие стадии фильтрации, сепарации и выпаривания. Оборудование работает в герметичной среде. Это эффективно уменьшает производственные потери и обеспечивает безопасность.

Основным оборудованием является трубчатое ультразвуковое экстракционное оборудование, состоящее из подающего механизма, труб экстрагирования, труб экстрагирования осадков и механизма выгрузки жидкости. Оборудование может работать непрерывно, тем самым улучшая эффективность производства. Поэтому оборудование особенно подходит для массового экстрагирования лекарственного средства из растений.

Применение ультразвуковой экстракционной технологии дает различные преимущества. Первое преимущество – это сокращение времени экстрагирования. Второе – низкая температура чрезвычайно подходит для экстрагирования термочувствительных фармацевтических ингредиентов. Третье – объем осадочного вещества и энергопотребление уменьшаются. В конечном итоге коэффициент очищения эффективно возрастает.

### **3.9. Многоступенчатая экстракционная колонна для противоточной экстракции**

Многоступенчатая экстракционная колонна для противоточной экстракции интенсивно используется для экстракции эффективных компонентов растительных и травяных лекарств. Колонна собирается из нескольких экстракционных емкостей. Каждая емкость может работать



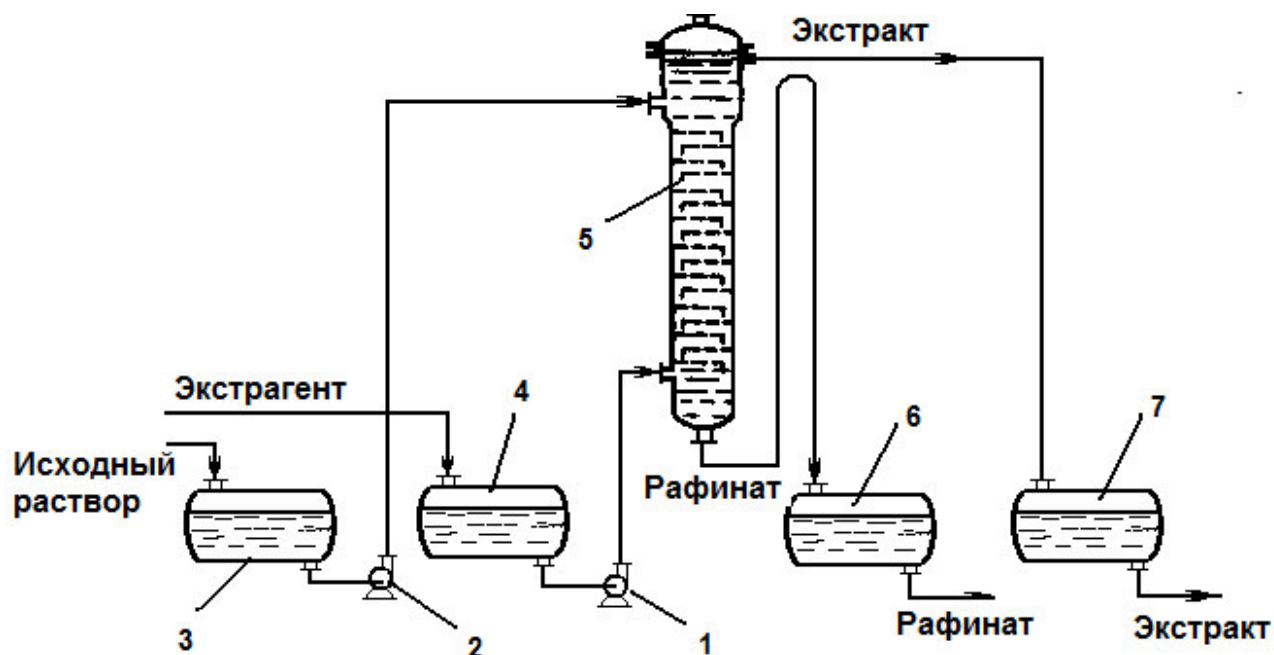
самостоятельно или может быть использована в комбинации с другими емкостями для непрерывной работы.

В этом методе потребляется малый объем растворителей, что облегчает рабочую нагрузку последующих стадий фильтрации, сепарации и выпаривания.

Противоточная экстракционная технология и низкая рабочая температура идеально подходят для экстракции термочувствительных эффективных компонентов.

### 3.10. Экстракционная установка непрерывного действия

В непрерывнодействующих аппаратах продукт и растворитель движутся по противоточной схеме (рис. 41).



**Рис. 41.** Схема непрерывно действующей экстракционной установки: 1,2 – насосы; 3, 4, 6, 7 – емкости; 5 - экстрактор

Основным оборудованием является экстрактор 5, емкости для исходного раствора 3, экстрагента 4, рафината 6 и экстракта 7.

Исходный раствор подается в верхнюю часть экстрактора 5 из емкости 3 насосом 2. Из емкости 4 насосом 1 экстрагент (легкая жидкость) подается в нижнюю часть экстрактора.

Массообмен в экстракторе происходит в противотоке: экстрагент проходит через тарелки снизу вверх, а исходный раствор движется навстречу. В итоге из верхней части экстрактора выходит экстракт, а из нижней части – рафинат, которые собираются в соответствующие емкости 6 и 7.

### **3.11. Инфильтрационная установка экстракционного оборудования**

Инфильтрационная установка экстракционного оборудования в основном интенсивно используется для пропитывания в фармацевтической, пищевой и химической промышленности и состоит из бака, распыляющих труб и канала пневматической выгрузки осадка. Установка распыляет растворители на растительное сырье с помощью распыляющих труб, установленных в верхней части бака. Через некоторое время после замачивания эффективные компоненты растительного сырья растворяются в экстракте. Основным производителем инфильтрационных установок экстракционного оборудования является «*Zhejiang Sunny Machinery Technology Co., Ltd*».

### **3.12. Настойки**

Настойки представляют собой окрашенные жидкие спиртовые или водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента. Это старейшая лекарственная форма, введенная Парацельсом и не утратившая своего значения до настоящего времени.

Настойки могут быть простыми, получаемыми из одного вида сырья, и сложными, представляющими смесь извлечений из нескольких растений,

иногда с добавлением лекарственных веществ. Для получения настоек чаще используют высушенный материал, а в некоторых случаях – свежее сырье.

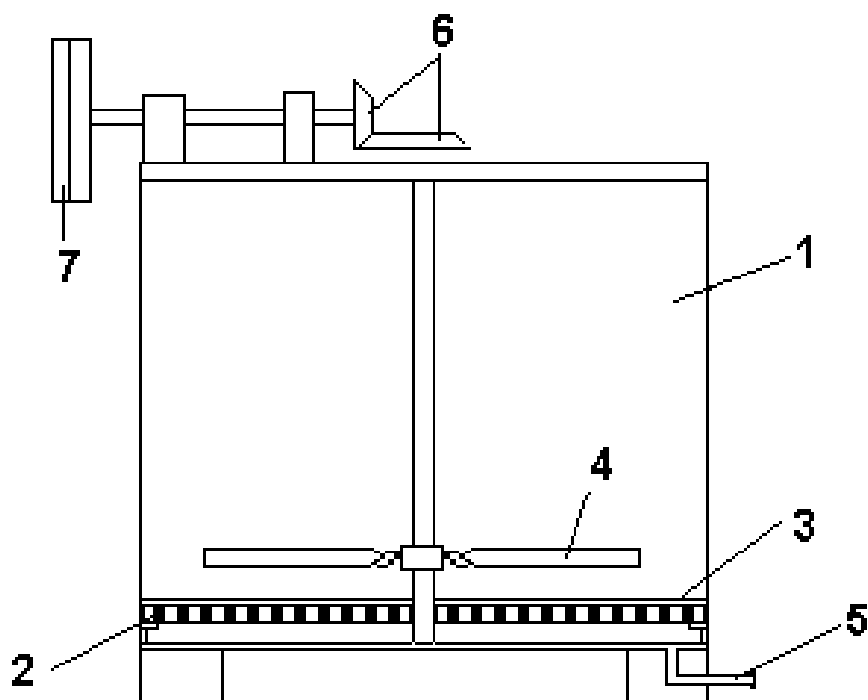
Для приготовления настоек используют следующие методы: мацерация, перколяция и растворение сухих и густых экстрактов.

Мацерация (в переводе с латинского *maceratio*) означает вымачивание. Сущность данного метода заключается в следующем: измельченное сырье с рассчитанным количеством экстрагента помещают в закрытый сосуд и настаивают при 15 - 20 °С, взбалтывая или перемешивая. Обычно настаивание проводится в течение семи суток. После этого вытяжку сливают, остаток отжимают и добавляют к слитой порции. Затем добавлением экстрагента доводят до требуемой концентрации.

Настаивание проводят в мацерационных баках, которые изготавливают из алюминия, нержавеющей стали и железа, тщательно вылуженного. Длительное время применялись и деревянные баки (бочки), но в этом случае их можно было использовать только для одного вида настоек, так как в древесину впитывался весь комплекс экстрагируемых веществ. Мацерационный бак представляет собой цилиндрический сосуд с плоской крышкой и дном, снабженный мешалкой, ложным дном и нижним спуском (рис. 42).

Основная трудность при мацерации – это перемешивание. Набухшую растительную массу удастся поднять со дна только с помощью мощной мешалки с наклонными лопастями.

В настоящее время мацерация в таком «классическом» виде не производительна и используется лишь для приготовления некоторых видов единичных настоек. При этом изучаются способы «динамизации» этого процесса, например, основанного на вихревом перемешивании смеси сырья и экстрагента с помощью турбинных мешалок при одновременном измельчении сырья. Время самой экстракции сокращается до 10 минут, настойки получаются стандартными.

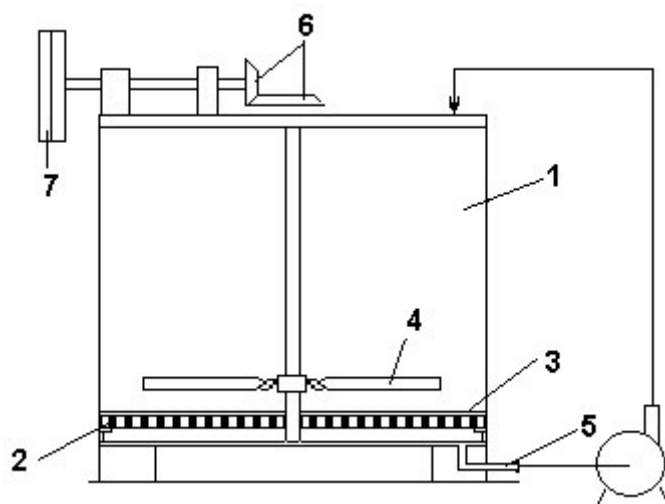


**Рис. 42.** Мацератор с мешалкой: 1 – корпус мацератора; 2 – ситовидное дно; 3- фильтровальное полотно; 4 – мешалка; 5 – спусковой кран; 6 - зубчатая передача; 7 – шкив

Другим видом динамической мацерации является размол сырья в среде экстрагента, например, в шаровой мельнице, использование вибрации и пульсации смеси измельченного сырья и экстрагента, достигаемые с помощью электромагнитных вибраторов.

Исследования показали, что эффективной является ультразвуковая мацерация.

Обычно общее количество экстрагента делят на 3-4 части и последовательно настаивают сырье с первой частью экстрагента, затем со второй, третьей и четвертой, каждый раз сливая вытяжку. Время настаивания зависит от свойств растительного материала. Такое проведение процесса экстрагирования позволяет при меньших затратах времени полнее истощить сырье, так как постоянно поддерживается высокая разность концентраций в сырье и экстрагенте.



**Рис. 43.** Мацерационный бак с циркуляцией экстрагента: 1 – бак; 2 – ложное дно; 3 – фильтрующий материал; 4 – лопастная мешалка; 5 – патрубок; 6 – привод; 7 – электродвигатель

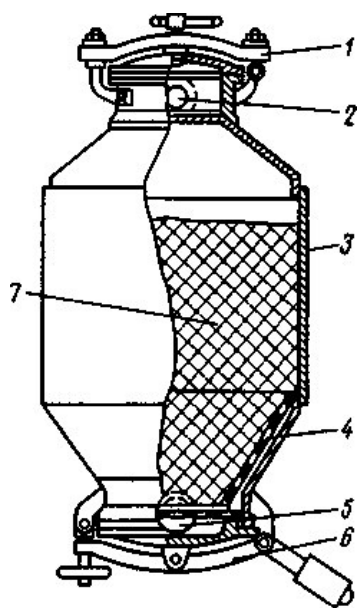
Существует мацерация с принудительной циркуляцией экстрагента. Проводится она в мацерационном баке 1 (рис. 43) с ложным (перфорированным) дном 2, на которое укладывают фильтрующий материал 3. Экстрагент, отделенный от сырья ложным дном, с помощью насоса прокачивается через сырье до достижения равновесной концентрации. При этом время настаивания сокращается в несколько раз. С принудительной циркуляцией экстрагента проводят также дробную мацерацию. В этом случае достигается более полное истощение сырья при том же расходе экстрагента.

Для интенсификации мацерационного процесса эффективно применение ультразвуковых колебаний. Источник ультразвука (УЗ) помещают в обрабатываемую среду или крепят к корпусу мацерационного бака. Наибольший эффект от воздействия УЗ проявляется тогда, когда клетка экстрагируемого материала хорошо пропитана проводящим УЗ экстрагентом. Возникающие ультразвуковые волны создают закономерное давление, кавитацию и «звуковой ветер». В результате ускоряется пропитка материала и растворение содержимого клетки, увеличивается скорость обтекания частиц сырья, в пограничном диффузионном слое экстрагента возникают турбулентные и вихревые потоки. Возникновение кавитации вызывает разрушение клеток и ускоряет экстрагирование до нескольких минут.

К другим видам динамизации мацерации относятся: размол сырья в среде экстрагента, например, в шаровой мельнице; мацерация, сопровождающаяся прессованием на гидравлических прессах или вальцах. В последнем случае процесс повторяется до достижения равновесных концентраций.

*Перколяция* (лат. percolation) дословно переводится как «процеживание через», иначе говоря, процеживание экстрагента через растительный материал с целью извлечения растворимых в экстрагенте веществ.

Перколяция – основной способ производства настоек. Применительно к небольшим количествам исходного сырья перколяция проводится следующим образом. Подлежащее извлечению измельченное сырье смачивают в отдельном закрытом сосуде достаточным количеством экстрагента, добавляя его до полного и равномерного смачивания сырья. Оставляют все это на 4 ч, после чего набухший материал плотно укладывают в перколятор и при открытом спускном кране добавляют такое количество экстрагента, чтобы слой его (зеркало) над поверхностью составлял 30-40 мм. Вытекающую из крана



**Рис. 44.** Перколятор: 1 - крышка; 2, 5 - штуцера для растворителя; 3 - корпус; 4 - решетка; 6 - откидывающийся люк; 7 - твердый материал

жидкость наливают обратно в перколятор, закрывают кран и оставляют на 24 ч, затем медленно перколируют, спуская за 1 ч объем жидкости, соответствующий примерно 1/48 используемого объема перколятора, до получения необходимого количества настойки. Одновременно с истечением вытяжки перколятор пополняется свежим экстрагентом. Процесс перколяции считается проведенным правильно, если одновременно с расходом положенного количества экстрагента будет достигнуто полное

извлечение действующих веществ, что устанавливается по бесцветности стекающего перколята или с помощью соответствующих качественных реакций.

Процесс проводится в емкостях различной конструкции, которые называют перколяторами (рис. 44). Они могут быть цилиндрической или конической формы, с паровой рубашкой или без нее, опрокидывающиеся и саморазгружающиеся, изготовленные из нержавеющей стали, алюминия, луженой меди и других материалов. Перколяторы сверху закрываются крышкой с патрубком для ввода экстрагента. В нижней части перколятора имеется ложное дно (перфорированная сетка), на которое помещают фильтрующий материал (мешковина, полотно и др.) и загружают сырье, а также находится спускной кран.

Форма применяемых экстракторов долгое время не имела теоретического обоснования, а между тем она, по данным И. А. Муравьева и Ю. Г. Пшукова (1975), является одним из существенных факторов, обеспечивающих равномерное и полное истощение сырья во всех точках емкости.

На основании своих исследований авторы пришли к заключению, что для равномерного истощения сырья по всему объему экстрактора целесообразно изготавливать экстракторы цилиндроконической формы с углом конуса  $45^\circ$ ; при этом коническая часть экстрактора должна составлять около 60 % от общей его высоты. При этом цилиндрические перколяторы удобны в работе при выгрузке сырья, конические – обеспечивают более равномерное экстрагирование.

Метод перколяции включает три последовательно протекающие стадии: намачивание сырья (набухание сырья), настаивание, собственно перколяция.

Важным моментом перколяции является загрузка перколятора. Не рекомендуется загружать его сухим растительным материалом, так как при последующем добавлении экстрагента внутри материала могут оставаться комки или даже целые участки сухого материала, до которого экстрагент по тем или иным причинам не сможет дойти во время перколирования. Кроме того, возможны и другие нежелательные явления. Мелко измельченное

растительное сырье при смачивании сильно набухает и, если крышка плотно закрыта, может настолько спрессоваться, что экстрагент не пройдет через него. Поэтому сырье предварительно смачивают экстрагентом в отдельном сосуде до получения равномерной влажной массы, на что обычно уходит 50-100 % экстрагента по отношению к массе сырья. Для окончательного пропитывания экстрагентом и набухания сырую массу оставляют в закрытом сосуде на 4-5 ч. За это время экстрагент проникает между частичками растительного материала и внутрь клеток, сырье набухает за счет растворения действующих веществ внутри клетки, увеличиваясь в объеме. В производственных условиях намачивание может быть совмещено с настаиванием.

Если сырье способно сильно набухать, стадию намачивания обязательно проводят в отдельной емкости, так как вследствие большого увеличения объема материала оно может сильно спрессовываться и вообще не пропустить экстрагент.

Опыты показали, что сырье истощается во всех точках экстрактора почти одинаково; особенно характерно, что в нижних слоях экстрактора, ближе к вершине конуса, оно истощается почти так же, как и в верхних слоях, в отличие от цилиндрического экстрактора.

Объяснить это можно тем, что скорость движения жидкости относительно частиц сырья в нижней части цилиндроконического экстрактора значительно выше, чем в верхней, так как объем жидкости, проходящей через экстрактор в участке с меньшим диаметром, тот же, что и проходящей через слои, лежащие в верхней части экстрактора с большим диаметром. Чаще для этой операции используют мацерационные баки или другие емкости, из которых удобно выгружать замоченное сырье.

*Настаивание* – вторая стадия. Набухший или сухой материал загружают в перколятор на ложное дно с оптимальной плотностью, чтобы в сырье оставалось как можно меньше воздуха. При слабом уплотнении массы будут пустоты, через которые экстрагент быстро проходит, не принося никакой пользы. При слишком же плотной укладке масса становится труднопроходимой



для экстрагента. Условия укладки зависят от характера материала. В некоторых случаях материал, склонный к слипанию, приходится укладывать слоями, с ситовыми прокладками. После того как перколятор загружен с достаточной плотностью, поверхность материала прикрывают куском полотна и дырчатым металлическим диском – грузом и заливают экстрагентом так, чтобы максимально вытеснить воздух. Возможна загрузка материала в мешок из фильтрующего материала, заполняющего весь объем перколятора. В верхней части мешок завязывают и кладут груз. Сырье заливают экстрагентом до образования «зеркала», высота слоя которого над сырьем должна быть около 30-40 мм, и проводят настаивание, в течение которого будет достигнута равновесная концентрация.

В шроте остается от 2-х до 3-х объемов экстрагента по отношению к массе сырья, который обязательно *рекуперируют*, т.е. извлекают различными методами и возвращают в производство.

***Варианты перколяции.*** При производстве настоек в промышленных масштабах в перколяционный процесс могут вноситься разные вариации с целью максимальной интенсификации экстракции. Часто вместо типичного перколирования предпочитают пользоваться сочетанием процессов настаивания и циркуляции.

В этом случае первую вытяжку как достаточно концентрированную собирают отдельно, целиком спуская ее из перколятора. Затем перколятор заполняют свежим экстрагентом, который после настаивания в течение 3-6 ч и более несколько раз пропускают через перколятор, в минимальной степени насыщая его действующими веществами. Далее эту (вторую) вытяжку спускают и присоединяют к первой, а с сырьем проводят еще 1-2 раза подобное циркулирование, пока не соберут должного количества настойки.

Перколяционный процесс, как уже указывалось, начинают обычно с замачивания сырья. Для большинства его видов доказано, что замачивание существенным образом влияет на выход действующих веществ при последующем экстрагировании.

При замачивании происходит набухание сырья и возникает поток экстрагента внутрь кусочков растительного материала, мешающий диффузии веществ из сырья. Поэтому скорость экстрагирования в период набухания сырья будет гораздо ниже скорости экстрагирования после окончания набухания.

В настоящее время для некоторых растений определены коэффициенты диффузии веществ внутри растительного материала. Установлено, что для большинства растений величина коэффициента диффузии имеет порядок  $10^{-6}$ - $10^{-7}$ .

Полученные (мацерацией или перколяцией) настойки представляют собой мутные жидкости с большим или меньшим количеством взвешенных частиц. Для осветления их вначале отстаивают в отстойниках в течение нескольких дней при температуре не выше 8 °С, после чего настойку сифонируют как можно полнее и фильтруют, используя для этой цели фильтры-прессы, центрифуги или более простые фильтрующие приспособления.

Завершающей стадией экстракционного процесса является рекуперация спирта из отработанного сырья. Она может быть осуществлена промывкой сырья в перколяторе водой до возможно полного вытеснения спирта. Полученные промывные воды представляют собой малоконцентрированные растворы спирта.

Более распространенным является способ отгонки спирта из сырья глухим или острым паром. Раньше для этой цели сырье (после пресса) перегружалось в перегонные кубы, теперь перколяторы стали оснащаться паровыми рубашками и приспособлением для пропускания острого пара через истощенное сырье. Такие конструкции экстракторов позволяют отгонять спирт из истощенного сырья без предварительного прессования непосредственно из экстракторов.

Промывные воды, отжатый из сырья спирт и спиртовые отгоны используются для приготовления необходимого экстрагента путем смешения их с более крепким спиртом. Полученный экстрагент можно использовать только для получения вытяжек из того же сырья.

#### **4. Ферментация**

Ферментация – это биохимический процесс, использующий определенные микроорганизмы и микробиологические технологии для производства химического продукта.

В большинстве случаев эти процессы рассчитаны на использование живых клеток и тканей различного происхождения, что сопряжено с рядом ограничений, присущих живым клеткам или тканям. К их числу относят поддержание оптимальных значений температуры (достаточно низкой), рН, стерильности, концентрации растворенного кислорода (в случаях использования аэрофилов).

Микробные клетки (исключение – микоплазмы) и клетки растений имеют клеточную стенку, которой не обладают клетки животных организмов. Вирусы, как организованные частицы, реплицируются и паразитируют на живых культурах клеток или в тканях. Наличие клеточной стенки у биообъекта заведомо обеспечивает ему более высокую устойчивость в различных условиях существования, чем биообъектам, лишенным клеточной стенки. Даже при большой густоте бактерий, они активно размножаются, если им обеспечиваются достаточные пищевые потребности.

Таким образом, особенности биообъектов обуславливают следующие принципы технического оснащения биопроизводств:

- 1) конструкционное совершенство и относительная универсальность биореакторов;

- 2) инертность, или коррозионная стойкость материалов биореакторов и другого технологического оборудования, вмещающих биообъект или контактирующих с ним или продуктами его метаболизма;
- 3) эксплуатационная надежность технологического оборудования;
- 4) доступность, эстетичность и легкость обслуживания, замены, смазки, чистки, обработки антисептиками или дезинфектантами узлов и соответствующих частей оборудования.

В соответствии с *первым принципом* желательно конструировать такие биореакторы, которые можно использовать для реализации биотехнологических процессов, основанных на использовании разных биообъектов (бактерий, грибов, клеток растений и млекопитающих).

Под совершенством и относительной универсальностью следует понимать возможность создания оптимальных условий культивирования разных биообъектов в одном и том же биореакторе с автоматическим регулированием заданных параметров. Многоцелевые реакторы высоких стандартов изготавливает нидерландская фирма ADI («Applikon Dependable Instruments»). Они пригодны для флокулирующих организмов, иммобилизованных клеток (микробных, растительных, животных) в целях повышения выхода биомассы и достижения их выраженной продуктивности.

*Второй принцип* технического оснащения касается инертности материалов, используемых для изготовления биореакторов и другого технологического оборудования.

При выборе конструкционных материалов ферментаторов необходимо учитывать тот факт, что эти аппараты в процессе работы подвергаются механическим, химическим и физическим (тепловым) воздействиям. Стерилизацию ферментаторов осуществляют острым паром при 127 – 130 °С с последующим охлаждением до 24 – 28 °С. В результате непрерывной аэрации культуральной жидкости внутренние поверхности аппаратов испытывают постоянное окисляющее действие кислорода; кроме того, развитие продуцента

сопровождается выделением в среду агрессивных метаболитов (например, органических кислот).

Весьма существенно влияние на стенки аппарата интенсивных газожидкостных потоков, кавитации, вибрации; содержание в среде абразивных примесей – частиц масла и муки, что создает дополнительный истирающий эффект.

Для обеспечения стерильности необходима систематическая обработка аппарата моющими средствами и антисептиками (растворами триполифосфата, хлорамина, формалина).

Материалы, идущие на изготовление ферментационного оборудования, должны быть химически стойкими и не подвергаться коррозии в течение длительного времени эксплуатации. Коррозионные процессы можно подразделить на 3 большие группы: химическая, физическая (электрохимическая) и биологическая коррозии. Химическая коррозия индуцируется сухими газами и жидкостями, неспособными проводить электрический ток. Физическая (электрохимическая) коррозия имеет место в случаях возникновения местных электрических токов (гальванокоррозия), например, в конструкциях, где контактируют несколько металлов с разными электродными потенциалами (электролиты здесь особенно благоприятны для протекания электрохимической коррозии). Возникновение такой коррозии возможно даже при неоднородности одного и того же металла в случае его неравноценной обработки на отдельных участках.

Биологическая коррозия обуславливается биологическими объектами (бактериями, микромицетами (грибы и грибообразные) и другими организмами). Биокоррозию по механизму развития можно отнести к химической коррозии. Однако наличие биообъекта в среде и на объекте коррозии приносит дополнительный фактор – клеточную биомассу (фактор обрастания или/и зарастания). Поэтому биокоррозия нередко сопрягается с биоповреждением. Биоповреждение – понятие более широкое, чем биокоррозия.

В биотехнологии, где среды чаще не агрессивны, применяют обычные углеродистые стали с повышенной прочностью и выраженной упругостью. Нержавеющая сталь сохраняет большую стойкость в условиях атмосферной коррозии. Крупнейшие отечественные заводы антибиотиков были оснащены ферментаторами из углеродистой стали марки Ст-3. Однако по отношению к углеродистой стали культуральные жидкости оказались агрессивными. Железо, попадая в среду, подавляет активность ферментов продуцента, угнетает биосинтез, инактивирует некоторые антибиотики. Несмотря на коррозию, возможность использования стальных ферментаторов обусловлена образованием на внутренних поверхностях аппаратов пленки, которая состоит из окислов железа и веществ, выделившихся из среды. Эта пленка замедляет коррозию.

Хорошо удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к материалам для ферментационной аппаратуры, хромоникелевая нержавеющая сталь марки X18H10T, которая содержит 0,01 % углерода, 18 % хрома, 10 % никеля и менее 1 % титана.

Аппараты из этой стали долговечны, удобны в эксплуатации, "универсальны", то есть пригодны для производства любых антибиотиков, витаминов, ферментов и других БАВ. Однако высоколегированная сталь очень дорога, поэтому ферментаторы вместимостью 32 м<sup>3</sup> и более изготавливают из двухслойной стали: корпус – из Ст-3, внутренний тонкий слой – из хромоникелевой стали.

В биотехнологии также широко применяют чугун, из которого делают компрессоры, поршневые кольца, рамы фильтров-прессов и др.; некоторые чугунные аппараты покрывают эмалью. Хром, никель, молибден — как легирующие элементы повышают жаростойкость и химическую стойкость чугуна. Такой чугун полезен, например, для изготовления отдельных частей барабанных сушилок, работающих при повышенных температурах.

Различные конструкции, используемые во многих аппаратах, состоят из алюминия (или включают его). Этот металл быстро подвергается

электрохимической коррозии, но благодаря легкообразующейся окисной защитной пленке дальнейшее разрушение алюминия прекращается.

Стекло, полиэтилен, "пищевая" резина и другие полимерные материалы также широко используют в биотехнологических процессах.

Защиту материалов от коррозионных процессов осуществляют различными способами: применяют специальные ингибиторы химической и биологической коррозии, катодную и протекторную защиту от электрохимической коррозии.

*Третий принцип* технического оснащения биопроизводств касается эксплуатационной надежности технологического оборудования. Эта надежность обеспечивается соответствием аппаратов, приборов и другого оборудования целевому назначению, в частности, по конструкционному совершенству, полностью обеспечивающему оптимальные условия для протекания технологического процесса и контроля за ним (в том числе, с учетом требований по технике безопасности).

Интенсивность работы оборудования может быть повышена за счет автоматизации и замены периодических процессов непрерывными, снижения энергоемкости аппаратов благодаря уменьшению расхода энергии на единицу сырья или конечного продукта.

Эксплуатационная надежность технологического оборудования обеспечивается стабильностью его работы в заданном режиме и временном интервале, при максимальном соответствии условий труда физическим и психическим возможностям людей, занятых в конкретном производстве (эргономика).

Этот принцип напрямую связан с экономикой. Оборудование с высокими конструктивными и эксплуатационными показателями обеспечивает, как правило, и высокие экономические показатели.

*Четвертый принцип* технического оснащения биопроизводств касается эстетичности, легкости и удобства обслуживания, замены, смазки, чистки, обработки антисептиками или дезинфектантами узлов и соответствующих

частей оборудования. Любой прибор или аппарат, легко доступный для сборки и разборки, для чистки, мойки, смазки, ремонта, загрузки материалами, питательными средами и выгрузки оценивается выше, чем оборудование с усложненным доступом к его частям.

Серийные процессы ферментации включают три основных этапа:

- ◆ *подготовка прививочного материала и семян,*
- ◆ *ферментация,*
- ◆ *получение и выделение продукта.*

Подготовка прививочного материала начинается с отбора проб спор из микробного вида. Этот вид специальным образом культивируется, очищается и выращивается с использованием микробиологических методов для получения желаемого продукта (рис. 45).

Споры микробного вида активируются при помощи воды и питательных веществ в теплых условиях. Клетки культуры выращиваются через серию пластинок агар-агара, тестирующих трубок и склянок при контролируемых условиях окружающей среды для создания плотной суспензии.

Клетки переносятся в резервуар с семенами для дальнейшего роста. Резервуар с семенами – это маленький сосуд для ферментации, предназначенный для оптимизации роста прививочного материала. Клетки из резервуара с семенами передаются в паровой стерильный производственный *ферментер*. В сосуд добавляются специальные питательные добавки и чистая вода для начала процесса ферментации. Во время аэробной ферментации содержание ферментера нагревается, взбалтывается и проветривается посредством перфорированной трубки или *разбрызгивателя* при поддержании оптимального потока воздуха и температуры. После того как биохимические реакции закончились, питательная среда ферментации фильтруется для отделения микроорганизмов или мицелия. Целевой продукт, который может присутствовать в фильтрате или в мицелии, собирается посредством нескольких шагов, таких как экстракция растворителя, осаждение, ионный обмен и абсорбция.



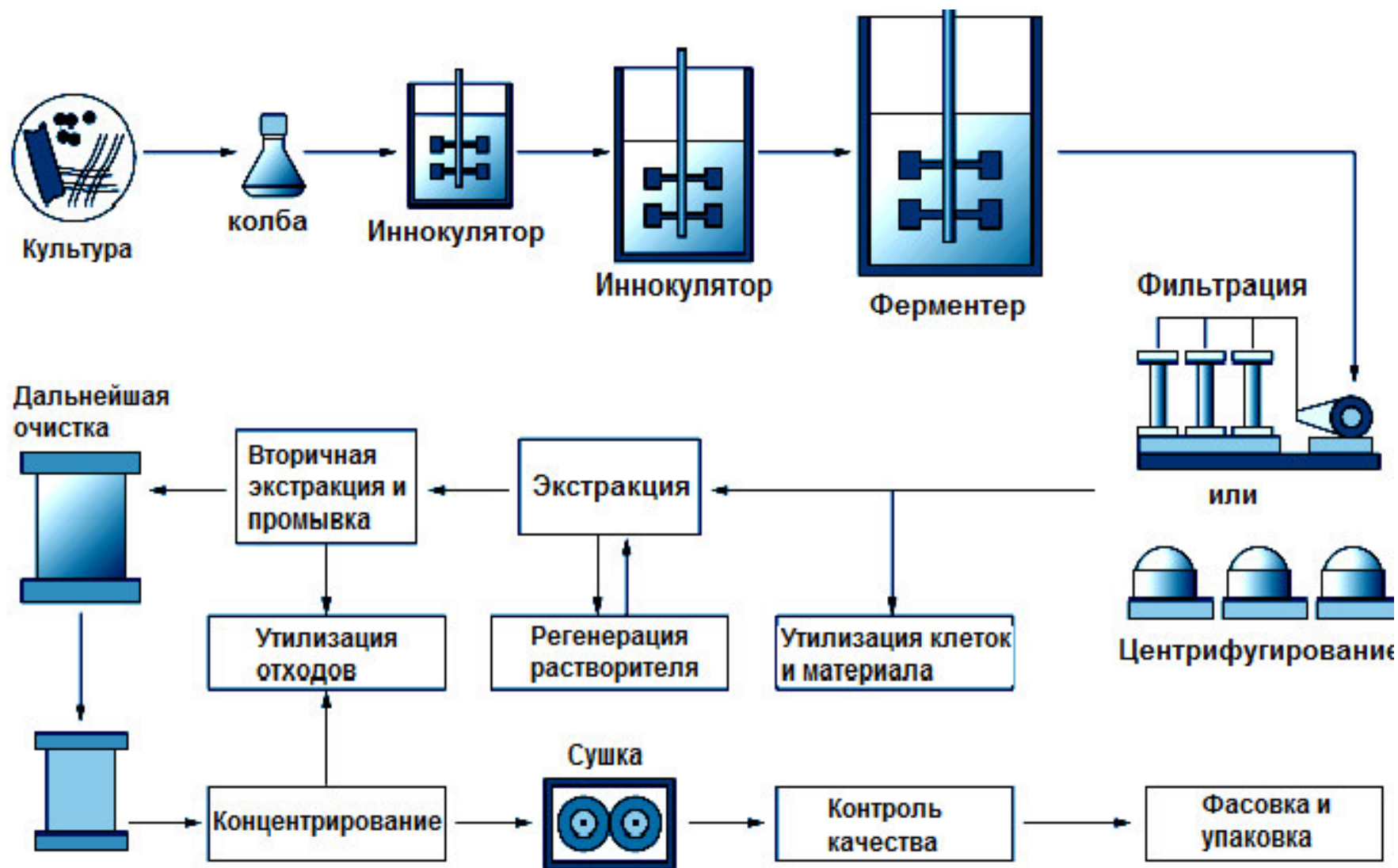


Рис. 45. Схема процесса ферментации

Обычно растворители, используемые для экстракции продукта, регенерируются; однако небольшие порции остаются в производственных сточных водах в зависимости от их растворимости и дизайна производственного оборудования.

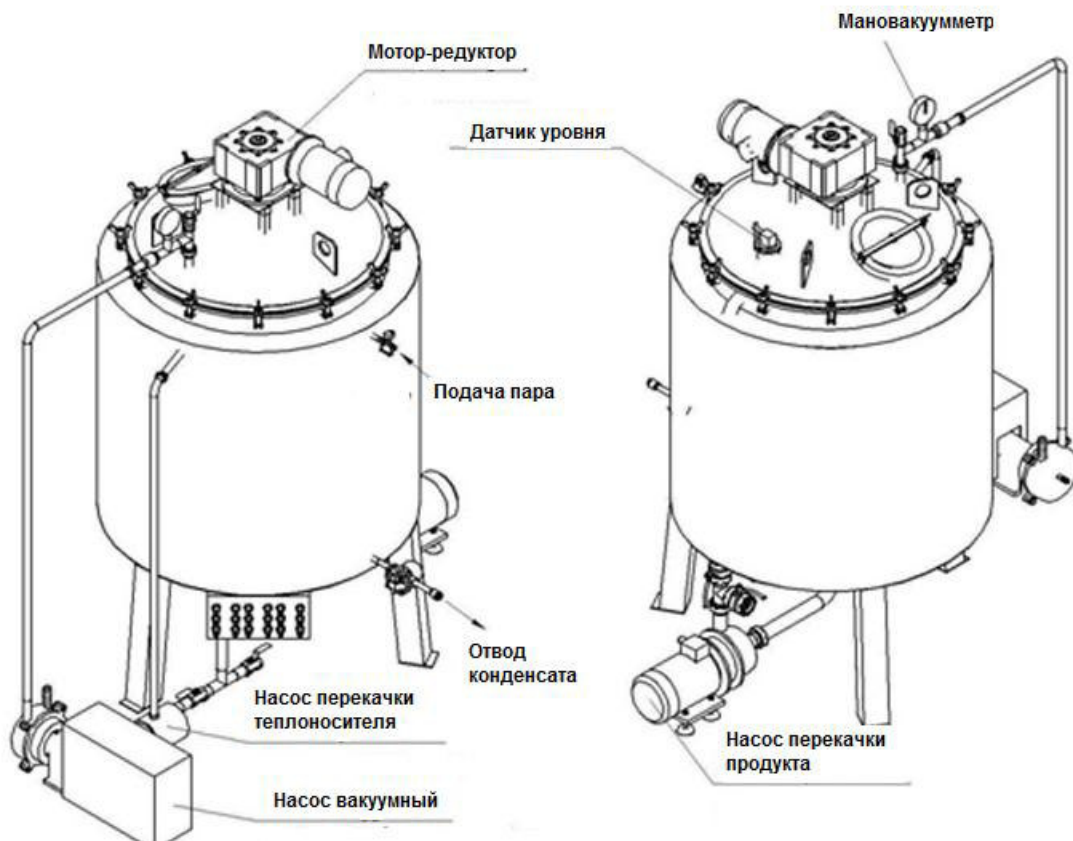
Осаждение – это метод отделения лекарственного вещества от водной питательной среды. Лекарственное вещество отделяется от питательной среды и твердого осадка. Медь и цинк – это вещества, которые обычно выпадают в осадок в данном процессе. Ионный обмен или абсорбция отделяют продукт от питательной среды путем химической реакции с твердыми материалами, такими как смолы или активированный уголь. Лекарственный продукт отделяется от твердой фазы при помощи растворителя, который может быть удален путем испарения.

Биореакторы (ферментаторы или ферментеры) составляют основу биотехнологического производства и отличаются широким диапазоном приложений. Примером может служить промышленное производство антибиотиков путём ферментации при аэробных условиях. К микробиологической ферментации прибегают и при производстве таких витаминов, как рибофлавин, бета-каротин и витамин В<sub>12</sub> в промышленных масштабах.

Ферментаторы предназначены для проведения различных технологических процессов в жидких средах с динамической вязкостью не более 7Па·с (70 Пз), с плотностью не более 2000 кг/м<sup>3</sup>, для производства вирусов бактерий в питательных средах микробиологической промышленности. Размеры аппаратов, используемых, например, в микробной биотехнологии, различны, и требования здесь определяются большей частью экономическими соображениями. Применительно к ферментаторам различают следующие: лабораторные емкостью 0,5 - 100 л, пилотные емкостью 100 л - 10 м<sup>3</sup>, промышленные емкостью 10 - 100 м<sup>3</sup> и более.

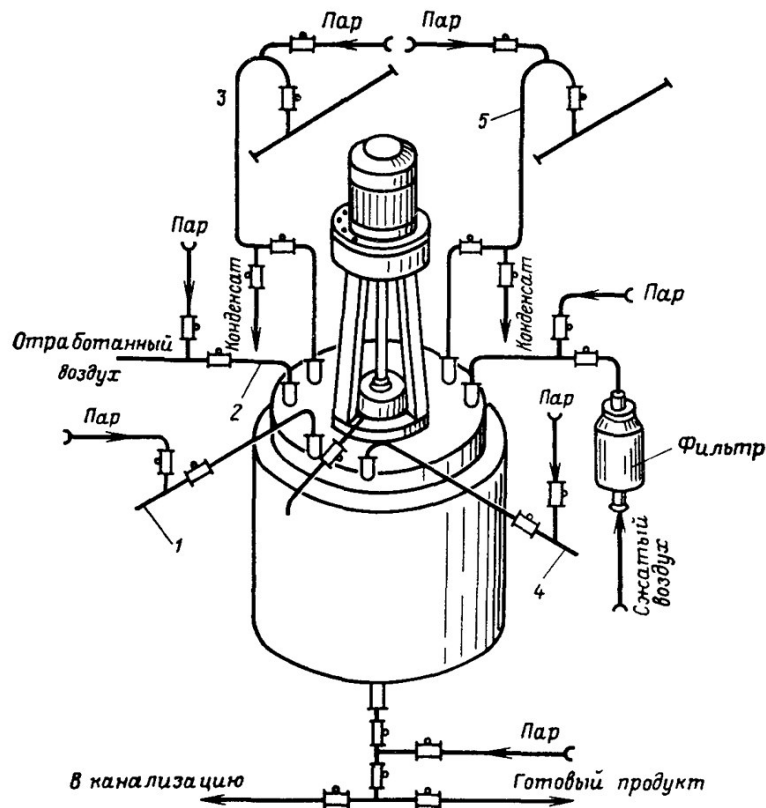
*Принцип действия биореактора.* Назначением всякого биореактора является создание оптимальных условий для жизнедеятельности

культивируемых в нем клеток и микроорганизмов, а именно, обеспечение дыхания, подвода питания и отвода метаболитов путём равномерного перемешивания газовой и жидкой составляющих содержимого биореактора.



**Рис. 46.** Вариант схемы устройства ферментатора (ферментера)

При этом нежелательно подвергать клетки тепловому или механическому воздействию. Варианты схемы устройства ферментатора показаны на рис. 46, 47.



**Рис. 47.** Монтажная схема ферментатора с нижним спуском среды: 1- штуцер для введения посевного материала; 2- трубопровод для удаления технологического отработанного воздуха; 4 –пробник; 3 и 5 –термические затворы

В механическом биореакторе перемешивание осуществляется механической мешалкой, что приводит к недостаточно равномерному перемешиванию, с одной стороны, и к гибели микроорганизмов – с другой.

Выделяют следующие этапы в типичном порционном производстве: добавление насыщенных питательных сред, инокуляция микроорганизмов, подача пеногасителя и кислорода (многие микроорганизмы, используемые в биотехнологическом производстве, аэробные). В подобных биореакторах аккумуляция производственных отходов и умножение микроорганизмов вызывают изменение условий во время ферментационного процесса. Витамины, минералы, жирные аминокислоты и, в зависимости от типа бактерий, стимуляторы роста могут добавляться на всём протяжении ферментационного процесса. Пеногаситель добавляется в целях подавления пенообразования, перемешивание содействует растворению кислорода и освобождению углекислого газа питательной среды.

Эффективность процесса увеличивается, если ферментационный цикл протекает при постоянной температуре. Химические реакции и механические процессы внутри ферментационной емкости нагревают систему, и при несбалансированном теплообмене клетки умирают или теряют способность к воспроизводству. Поэтому процессу охлаждения требуется соответствующая система контроля. Регулирование pH и уровня аэрации, температуры, перемешивания и т.д. производится автоматически.

Наиболее частым инцидентом во время ферментационного цикла является контаминация (*загрязнение продукции в процессе производства, отбора проб, упаковки, хранения или внутрипроизводственной транспортировки*), она возникает вследствие неадекватной стерилизации или потери стерильности во время процесса.

В случае замены каких-либо частей или деталей в аппарате, смазки, чистки узлов при текущем ремонте и т. д. загрязнения не должны попадать внутрь биореакторов, в материальные поточные коммуникационные линии, в конечные продукты.

Размеры ферментаторов определяются соотношением внешнего диаметра к высоте, которое варьируется обычно в пределах от 1:2 до 1:6. Почти универсальными и чаще используемыми являются ферментаторы для анаэробных и аэробных процессов.

К настоящему времени разработано и применяется огромное количество разнообразнейших перемешивающих и аэрирующих устройств, и классифицировать их практически невозможно. Наиболее удачна попытка классификации ферментационных аппаратов для аэробной глубинной ферментации по подводу энергии. Согласно этой классификации, аппараты такого типа делятся на три группы по подводу энергии:

- ◆ к газовой фазе,
- ◆ к жидкой фазе,
- ◆ комбинированный подвод.

*Ферментеры с подводом энергии к газовой фазе* (группа **ФГ**). Их общий признак – подвод энергии в аппарат через газовую фазу, которая является ее носителем. Ферментеры характеризуются достаточно простой конструкцией (отсутствуют трущиеся, движущиеся узлы), высокой эксплуатационной надежностью, но имеют не очень высокие массообменные характеристики (коэффициент массопередачи кислорода менее  $4 \text{ кг/м}^3$ ). Схематично эти реакторы представлены на рис. 48.

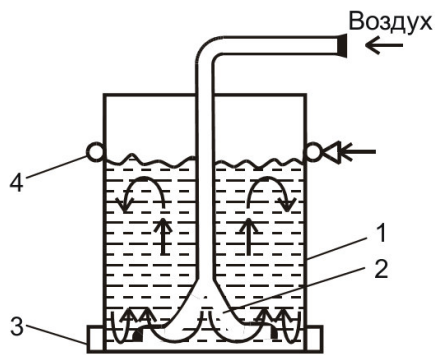
Данные аппараты представляют собой вертикальную емкость, снабженную газораспределительным устройством одного из известных типов.

Барботажные газораспределительные устройства обычно устанавливаются в нижней части аппарата. Подаваемый сверху через распределительную трубу воздух, пройдя через барботер, насыщает кислородом толщу среды. Коэффициент массопереноса кислорода невысок,  $1\text{--}2 \text{ кг}/(\text{м}^3 \cdot \text{ч})$ .

Барботажно-колонный тип – в нижней части корпуса такого аппарата устанавливается перфорированная пластина с диаметром отверстий  $0,0005 \text{ м}$  или сопловой эжектор с диаметром сопла  $0,004 \text{ м}$ .

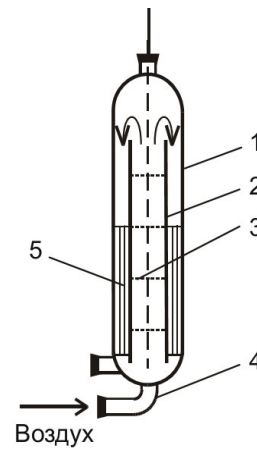
Барботажно-эрлифтный аппарат характеризуется наличием внутри одного или нескольких диффузоров («стаканов») или нескольких перегородок для принудительного разделения восходящих и нисходящих потоков циркулирующей жидкости; эти элементы расположены равномерно по сечению аппарата или концентрично.

Газлифтный колонный ферментер состоит из двух колонн разного диаметра, соединенных между собой; одна представляет собой барботажную колонну с восходящим потоком воздуха, другая – циркуляционная, с нисходящим потоком. Воздух вводится в нижнюю зону аппарата в барботажную колонну; камера, соединяющая колонны в верхней части аппарата, образует большую поверхность контакта фаз.



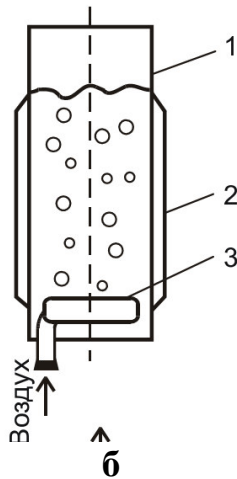
**а**

*барботажный:* 1 – корпус; 2 – воздухо-распределитель; 3 – карман; 4 – коллектор



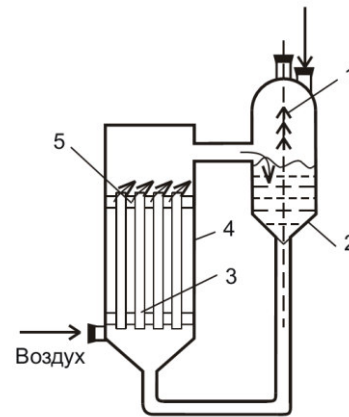
**г**

*газлифтный:* 1 – корпус; 2 – диффузор; 3 – диспергатор; 4 – воздухо-распределитель; 5 – теплообменник



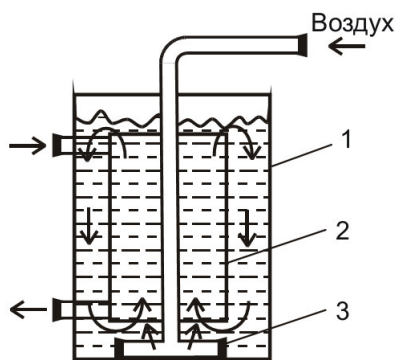
**б**

*барботажный колонный:* 1 – корпус; 2 – рубашка; 3 – воздухо-распределитель



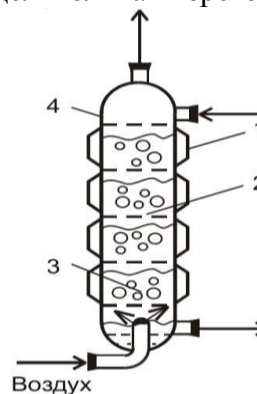
**д**

*трубчатый:* 1 – пеногаситель; 2 – емкость; 3 – диспергатор; 4 – корпус; 5 – распределительная перегородка



**в**

*барботажно-эрлифтный:* 1 – корпус; 2 – диффузор-теплообменник; 3 – воздухо-распределитель



**е**

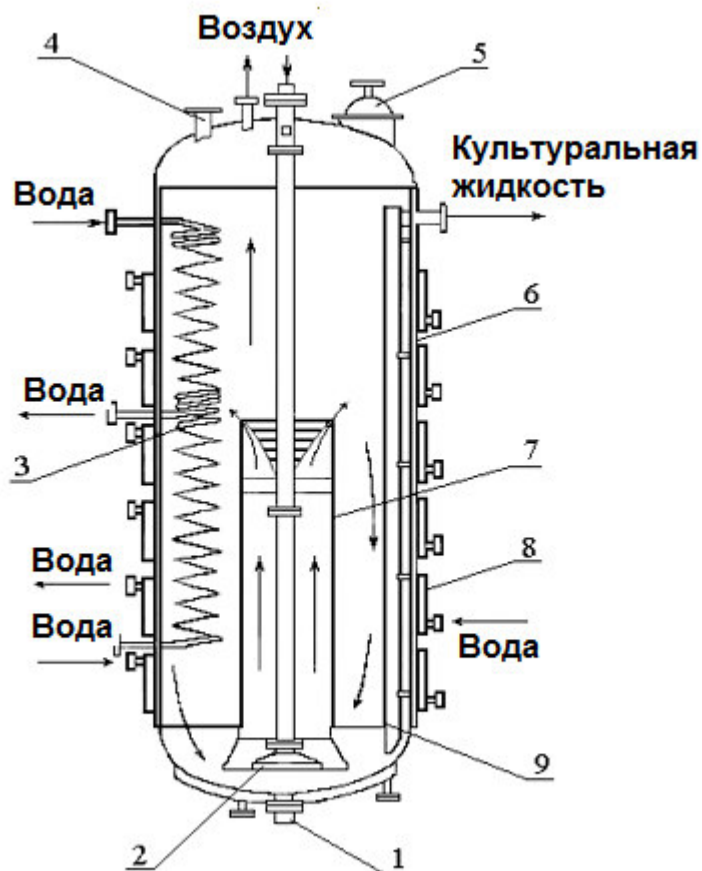
*с плавающей насадкой:* 1 – рубашка; 2 – тарелка; 3 – насадка; 4 – корпус

**Рис. 48.** Ферментеры с подводом энергии газовой фазой (группа ФГ) (Виестур, 1986).

Трубчатый аппарат сконструирован по типу теплообменных труб, в котором взаимодействие газа в трубе при высоких скоростях продувки более интенсивное, чем в большом объеме, поэтому массообмен интенсивнее; аппарат с плавающей насадкой позволяет интенсифицировать массообмен за счет увеличения поверхности контакта фаз и турбулизации жидкости при работе с большими скоростями подачи газовой и жидкой фаз.

В аппарат введены секционные элементы в виде решеток, оборудованных лопастной насадкой; в центре аппарата находится труба, через которую вводится воздух, а жидкая фаза поступает противотоком сверху. Газ, поступая на лопастную насадку, обычно из полиэтилена, вращает ее; это существенно увеличивает поверхность контакта газовой и жидкой фаз.

Примером конструктивного оформления ферментатора группы ФГ может быть аппарат с пневматическим перемешиванием и внутренним циркуляционным контуром (эрлифтом) (рис. 49).



**Рис. 49.** Ферментатор с эрлифтом: 1- штуцер для слива; 2 – аэратор; 3 – змеевик; 4 – штуцер для загрузки; 5 – люк; 6 – корпус аппарата; 7 – диффузор; 8 – рубашка; 9 – труба перепада давления



В аппарате отсутствует механическое перемешивание, что препятствует проникновению в биореактор посторонних микроорганизмов, поэтому проще поддерживать асептические условия. Воздух для аэрации среды подается в нижнюю часть вертикального канала по трубе аэратора 2, расположенной вертикально в ферментаторе. Аэратор 2, конструкция которого обеспечивает вихревое движение выходящего воздуха, расположен в нижней части диффузора 7 и насыщает питательную среду воздухом.

Газожидкостная смесь поднимается по диффузору и перемещается через его верхний край. В этой же зоне часть воздуха уходит из аппарата, и более плотная среда опускается вниз в кольцевом пространстве между корпусом ферментатора и диффузором.

Так происходит многократная циркуляция среды в ферментаторе. Для отвода биологического тепла внутри ферментатора установлен змеевик 3, дополнительно аппарат снабжен секционной рубашкой 8.

Недостатком этих аппаратов является низкая интенсивность массообмена по кислороду. Ферментаторы такого типа выпускаются объемом 25, 49, 63 и 200 м<sup>3</sup> (Приложение, табл. 5).

Ферментаторы с механическим перемешиванием барботажного типа широко применяются для стерильных процессов выращивания микроорганизмов – продуцентов БАВ, так как они позволяют легко изменять технологические условия и эффективно доставлять к растущим клеткам воздух, необходимый для их развития.

Ферментатор такого типа представляет собой вертикальный аппарат цилиндрической формы с эллиптической крышкой и днищем, изготовленный из стали X18H10T или биметалла. Отношение высоты к диаметру равно 2,6 : 1.

На крышке аппарата расположены приводы пеногасителя и перемешивающего устройства, состоящего из электродвигателя, редуктора, муфты, подшипника и сальника. Здесь же установлены штуцеры для загрузки питательной среды и посевного материала, подачи и вывода воздуха,

смотровые окна, люки для погружения моющей механической головки; предохранительный клапан.

Внутри аппарата по его центральной оси проходит вал с перемешивающими устройствами, состоящими из одной открытой турбины (т.е. лопастной мешалки), установленной под барботером, и двух закрытых турбин диаметром 600-1000 мм и лопастями шириной 150-200 мм.

Для выгрузки культуры в днище аппарата предусмотрен спусковой штуцер. Внутри корпуса проходит вал с закрепленными на нем перемешивающими устройствами, состоящими из закрытых турбин. Барботер соединен с трубой для подвода воздуха и выполнен в виде разборного ромба из перфорированных труб, в верхней части расположены в шахматном порядке 2000 - 3000 отверстий.

Воздух барботируют в культуральную жидкость. При этом образуются мелкие пузырьки, и за счет механического перемешивания обеспечивается равномерное распределение воздуха. Турбинные мешалки, разбивая крупные пузырьки воздуха, разносят их по всему реактору и увеличивают время пребывания в культуральной среде. Эффективность распределения воздуха зависит от типа мешалки, числа оборотов, физико-химических свойств среды.

Ферментатор оборудован рубашкой, состоящей из 6 – 8 ярусов-секций. Площадь поверхности охлаждения рубашки  $60 \text{ м}^2$ , внутренняя поверхность которой состоит из змеевиков диаметром 600 мм и общей высотой 2,4 м.

Ферментатор рассчитан для работы под избыточным давлением 0,25 МПа и стерилизации при 130 – 140 °С, а также для работы под разрежением. В процессе выращивания микроорганизмов давление внутри ферментатора в пределах 50 кПа; расход стерильного воздуха до  $1 \text{ м}^3/\text{мин}$ . Высота столба жидкости в аппарате 5 - 6 м при высоте аппарата более 8 м.

При интенсивном перемешивании культуральной среды происходит ее вспенивание, поэтому рабочий объем биореактора не превышает 70 % общего объема. Свободное пространство над поверхностью раствора используется как

буферное, где накапливается пена и таким образом предотвращается потеря культуральной жидкости.

В пенящейся жидкости условия аэрации лучше, чем в плотных растворах (при условии непрерывного перемешивания и циркуляции слоя пены, т.е. при исключении нахождения микроорганизмов вне культуральной жидкости). Вместе с тем, вспенивание может привести к переувлажнению фильтров в отверстиях, через которые воздух выходит из биореактора, уменьшению потока воздуха и к попаданию в ферментатор посторонних микроорганизмов.

Для обеспечения стерильности процесса предусмотрены торцевые уплотнения вала перемешивающего устройства с паровой защитой. Торцевые уплотнения рассчитаны для работы при давлении до 0,28 МПа и остаточном давлении не ниже 0,0027 МПа, температуре 30 - 250 °С и частоте вращения вала до 500 мин<sup>-1</sup>. С помощью торцевых уплотнений удастся практически полностью предотвратить утечку среды или попадание воздуха в полость аппарата в месте вывода вала. Торцевые уплотнения, соприкасающиеся с рабочей средой, изготавливаются из стали X18H10T и X17H13M2T, а также из титана BT-10.

Длительность безотказной работы торцевого уплотнения не менее 2000 ч при ресурсе работы 8000 ч.

*Ферментаторы с пневматическим перемешиванием среды* внешне напоминают ферментаторы с механическим перемешиванием, однако у них отсутствуют механические перемешивающие устройства. Аэрирующим устройством является диффузор, выполненный в виде цилиндра с раструбом у основания, вмонтированный внутрь ферментатора.

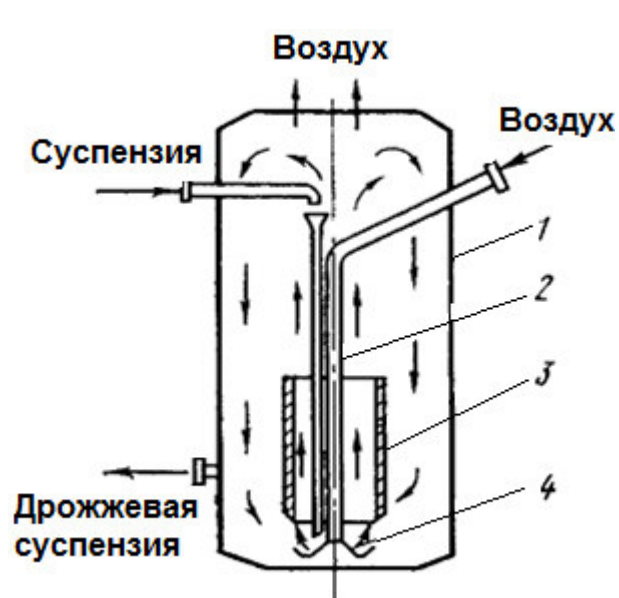
Аэратор, т.е. распылительное устройство, смонтирован по осевой линии аппарата. Воздух под давлением вводится в аэратор по касательной к окружной розетке с помощью направляющих лопаток, за счет чего создается вихревое движение воздушно-жидкостной эмульсии. Эмульсия непрерывно циркулирует по внутреннему замкнутому контуру: вначале через верхние кромки цилиндра,

затем через кольцевое пространство между внутренней стенкой аппарата и внешней стороной аэратора и вновь поднимается вверх через раструб.

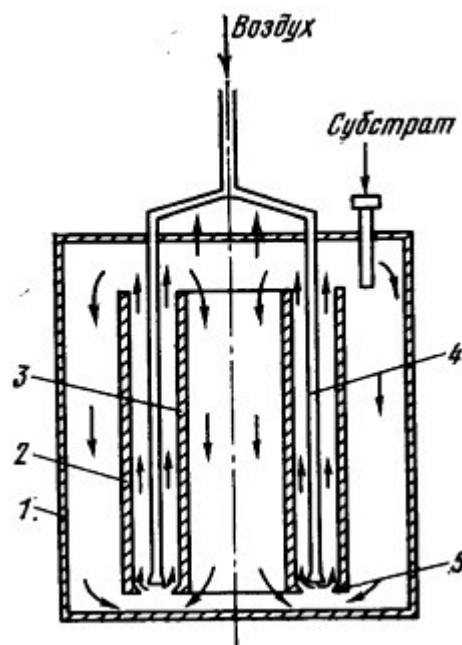
Помимо этой конструкции существуют и другие ферментаторы этого типа: ферментаторы шаровые с пневматическим перемешиванием (аппарат имеет форму шара) и ферментаторы с форсуночным подводом воздуха.

В аппарате отсутствует механическое перемешивание, поэтому проще поддерживать асептические условия. Воздух для аэрации среды подается по трубе, расположенной вертикально в ферментаторе.

К недостаткам ферментаторов с эрлифтом следует отнести низкую интенсивность массообмена по кислороду.



**Рис. 50.** Ферментатор системы Лефрансуа – Мариинне: 1-корпус; 2- воздуховод; 3- диффузор; 4- кювета



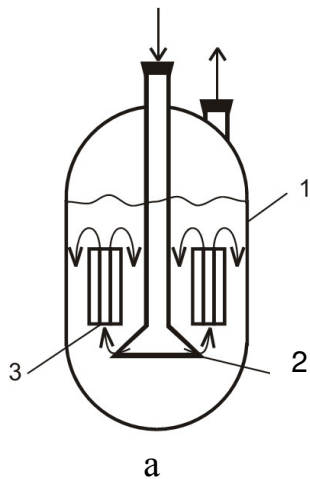
**Рис. 51.** Ферментатор с рассредоточенным воздухораспределением: 1-корпус; 2- внешний и 3- внутренний диффузоры; 4- воздуховод; 5- распределительная воронка

В ферментаторах системы Лефрансуа – Мариинне отсутствует приспособление для механического перемешивания и пеногашения (рис. 50, 51). Перемешивание жидкости производится также воздухом по типу эрлифтных насосов. Для этого в нижней части этого аппарата установлен диффузор. Воздух подается через воздуховод, проходящий через центр диффузора.

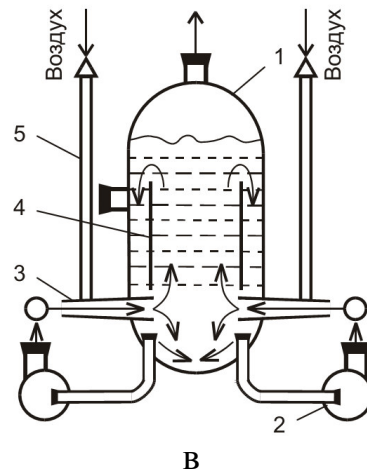
Укрепленные на воздуховоде кювета и конус на диффузоре направляют поток жидкости с диспергированным воздухом вверх по диффузору, при этом часть воздуха отделяется от потока жидкости и отводится сверху в атмосферу, другая же часть вместе с пеной поступает в низ аппарата через кольцевое пространство, образуемое стенками диффузора. При этом пена гасится и сжижается. Недостатком конструкции является высокий расход воздуха.

*Ферментеры с вводом энергии жидкой фазой* (группа **ЖФ**) наиболее сложны по конструкции и энергоемки, но обеспечивают наиболее высокие по сравнению с группой ферментеров ФГ значения коэффициента массопередачи кислорода, свыше  $6 \text{ кг}/(\text{м}^3 \cdot \text{ч})$ . В данных аппаратах ввод энергии осуществляется жидкой фазой, обычно самовсасывающими мешалками или насосами; в последнем варианте жидкость вводится в аппарат через специальное устройство (сопло, эжектор, диспергатор).

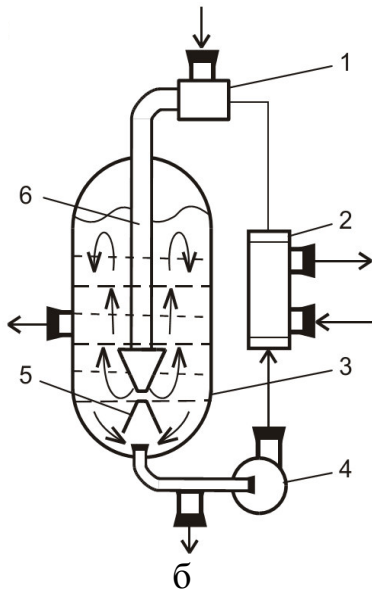
Данные аппараты также можно подразделить на: ферментеры с самовсасывающими мешалками и струйные (рис. 52). Первые не требуют специальных воздуходувных машин. Поступление в них воздуха происходит в результате разрежения в воздушной камере мешалки, соединенной с воздухопроводом и с жидкостью, отбрасываемой лопатками мешалки; в эжекционных ферментерах возможна рециркуляция газовой фазы, что экономит субстрат, однако требуется наличие специальных насосов для перекачки газосодержащей культуральной среды. Применение эжекционного ввода газовых субстратов в ферментер может интенсифицировать массообмен на порядок. Струйные ферментеры (с затопленной или падающей струей) оборудуются мощными насосами, которые забирают культуральную жидкость из нижней части аппарата и через напорный трубопровод подводят поток к аэрирующему устройству (по типу шахтного перепада или напорно-струйные). Струя жидкости под давлением свободно падает сверху и пронизывает аэрируемую жидкость до дна аппарата. Происходят интенсивные турбулизация и перемешивание жидкости. Внизу жидкость вновь засасывается насосом и снова подается вверх аппарата, то есть



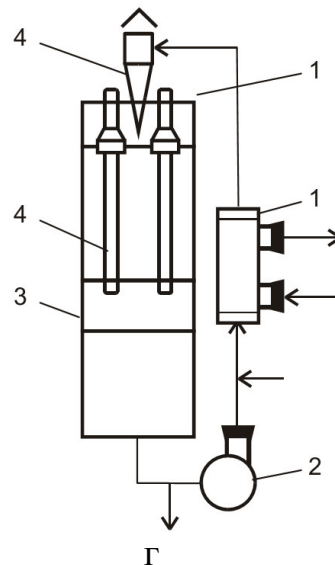
*с самовсасывающей мешалкой:*  
 1 – корпус, 2 – мешалка, 3 – циркуляционный контур- теплообменник



*эжекционный:*  
 1 – корпус, 2 – насос, 3 – эжектор; - - - - - рассекатель; 5 – подача воздуха



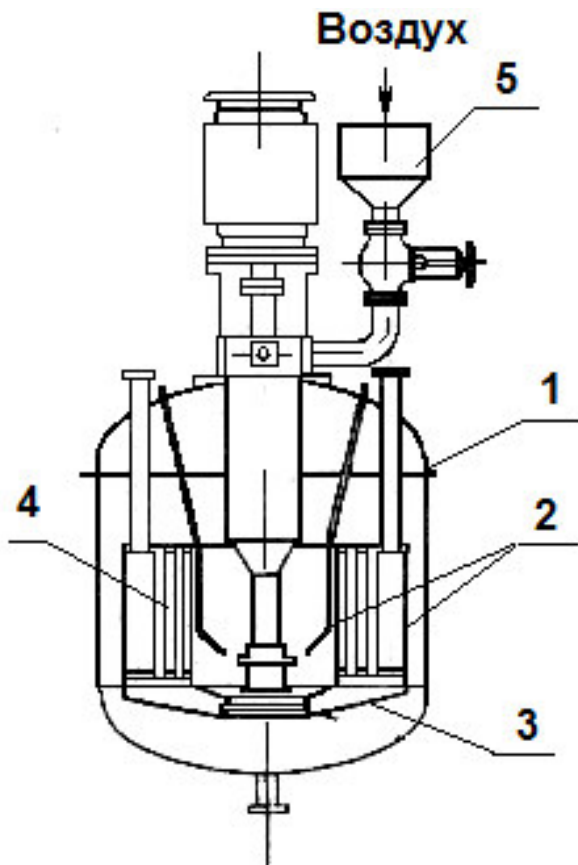
*струйный с затопленной струей:*  
 1 – эжектор; 2 – теплообменник;  
 3 – корпус; 4 – насос; 5 – рассекатель; 6 – труба с насадкой



*струйный с плавающей струей:*  
 1 – теплообменник; 2 – насос;  
 3 – корпус; 4 – эжектор

**Рис. 52.** Ферментеры с вводом энергии жидкой фазой (группа ФЖ) (Виестур и др. 1986).

возникает замкнутый контур циркуляции. Недостатками данных аппаратов являются потери энергии при перекачке жидкости, трудности проектирования в связи с отсутствием надежных методик расчета конструкций и режимов работы струйных и эжекционных устройств.



**Рис. 53.** Ферментатор с самовсасывающей мешалкой непрерывного действия: 1- корпус; 2- диффузор; 3 - самовсасывающая мешалка; 4 – теплообменник; 5 - фильтр

направляющих диффузоров, разграничивающих восходящие и нисходящие потоки. Теплообменные устройства выполнены в виде трубок, установленных в трубных решетках диффузоров.

*Ферментаторы с подводом энергии газовой и жидкой фазами (группа ФЖГ).* Основными их конструкционными элементами являются перемешивающие устройства всех известных типов, а также наличие в совокупности насосов и перемешивающих устройств. Это могут быть аппараты с группой самовсасывающих мешалок и насосом для перекачивания культуральной жидкости и другие сочетания перемешивающих и аэрирующих устройств. Коэффициент массопереноса кислорода в таких ферментерах может в принципе иметь любые из известных значения.

Ферментаторы периодического действия из групп ФЖГ применяют с 1944 года в промышленности для получения антибиотиков, витаминов и других биологически активных веществ. Его конструкция обеспечивает стерильность

Широкое распространение из группы ФЖ в фармацевтическом производстве получили ферментаторы с самовсасывающими мешалками (рис. 53). Для выращивания чистой культуры созданы ферментаторы вместимостью 0,32; 3,2 и 50 м<sup>3</sup>. Ферментатор представляет собой вертикальный цилиндрический аппарат, снабженный циркуляционными, теплообменными и аэрирующими устройствами.

В качестве циркуляционных устройств использованы системы

ферментации в течение длительного времени (нескольких суток) при оптимальных условиях для роста и жизнедеятельности продуцента.

Ферментаторы такой конструкции изготавливают объемами 1,25; 2,0; 2,5; 3,2; 4,0; 5,0; 6,3; 10,0; 16,0; 20,0; 32,0; 50,0; 63,0; 100,0 и 160,0 м<sup>3</sup>.

Обычно это цилиндрический вертикальный аппарат со сферическим днищем, снабженный аэрирующим, перемешивающим и теплопередающим устройствами. Воздух для аэрации поступает в ферментатор через барботер, установленный под нижним ярусом мешалки. С точки зрения эффективности диспергирования воздуха конструкция барботера принципиальной роли не играет при наличии мешалки, однако, с точки зрения эксплуатации, наиболее удобным является квадратный барботер, который получил наибольшее распространение. Отверстия в барботере направлены вниз, во избежание засорения биообъектами. Общая площадь отверстий должна быть на 25 % больше площади поперечного сечения трубопровода, подводящего воздух. Барботер по своим размерам должен соответствовать диаметру мешалки, чтобы выходящий из него воздух попадал в зону ее действия.

Эффективность работы ферментатора определяется, прежде всего, необходимой интенсивностью перемешивания. Перемешивающие устройства служат для сохранения равномерного температурного поля по всему объему аппарата, своевременного подвода продуктов питания к клеткам и отвода от них продуктов метаболизма, а также интенсификации массопередачи кислорода. Для создания в ферментаторе условий "полного отражения" во избежание образования вращательного контура, который резко снижает интенсивность перемешивания, в аппарате устанавливают отражательные перегородки (отбойники). Ширина их составляет 10 - 12 см. Обычно рекомендуют устанавливать 4 отражательных перегородки, несколько отступая от стенок ферментатора.

Ферментаторы указанных трех групп имеют большое количество общих элементов. Различие же состоит в конструкциях аэрирующих и перемешивающих устройств.



В последние годы апробированы мембранные биореакторы, биореакторы с полыми волокнами и некоторые другие.

Важным элементом в конструкции ферментатора являются теплообменные устройства. Применение высокопродуктивных штаммов биообъектов, концентрированных питательных сред, высокий удельный расход мощности на перемешивание – все эти факторы вызывают существенное возрастание тепловыделений, и для отвода тепла в ферментаторе устанавливаются наружные и внутренние теплообменные устройства. Промышленные ферментаторы, как правило, имеют секционные рубашки, а внутри аппарата – четыре змеевика.

Перечисленные типы аппаратов возникли в основном в течение «эры» антибиотиков и белка одноклеточных и применяются главным образом в технической микробиологии.

Прогресс в области получения клеточных и рекомбинантных культур выдвигает специальные требования к биореакторам. При этом на первый план выдвигаются такие показатели, как стабильность биологических агентов, повышенные требования к асептике, лимитация срезовых условий при перемешивании и др. Однако многие из таких конструкций пока еще носят экспериментальный характер.

С использованием указанных выше классификаций удастся разработать единые методы инженерных расчетов основных конструктивных элементов и режимов работы ферментаторов. Так, например, фирма «New Brunswick Scientific Co.», Inc. (США) предложила ферментер BioFlow III для периодического и непрерывного культивирования микробных, животных и растительных клеток, совмещенный с микропроцессором и персональным компьютером (рис. 54).



Copyright © 1999-2007 Artisan Scientific

**Рис. 54.** Ферментер BioFlow III

В датской мультинациональной компании «Gist-Brocades» в 1987 году был сконструирован и изготовлен промышленный ферментатор для производства пенициллина объемом 200 м<sup>3</sup>.

Ряд стран специализируется на выпуске широкого ассортимента оборудования для культивирования различного назначения (фирма NBS - США; «Полиферм, Биотек» - Швеция; «Марубиши» - Япония; LH – «Ферментейшн» - Великобритания; «Браун» - Германия; БИОР-0,1, БИОР-0,2 - Россия, институт биологического приборостроения с опытным заводом АН РФ). Основные типы ферментаторов приведены в приложении.

#### **4.1. Стерилизация и очистка воздуха от микроорганизмов при ферментации**

Для стерилизации биореактора обычно используют пар под давлением. Внутри биореактора не должно быть "мертвых зон", недоступных для пара во

время стерилизации. Стерилизации подлежат все клапаны, датчики, входные и выходные отверстия.

Стерильность обеспечивается и герметизацией биотехнологического оборудования, работающего в асептических условиях. Стерильная передача жидкости осуществляется через штуцеры парового затвора.

Технологическая обвязка биореактора исключает контаминацию культуральной жидкости посторонней микрофлорой и возможность попадания продуктов биосинтеза в окружающую среду. Основные агенты, контаминирующие клеточные культуры, – бактерии, дрожжи, грибы, простейшие, микоплазмы, вирусы. Источники контаминации – воздух, пыль, питательные среды, рабочие растворы, оборудование, рабочий персонал.

Очистка воздуха от микроорганизмов и аэрозольных частиц осуществляется через фильтры предварительной очистки (комбинированные глубинные фильтры — бумага, картон, тканевые материалы), которые устанавливаются на всасывающей линии перед компрессором (воздух очищается от частиц размером более 5 мкм) и фильтры тонкой очистки (ткань ФП, удаляющая частицы размером до 0,3 мкм, металлокерамические и мембранные фильтры).

Металлокерамические фильтры изготовлены из калиброванных металлических порошков (бронзы, никеля, нержавеющей стали, титана) способами спекания, прессования, прокатки; размер пор варьирует от 2 до 100 мкм. Металлокерамические фильтры стерилизуют при температуре 150 °С 50 мин. Они стойки к действию сильных кислот, щелочей, окислителей, спиртов, могут использоваться при температуре от -250 °С до +200 °С.

Преимущество металлокерамических фильтрующих элементов – простота регенерации, большой срок работы (5-10 лет). В отличие от волокнистых, нетканых и фторопластовых фильтров, зернистые металлокерамические материалы имеют неизменную структуру, химически инертны, поддаются любым методам стерилизации, отличаются высокой механической прочностью, просты в изготовлении.

Мембранные фильтры патронного и кассетного типа, несмотря на менее значительный срок службы (1 год), обладают высокой эффективностью, надёжны в работе и легко заменяемы.

Отмечена способность ряда фильтрующих материалов, заряженных отрицательно, задерживать живые клетки, бактерии, вирусы, эритроциты, лимфоциты и тромбоциты. Частицы, размер которых меньше величины пор фильтрующего материала, остаются на фильтре, если электрический потенциал частиц и стенок пор фильтра имеет противоположные заряды. Это явление наблюдается при использовании в качестве фильтрующих элементов мембран с соответствующими электростатическими свойствами.

Отработанный воздух, отводимый из лабораторных и производственных помещений, контролируется на чистоту (отсутствие микроорганизмов).

Для обслуживания установок глубинного культивирования применяют автоматизированную модульную систему, включающую:

- очистку и стерилизацию воздуха и пара с использованием металлокерамических и титановых фильтрующих элементов; модули технологической обвязки, содержащие автономную систему термостатирования, запорную и регулирующую арматуру, индивидуальные входные и выходные фильтры, электропневмообразователи и другие регулирующие устройства;
- блок автоматического контроля и управления, содержащий программное устройство, преобразователи сигналов от измерительных электродов, газоанализаторы для измерения  $O_2$ ,  $CO_2$ , pH, температуры,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ;
- системы цифровой и диаграммной индикации текущих параметров культивирования.

Установки глубинного культивирования снабжены блоками дистанционного измерения давления в биореакторе и его рубашке, блоками дистанционного контроля интенсивности аэрации воздухом или газовой смесью (кислорода и азота, кислорода и углекислого газа, воздуха и углекислого газа, азота и углекислого газа).

Блок автоматического управления позволяет контролировать и поддерживать на заданном уровне программную стерилизацию биореактора и арматуры, скорость вращения мешалки и дистанционный контроль открытия или закрытия вентилей и регулирующих клапанов.

Основные газовые выбросы в атмосферу предприятий по производству антибиотиков, содержащие вредные вещества, включают, кроме воздушных выбросов общеобменной и местной вентиляции, технологические воздушные выбросы при биосинтезе антибиотиков, выбросы котельных и некоторых других вспомогательных производств. Различными способами очистки обеспечивается улавливание около 60 % вредных веществ, отходящих от всех источников загрязнения.

Газообразные вредные вещества состоят в основном из окиси углерода (77,4 %), сернистого газа (15,2 %) и окислов азота (7,4 %).

К специфическим для производства антибиотиков жидким и газообразным продуктам относятся пары органических растворителей, составляющие 24,3 % от общей суммы выбрасываемых веществ.

Кроме того, в воздушных выбросах присутствует целый ряд примесей паров различных веществ, составляющих 0,4 % от общей суммы выбрасываемых в атмосферу жидких и газообразных продуктов. Среди них преобладает хлористый водород, пары соляной кислоты, формальдегид и трикрезол.

Неспецифические для производства антибиотиков твердые вещества в выбросах улавливаются газопылеочистными установками на 90 %, газообразные выбросы котельных рассеиваются с помощью высоких труб. Специфические для производства антибиотиков твердые вещества из воздушных выбросов на 92,5 %, органические растворители – на 10 %, обезвреживается 5,4 % от объема воздушных выбросов при биосинтезе антибиотиков.

## Библиографический список

1. Зеленский, В.Е. Процессный инжиниринг – основополагающий инструмент функционирования и модернизации фармацевтической и смежных технологий / В.Е. Зеленский - <http://zielenski.narod.ru/Pharmaceutical-process-engineering-2012.pdf>. (24.04.2015).
2. <http://base.safework.ru/iloenc?doc&nd=857200539&nh=0&ssect>(24.04.2015).
3. Фирсов, Н.Н. Микробиология: словарь терминов / Н.Н. Фирсов - М: Дрофа, 2005 . - 256 с.
4. Бочагин, Ф.С. Основные требования GMP, предъявляемые к реакторам для фармацевтического химического синтеза / Ф.С. Бочагин, О.А. Якименко // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2014. - № 4(9). -С. 42-49.
5. Тютенков, О.Л. Специальное технологическое оборудование химико-фармацевтической промышленности / О.Л. Тютенков. – М.: ЦБНТИ, Медпром, 1974. - 291 с.
6. [http://www.gtglasslined.ru/1-glass-lined-reactor/169378?\\_openstat=ZGlyZWN0LnlhbmRleC5ydTsxMDEyMTkxOTs1MjYwNDEwMDg7eWFuZGV4LnJ1OnByZW1pdW0&yclid=5850022912582966954](http://www.gtglasslined.ru/1-glass-lined-reactor/169378?_openstat=ZGlyZWN0LnlhbmRleC5ydTsxMDEyMTkxOTs1MjYwNDEwMDg7eWFuZGV4LnJ1OnByZW1pdW0&yclid=5850022912582966954)
7. <http://www.tatcp.ru/upload/tirit/2.pdf>(24.04.2015).
8. [catalogs/pdf/hpr.pdf](#) (24.04.2015).
9. Тимонин, А.С. Основы конструирования и расчета химико-технологического и природоохранного оборудования: справочник. В 2 т. / А.С. Тимонин. - Изд. 2-е, переработ. и доп. - Калуга: Изд-во Н. Бочкаревой - Т.1. - 845 с.; Т.2 - 1018 с.
10. Леонова, М.В. Экстракционные методы изготовления лекарственных средств из растительного сырья: учебно-методическое пособие / М.В. Леонова, Ю.Н. Климочкин. - Самара: Самар. гос. техн. ун-т, 2012. - 118 с.

11. Кузнецова, Г.И. Центробежные экстракторы ЦЭНТРЭК / Г.И. Кузнецова, А.А. Пушкова, А.В. Косогорова; РХТУ им. Д.И. Менделеева. - М., 2002. - 214 с.
12. Чуешков, В.И. Промышленная технология лекарств: учебник. В 2-т. Т. 1. / В.И. Чуешков [и др.] - Харьков: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. - 560 с.
13. Шкоропад, Д.Е. Центробежные жидкостные экстракторы / Д.Е. Шкоропад, И.В. Лысковцев - М.: Машгиз, 1962. - 216 с.
14. Гельперин, Н.И. Основные процессы и аппараты химической технологии. В 2 т. Том 1, 2 / Н.И. Гельперин - М.: Химия, 1981. - Т.1. - 384с. Т.2. - 812с.
15. Гиндин, Л.М. Экстракционные процессы и их применение / Л.М. Гиндин. - М.: Наука, 1984. - 144 с.
16. <http://msd.com.ua/mashinostroenie/oborudovanie-dlya-zhidkostnoj-ekstrakcii/> (24.04.2015).
17. <http://umotnas.ru/umot/lekcija-16-ekstrakcija-v-sisteme-jidkoste--jidkoste/>(24.04.2015).
18. <http://www.dgmrussia.ru/ru/catalog/29/44/>(24.04.2015).
19. [http://tirit.org/rousselet/extractor\\_bxp.php](http://tirit.org/rousselet/extractor_bxp.php)(24.04.2015).
20. <http://plo.kz/index.php/promyshlennoe-oborudovanie/ekstraktory/219-ekstraktory-tsentrobeznyye-zhidkofaznyye-serii-bxp>(24.04.2015).
21. <http://www.rousselet-robotel.ru/principy/principy2.html>(24.04.2015)
22. <http://modequ.ru/sites/default/files/rousselet.pdf> (24.04.2015).
23. [http://www.prombiofit.com/ngd.html?\\_openstat=ZGlyZWN0LnlhbmRleC5ydTsyNDQ2OTs3NzcxMDQ3O3lhbmRleC5ydTpwcmVtaXVt&yclid=5850024500404970368](http://www.prombiofit.com/ngd.html?_openstat=ZGlyZWN0LnlhbmRleC5ydTsyNDQ2OTs3NzcxMDQ3O3lhbmRleC5ydTpwcmVtaXVt&yclid=5850024500404970368) (24.04.2015).
24. <http://zadocs.ru/sport/2975/index.html?page=9> (24.04.2015).
25. <http://www.agro-mash.ru/Perkol.html> (24.04.2015).
26. <http://yandex.ru/images/search?text=%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D1%8F%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%8B-%D1%8D%D0%BA%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%8>

- 2%D0%BE%D1%80%D1%8B&img\_url=http%3A%2F%2Fmedicalplanet.su%2Ffarmacia%2FImg%2F293.jpg&pos=0&rpt=simage&stype=image&lr=5&noreask=1&source=wiz&uinfo=sw-1920-sh-1080-ww-1903-wh-952-pd-1-wp-16x9\_1920x1080 (24.04.2015)..
- 27.<http://www.agro-mash.ru/Perkol.html>(24.04.2015).
28. Елинов, К.П. Основы биотехнологии. Для студентов, аспирантов и практических работников / К.П. Елинов - СПб: Изд. фирма «Наука», 1995. -600 с.
- 29.Виестур, У.Э.Системы ферментации / У.Э. Виестур, А. М. Кузнецов, В.В. Савенков; АН ЛатвССР, Ин-т микробиологии им. Августа Кирхенштейна - Рига: Зинатне, 1986. - 174с.
- 30.НПО АГРОМАШ <http://www.agro-mash.ru/fermentator-tsilindrichesky-erliftnyi.htm> (24.04.2015).
- 31.НПО АГРОМАШ <http://www.npoprom.ru/oborudovanye/fermenteryi/> (24.04.2015).
- 32.<http://medicalplanet.su/farmacia/274.html>(24.04.2015).
- 33.<http://medicalplanet.su/farmacia/271.html>(24.04.2015).
- 34.<http://www.industrial.com.ua/ru/catalog/9129e2dd1b7109553a4441482710ad8e/526?p=6>(24.04.2015).
- 35.<http://industrial.com.ua/ru/catalog/equipment-for-the-production-of-liquid-dosage-forms>(24.04.2015).
- 36.<http://techlekform.ru/tehnologiya-summarnyih-galenovyyih-preparatov/nastoyki/perkolyatsiya.html>(24.04.2015).
- 37.[http://himmiks.com.ua/index.php?option=com\\_content&view=article&id=25&Itemid=34](http://himmiks.com.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=25&Itemid=34)(24.04.2015).
- 38.Винаров, А.Ю. Лабораторные и промышленные ферментеры : учеб. пособие / А.Ю. Винаров, А.А. Кухаренко, В.И. Панфилов.- М.: РХТУ им. Д.М.Менделеева. 2004. - 97 с.
- 39.НПОПРОМ - <http://www.npoprom.ru/oborudovanye/fermenteryi/> (12.01.15)
- 40.Bioengineering AG - <http://www.bio-rus.ru/articles/34.html> (24.04.2015).



41. Портал EquipNet.ru Технологическое оборудование. Ферментаторы - [http://www.equipnet.ru/company-news/other/other\\_1418.html](http://www.equipnet.ru/company-news/other/other_1418.html) (24.04.2015).
42. Громова, Н.Ю. Технология синтеза и биосинтеза биологически активных веществ: учебное пособие / Н.Ю. Громова, Ю.Ю. Косивцов, Э.М. Сульман.- Тверь: ТГТУ, 2006. - 84 с.
43. Егоров, Н.С. Основы учения об антибиотиках/ Н.С. Егоров.– М.: Высшая школа, 1986.- 448с.
44. Чхенкели, В.А. Биотехнология: учебное пособие / В.А. Чхенкели – СПб.: Проспект науки, 2014. – 336 с.
45. Мосичев, М.С. Общая технология микробиологических производств / М.С. Мосичев, А.А. Складнев, В.Б. Котов.– М.: Легкая и пищевая промышленность, 1982.- 264с.
46. Ферментация и технология ферментов / Д.Уонг [и др.]; пер. с англ. – М.: Легкая и пищевая промышленность, 1983. – 336 с.
47. Грачева, И. М. Технология ферментных препаратов / М.И. Грачева. – 2-е изд., перераб. и доп. - М. : Агропромиздат, 1987. - 335 с.
48. Биотехнология: учебное пособие для вузов /под ред. Н.С. Егорова, В.Д. Самуилова.- М.: Высшая школа, 1987. - С. 15-25.
49. Основы фармацевтической биотехнологии: учебное пособие / Т.П. Прищеп [и др.]. – Ростов-на-Дону.: Феникс; Томск: Издательство НТЛ, 2006. - 256 с.
50. Производство белковых веществ. Биотехнология: учеб. пособие для вузов. Кн. 5 / [В.А.Быков и др.]. – М.: Высш. шк. – 1987. – 142 с.
51. Сазыкин, Ю. О. Биотехнология: учебное пособие для студентов высш. учеб. заведений / Ю.О. Сазыкин, С. Н. Орехов, И.И. Чакалева; под ред. А.В. Катлинского. – 3-е изд., стер. – М.: Издательский центр "Академия", 2008. – 256 с.
52. Северин, С.Е. Биохимия и медицина – новые подходы и достижения / С.Е. Северин. – М.: Русский врач, 2006. – 94 с.

53. Тихонов, А.И. Технология лекарств: учеб. для фармац. вузов и фак. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных. - Харьков: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002 - 704 с.
54. ООО ИТП "ПРОМБИОФИТ" - <http://www.prombiofit.com/ngd.html?yclid=5820770582378630822>(24.04.2015).
55. НПО "Фармоборуд" - <http://фармоборуд.рф/bioreaktor.html>(24.04.2015).
56. Лекции по микробиологии и биотехнологии - [http://www.sunhome.ru/books/b.lekcii\\_po\\_mikrobiologii\\_i\\_biotehnologii/14](http://www.sunhome.ru/books/b.lekcii_po_mikrobiologii_i_biotehnologii/14)(24.04.2015).
57. Машиностроительная компания NORMIT - <http://normit.ru/pishchevye-produkty-i-napitki/katalog-oborudovaniia/613-fermentery-fermentatory> (24.04.2015).
58. Самуйленко, А.Я. Основы технологии производства ветеринарных биологических препаратов / А.Я. Самуйленко, Е.А. Рубан - М.: ВНИТИБП, 2000. - Т.1.- С. 1-376.; -Т.2.- С. 379 -781.
59. Глик, Б. Молекулярная биотехнология / Б. Глик, Дж. Пастернак. - М.: Мир, 2002. - 589 с.
60. Воинов, Н.А. Характеристика газо-жидкостных биореакторов / Н.А. Воинов, Т.Г. Волова - <http://medbe.ru/materials/problems-i-metody-biotekhnologii/kharakteristika-gazozhidkostnykh-bioreaktorov/>(24.04.2015).
61. Промышленная технология лекарств [Электронный ресурс]. Электронный учебник. Авторы: Чуешов В.И., Гладух Е.В., Ляпунова О.А., Сайко И.В., Сичкарь А.А., Рубан Е.А., Крутских Т.В. Составители: Рубан Е.А., Хохлова Л.Н., Грубник И.М., Малиновская С.А., Маслий Ю.С., Бобрицкая Л.А., Гриценко В.И., Спиридонов С.В., Гербина Н.А., Рыбачук В.Д. © Национальный фармацевтический университет, кафедра заводской технологии лекарств. - Харьков, 2010.
62. Полный медицинский справочник фармацевта. М.: Эксмо, 2013. - 784 с.
63. Муравьев, И.А. Технология лекарств: учеб. для вузов / И.А. Муравьев. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 480 с.

64. Технология лекарственных форм: учебник. В 2 т. Т. 1 / Т.С. Кондратьева [и др.]; под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
65. САРТОГОСМ Каталог продукции - [http://www.sartogosc.ru/fermentery\\_bioreactory.html](http://www.sartogosc.ru/fermentery_bioreactory.html)(24.04.2015).
66. Устройство ферментера и его использование в биотехнологии - <http://meduniver.com/Medical/Biology/293.html>(24.04.2015).
67. Компания ТРИС. Промышленные ферментеры /биореакторы - <http://www.biotechno.ru/catalog/76/> (24.04.2015).
68. Компания «Стэнфорд ЛабМед» ферментеры /биореакторы [http://www.labequip.ru/fermentery\\_bioreactory/](http://www.labequip.ru/fermentery_bioreactory/)
69. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Volume 14 . Self-Medication to Technology Transfer Considerations for Pharmaceuticals: v. 14 (Pharmaceutical Technology Encyclopedia) Hardcover – 19 Jun 1996 by James Swarbrick (Editor), James C. Boylan (Editor) 367 стр.
70. Keith Tait. Фармацевтическая промышленность <http://base.safework.ru/>
71. Волова, Т. Г. Биотехнология / Т. Г. Волова. – Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения Российской академии наук, 1999. – 252 с.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ**

## Техническая характеристика экстрактора-сепаратора типа ЕН10007

Производительность, л/ч	до 10000
Число оборотов барабана в минуту	4500
Максимальное давление на выходе из барабана, атм:	
легкой фазы	2,5
тяжелой фазы	4,5
Объем грязевого пространства барабана, л	22
Мощность электродвигателя, кВт	20

### *Экстракторы центробежные (жидкофазные) серии ВХР*

Центробежные экстракторы-сепараторы могут быть выполнены из нержавеющей стали (316L, 304L), специальных сплавов (Hastelloy) или иных конструкционных материалов. Для работы с агрессивными средами все поверхности, контактирующие с продуктом, выполняются из PVDF (фторсодержащего полимера).

Таблица 1

#### Стандартные модели (металлическая основа)

Тип	Диаметр, мм	Полезный объем, л	Расход, л/ч	Скорость, об/мин	Мощность, кВт	Высота, мм
ВХР 040	40	0,11	50	3000	0,02	490
ВХР 080	80	0,30	120	3000	0,12	570
ВХР 190	190	4,2	3000	2900	0,75	1300
ВХР 320	320	17	6000	2900	4	1550
ВХР 360	360	29	10000	2900	5,5	1850
ВХР 520	520	110	25000	1450	7,5	2310
ВХР 800	800	970	60000/80000	970	18,5	3100

Таблица 2

## Химически стойкие модели (PVDF-покрытие)

Тип	Диаметр, мм	Полезный объем, л	Расход, л/ч	Скорость, об/мин	Мощность, кВт	Высота, мм
ВХР 040Р	40	0,11	50	3000	0,02	575
ВХР 130Р	130	1,3	600	1450	0,25	900
ВХР 130РL	130	1,9	850	1450	0,25	970
ВХР 210Р	210	5,6	3000	1450	0,75	1300
ВХР 210РL	210	7,8	4200	1450	0,75	1400
ВХР 360Р	360	29	12000	970	1,5	1910
ВХР 360РL	360	39	16000	970	1,5	2060
ВХР 460Р	460	80	25000	730	2,2	2210
ВХР 620Р	620	175	60000	580	3,6	2900

Таблица 3

## Лабораторные экстракторы из нержавеющей стали

Тип	Диаметр, мм	Полезный объем, л	Расход, л/ч	Скорость, об/мин	Мощность, кВт	Высота, мм
ВХР 012	12	2,2	2	10000	25	285
ВХР 025	25	19	10	8000	41	482

**ЭКСТРАКТОРЫ-РЕЗЕРВУАРЫ**

Технические характеристики экстракторов **РВ-0.25 - 2.5:**

- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| 1. Рабочая вместимость, м <sup>3</sup> | 0,25; 0,63; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 |
| 2. Основной материал                   | 12Х18Н10Т ГОСТ5632-72          |
| 3. Рабочее давление, МПа               | до 0,1                         |
| 4. Частота пульсации, Гц               | 0,1-2,5                        |

5. Амплитуда пульсации, мм	1-200
6. Давление воздуха на пульсацию, МПа	до 0.05
7. Условный проход штуцера, мм	20,4

### ЭКСТРАКТОРЫ «ЛУВЕСТА»

Таблица 4

Техническая характеристика экстракторов-сепараторов «Лувеста» с трехкратным прямоточным смешением

Наименование	Тип экстрактора			
	ЕК 10007	EG 10006	EG 2006	EG 1006
Производительность, л/ч	7000	4500	2000	500
Число оборотов барабана, мин	4500	3800	7500	6200
Максимальное давление жидкости в каждом напорном диске, атм:				
	на выходе тяжелой фазы	5,5	5,0	-
на выходе легкой фазы	3,0	2,5	-	-
Объем барабана, л	60	60	6,5	0,35
Объем грязевого пространства барабана, л	21	21	2,6	0,48
Мощность электродвигателя, кВт	20	16	5,5	3,0

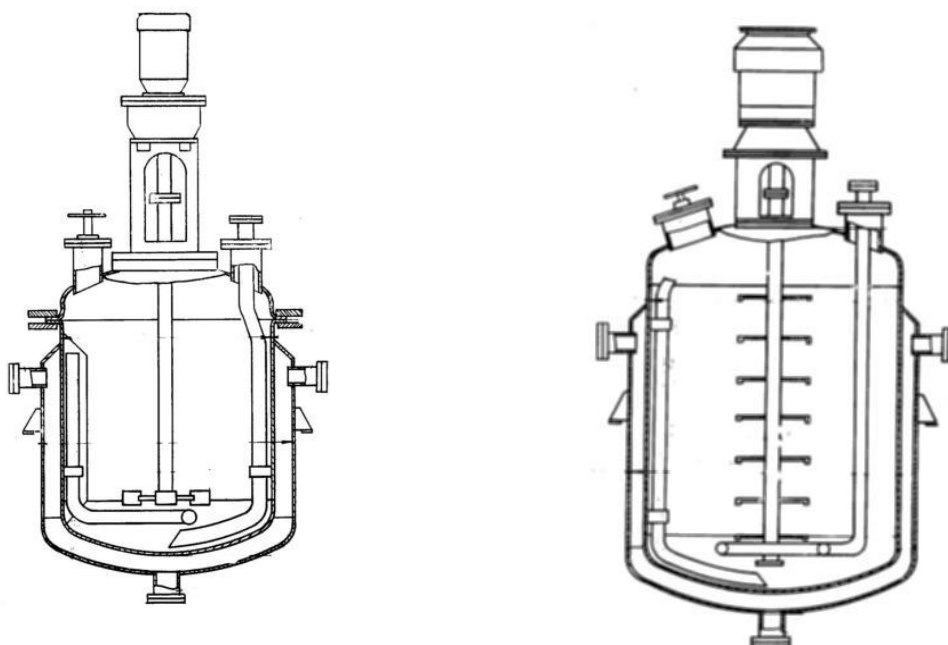
Таблица 5

### Технические характеристики ферментаторов с эрлифтом

Наименование	
Вместимость ферментатора, м <sup>3</sup>	25, 49, 63, 200
Рабочее давление, МПа	0,2 - 0,3
Коэффициент заполнения	0,5
Скорость выхода воздуха из аэратора, м/с	25
Удельный расход воздуха, м <sup>3</sup> на 1 м <sup>2</sup> растущей культуры микроорганизма	0,5 - 2,0

## ФЕРМЕНТЕР-ИНОКУЛЯТОР

Ферментеры-инокуляторы служат для получения антибиотиков или проведения других микробиологических процессов методом глубокой ферментации. Ферментеры изготавливаются из стали марки Х18Н10Т с паровой рубашкой под давлением не более  $3 \text{ кг/см}^2$ , различной мощности, с разной скоростью вращения мешалки. Ферментеры выпускаются со смотровым окном, люком, с трубой перекачивания, с различными штуцерами и т.д.





## ФЕРМЕНТЕР-ИНОКУЛЯТОР ЕМКОСТЬЮ 630 Л

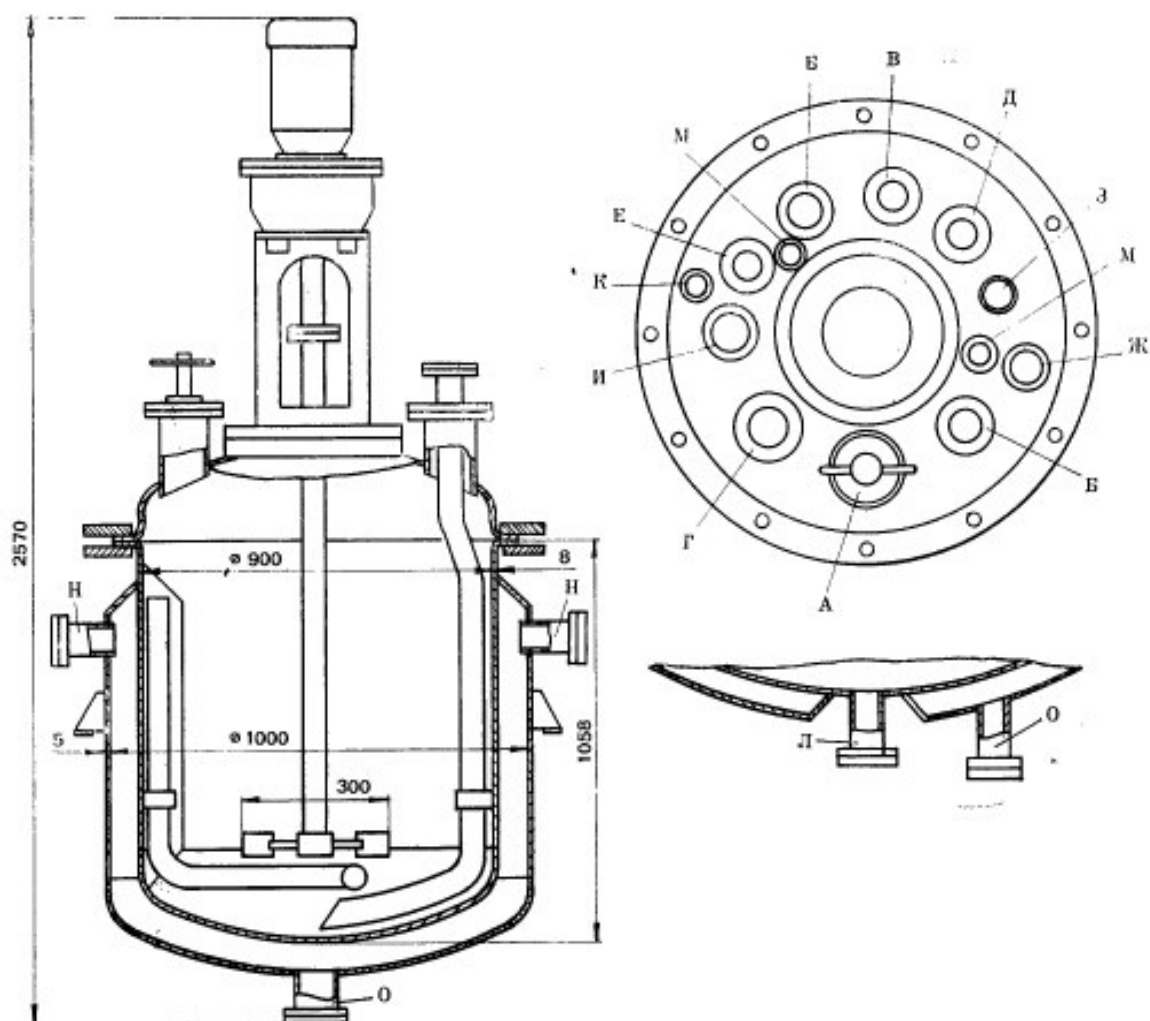


Таблица 6

### Выпускаемые ферментеры-инокуляторы

Вариант	Устройство для выгрузки продукта	Устройство опоры
I	Труба перекачивания	Лапы подвесные
II	Нижний спуск	Лапы подвесные
III	Труба перекачивания	Стойки опорные
IV	Нижний спуск	Стойки опорные

Таблица 7

## Техническая характеристика

Емкость ферментера-инокулятора, л	630
Рабочее давление в корпусе, кг/см <sup>2</sup>	3
Рабочее давление в рубашке, кг/см <sup>2</sup>	3
Мощность электродвигателя, кВт	3
Скорость вращения мешалки, об/мин	260
Вес ферментера-инокулятора, кг	750

Таблица 8

## Диаметры штуцеров

Обозначение	Назначение	Кол-во, шт.	d <sub>y</sub> , мм
А	Люк	1	150
Б	Окно смотровое	2	80
В	Для трубы передавливания	1	70
Г	Для манометра с разделительной мембраной	1	80
Д	Для трубы барботера	1	50
Е	Для выхода воздуха	1	32
Ж	Для посева	1	32
З	Для взятия пробы	1	20
И	Для гильзы термометра	1	50
К	Для термометра сопротивления	1	М 27x2
Л	Для нижнего спуска	1	40
М	Для очистки смотровых окон	2	10
Н	Для входа пара или выхода охлаждающей воды	2	40
О	Для выхода конденсата или входа охлаждающей воды	1	40

## ФЕРМЕНТЕР ЕМКОСТЬЮ 1000 Л

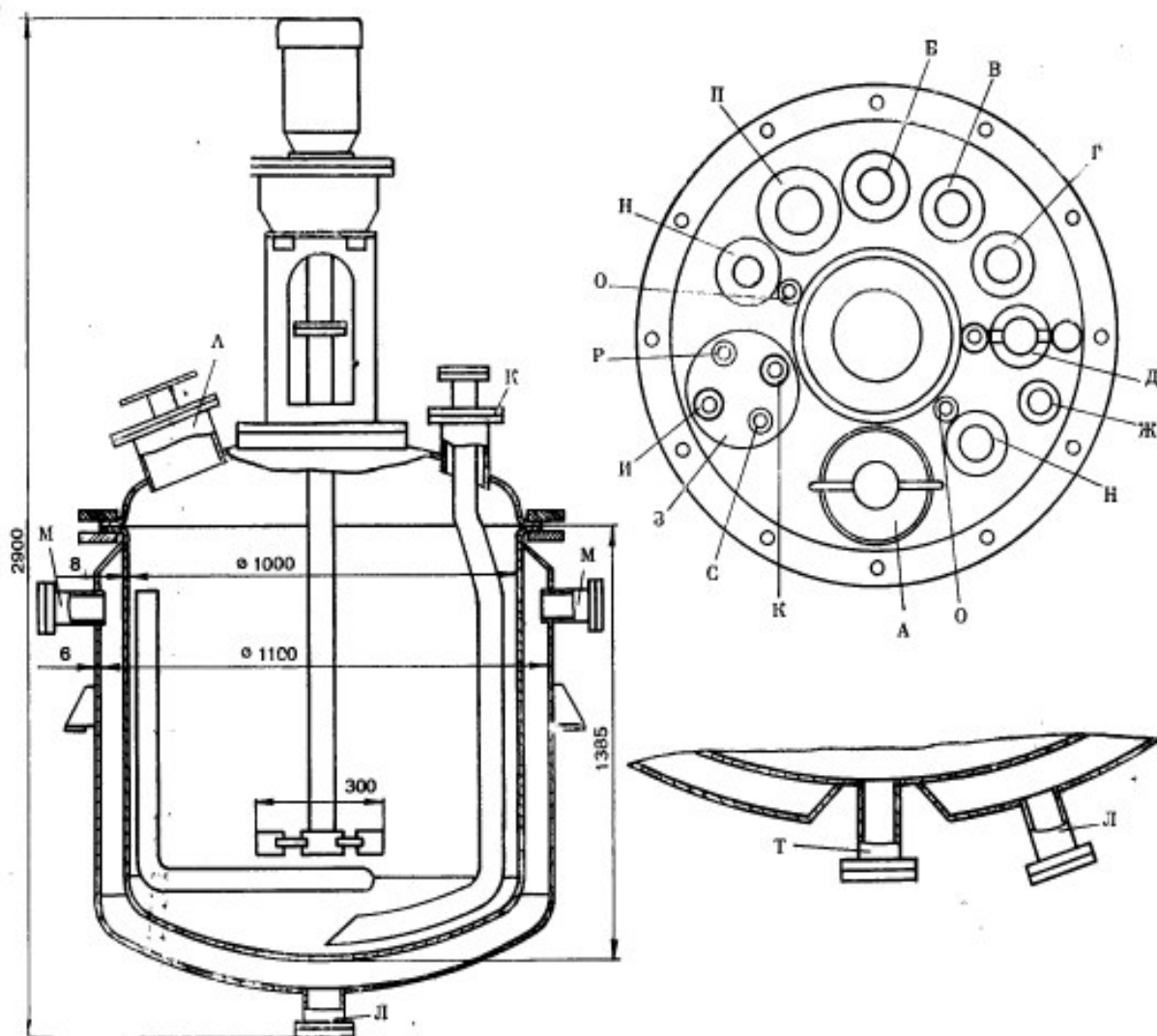


Таблица 9

### Выпускаемые ферментеры

Вариант	Устройство для выгрузки продукта	Устройство опоры
I	Труба передавливания	Лапы подвесные
II	Нижний спуск	Лапы подвесные

Таблица 10

## Техническая характеристика

Емкость ферментера-инокулятора, л	1000
Рабочее давление в корпусе, кг/см <sup>2</sup>	3
Рабочее давление в рубашке, кг/см <sup>2</sup>	3
Мощность электродвигателя, кВт	3
Скорость вращения мешалки, об/мин	260
Вес ферментера-инокулятора, кг	1050

Таблица 11

## Диаметры штуцеров

Обозначение	Назначение	Кол-во, шт.	d <sub>y</sub> , мм
А	Люк	1	250
Б	Для трубы барботера	1	50
В	Для загрузки питательной среды	1	32
Г	Для загрузки пеногасителя	1	25
Д	Для колонки	1	40
Ж	Для посева	1	32
З	Резервный	1	200
И	Для отбора проб	1	20
К	Для гильзы термометра	1	50
Л	Для выхода конденсата	1	25
М	Для входа пара	2	25
Н	Окно смотровое	2	80
О	Для очистки смотровых окон	2	10
П	Для трубы передавливания	1	70
Р	Резервный	1	М 33x2
С	Для манометра	1	25
Т	Для нижнего спуска	1	25

## ФЕРМЕНТЕР ЕМКОСТЬЮ 2000 Л

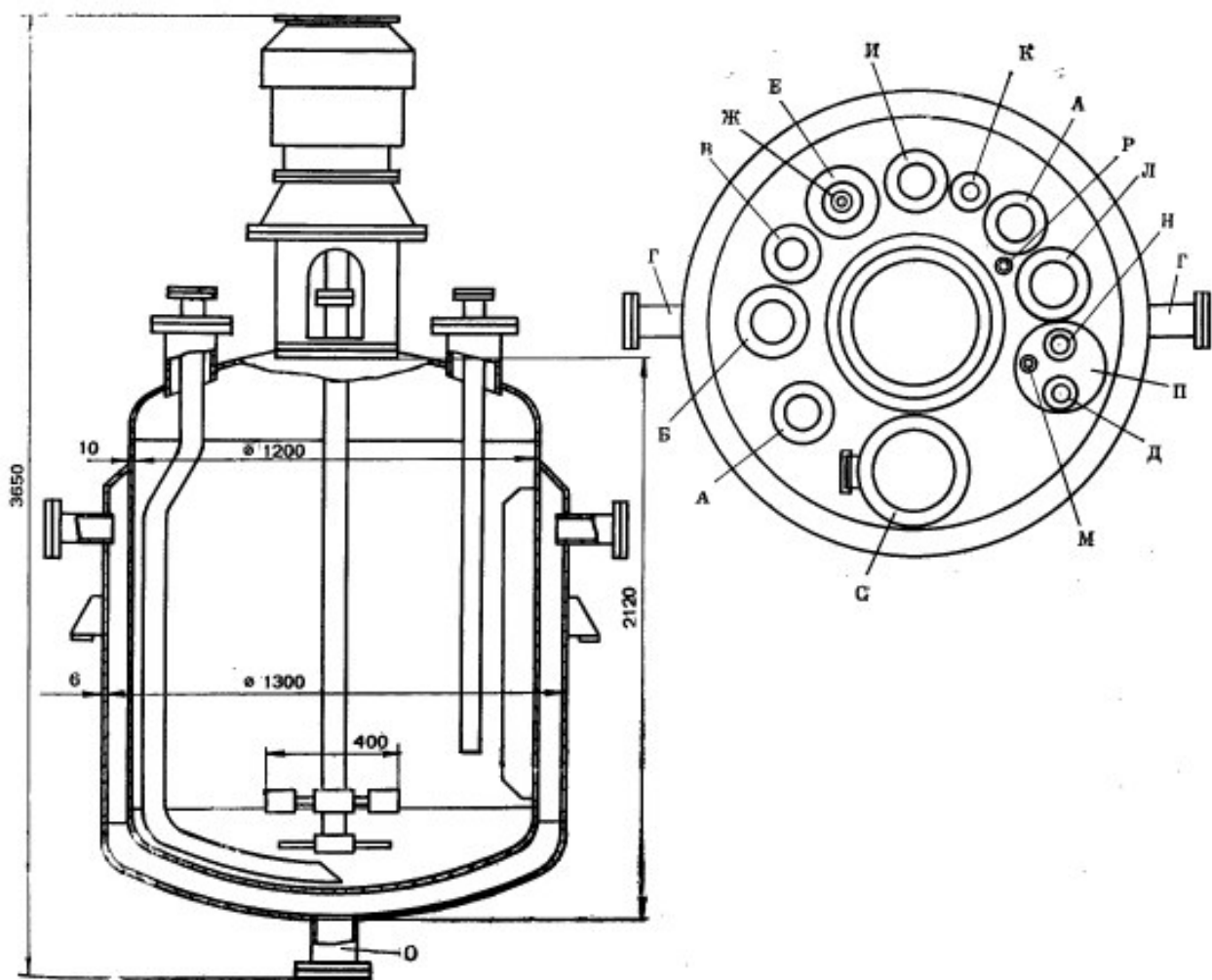


Таблица 12

### Техническая характеристика

Емкость ферментера-инокулятора, л	2000
Рабочее давление в корпусе, кг/см <sup>2</sup>	3
Рабочее давление в рубашке, кг/см <sup>2</sup>	3
Мощность электродвигателя, кВт	3
Скорость вращения мешалки, об/мин	270
Вес ферментера-инокулятора, кг	1500

## Диаметры штуцеров

Обозначение	Назначение	Кол-во, шт.	d <sub>y</sub> , мм
А	Окно смотровое	2	80
Б	Для манометра	1	80
В	Для гильзы термометра	1	50
Г	Для входа пара	2	40
Д	Для загрузки посевного материала	1	25
Е	Для трубы передавливания	1	100
Ж	Для трубы передавливания	1	50
И	Резервный	1	50
К	Для выхода воздуха	1	35
Л	Для наполнения	1	50
М	Для термометра сопротивления	1	25
Н	Для пробника	1	20
О	Для выхода конденсата	1	40
П	Резервный	1	200
Р	Для очистки смотровых окон	2	10
С	Люк	1	400

## ФЕРМЕНТЕР ЕМКОСТЬЮ 3200 Л

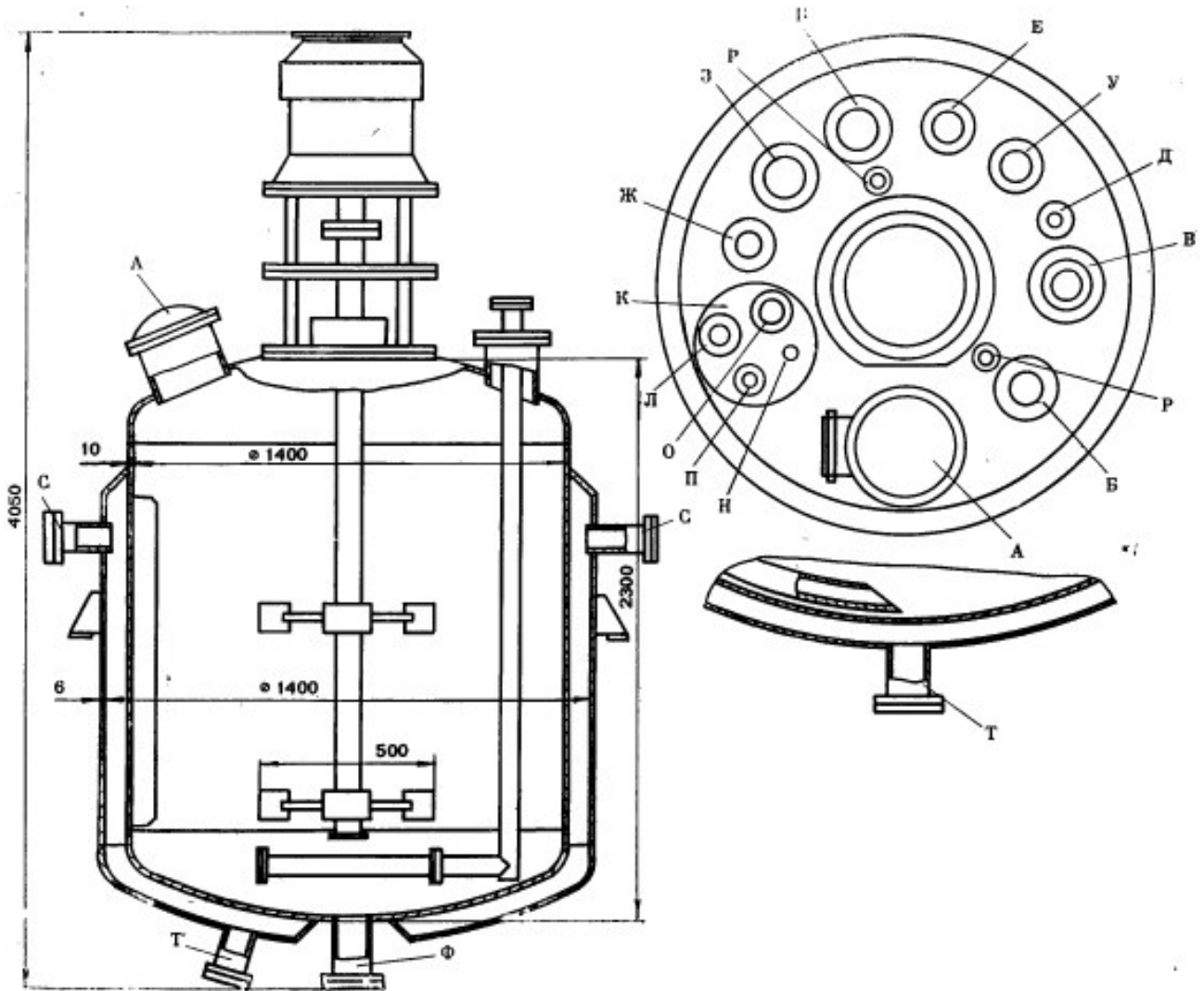


Таблица 14

### Выпускаемые ферментеры

Вариант	Устройство для выгрузки продукта	Устройство опоры
I	Нижний спуск	Лапы подвесные
II	Труба передавливания	Лапы подвесные

Таблица 15

## Техническая характеристика

Емкость ферментера-инокулятора, л	3200
Рабочее давление в корпусе, кг/см <sup>2</sup>	3
Рабочее давление в рубашке, кг/см <sup>2</sup>	3
Мощность электродвигателя, кВт	10
Скорость вращения мешалки, об/мин	170
Вес ферментера-инокулятора, кг	2300

Таблица 16

## Диаметры штуцеров

Обозначение	Назначение	Кол-во, шт.	d <sub>y</sub> , мм
А	Люк	1	400
Б	Окно смотровое	2	80
В	Для трубы барботера	1	150
Д	Для загрузки пеногасителя	1	25
Е	Для загрузки питательной среды и посевного материала	1	40
Ж	Для посева	1	11/4
З	Для трубы передавливания	1	80
К	Резервный	1	250
Л	Для отбора проб	1	20
Н	Для манометра	1	25
О	Для гильзы термометра	1	50
П	Для термометра сопротивления	1	М 33x2
Р	Для очистки смотровых окон	2	10
С	Для входа пара или выхода охлаждающей воды	2	40
Т	Для выхода конденсата или входа охлаждающей воды	1	40
У	Для выхода воздуха	1	50
Ф	Для нижнего спуска	1	50



## ФЕРМЕНТЕР ЕМКОСТЬЮ 5 М<sup>3</sup>

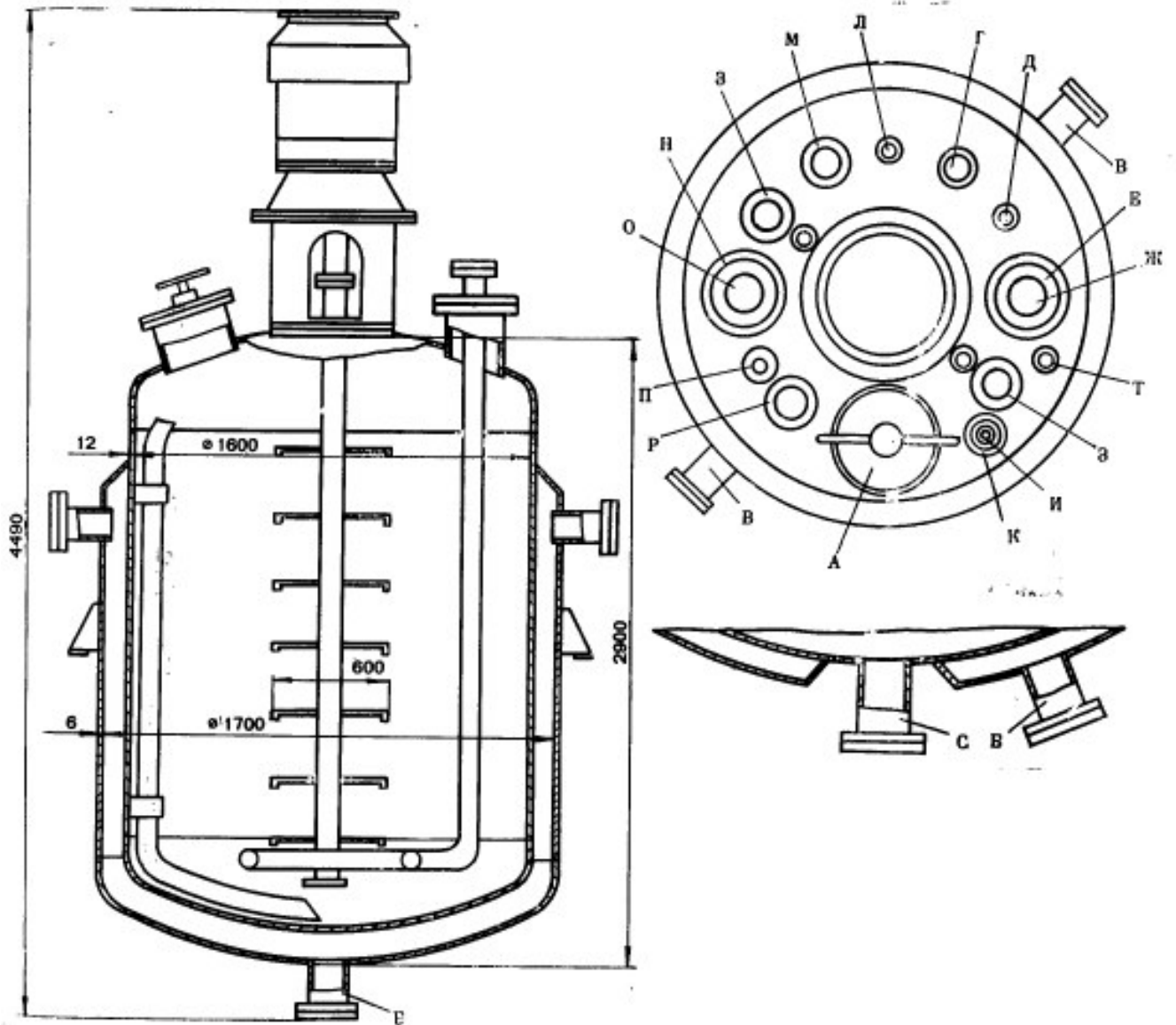


Таблица 17

### Выпускаемые ферментеры

Вариант	Устройство для выгрузки продукта	Устройство опоры
I	Труба перекачивания	Лапы подвесные
II	Нижний спуск	Лапы подвесные

## Техническая характеристика

Емкость ферментера-инокулятора, м <sup>3</sup>	5
Рабочее давление в корпусе, кг/см <sup>2</sup>	3
Рабочее давление в рубашке, кг/см <sup>2</sup>	3
Мощность электродвигателя, кВт	10
Скорость вращения мешалки, об/мин	170
Вес ферментера-инокулятора, кг	3150

Таблица 19

## Диаметры штуцеров

Обозначение	Назначение	Кол-во, шт.	d <sub>y</sub> , мм
А	Люк	1	400
Б	Для входа охлаждающей воды	1	50
В	Для выхода охлаждающей воды	2	50
Г	Для загрузки питательной среды	1	50
Д	Для загрузки пеногасителя	1	25
Е	Для барботера	1	150
Ж	Для барботера	1	50
З	Окно смотровое	2	150
И	Для отбора проб	1	20
К	Для отбора проб	1	10
Л	Для термометра сопротивления	1	М 33x2
М	Для выхода воздуха	1	80
Н	Для трубы передавливания	1	150
О	Для трубы передавливания	1	70
П	Для манометра	1	80
Р	Для гильзы ртутного термометра	1	50
С	Для нижнего спуска	1	50
Т	Для посева	1	32

## ФЕРМЕНТЕР ЕМКОСТЬЮ 10 М<sup>3</sup>

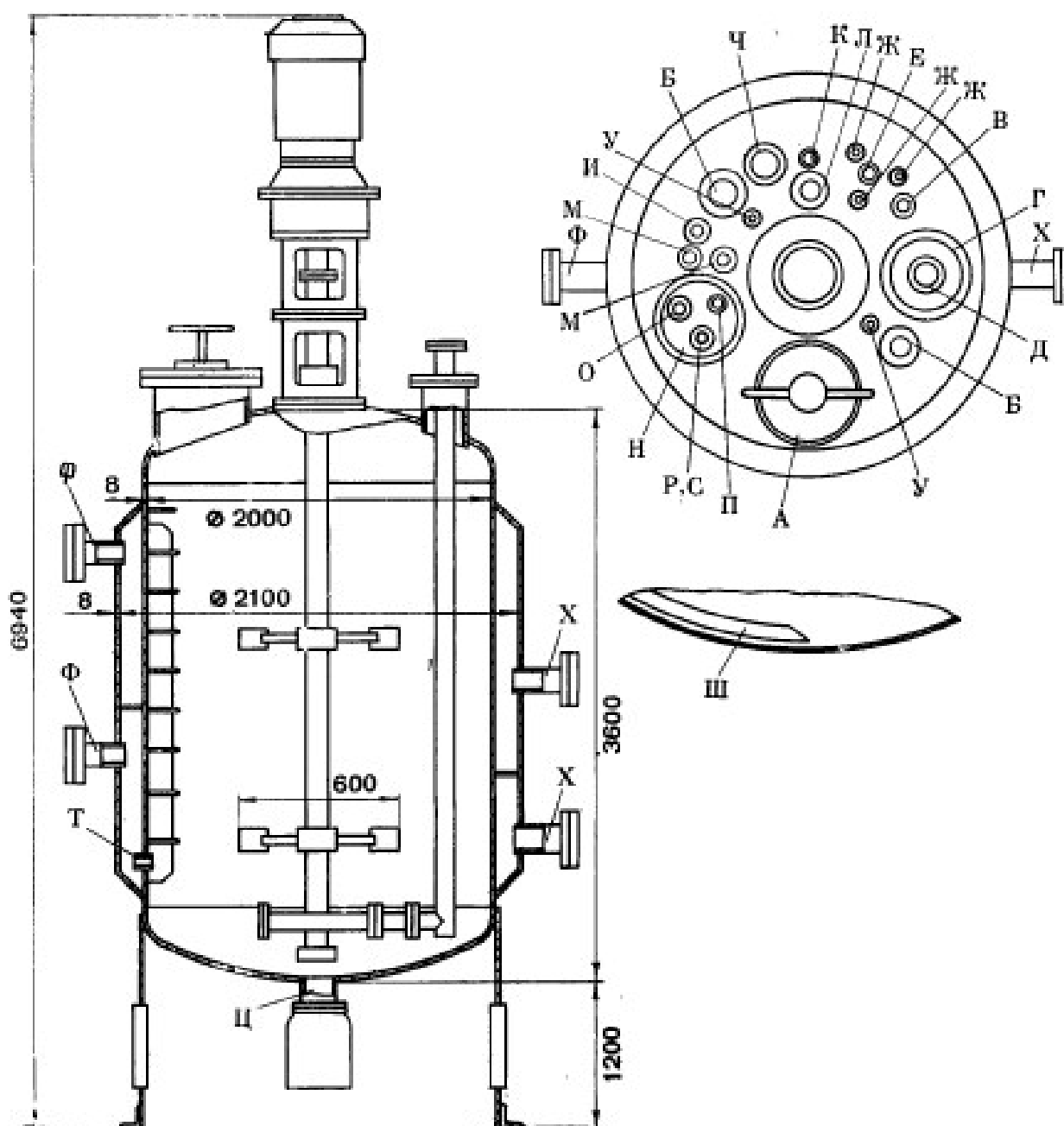


Таблица 20

### Выпускаемые ферментеры

Вариант	Устройство для выгрузки продукта	Устройство опоры
I	Нижний спуск	Стойки опорные
II	Труба передавливания	Стойки опорные

Таблица 21

## Техническая характеристика

Емкость ферментера-инокулятора, м <sup>3</sup>	10
Рабочее давление в корпусе, кг/см <sup>2</sup>	3
Рабочее давление в рубашке, кг/см <sup>2</sup>	3
Мощность электродвигателя, кВт	17
Скорость вращения мешалки, об/мин	170
Вес ферментера-инокулятора, кг	6500

Таблица 22

## Диаметры штуцеров

Обозначение	Назначение	Кол-во, шт.	d <sub>y</sub> , мм
А	Люк	1	500
Б	Окно смотровое	2	150
В	Для загрузки добавок	1	50
Г	Для трубы барботера	1	250
Д	Для трубы барботера	1	80
Е	Для загрузки пеногасителя	1	25
Ж	Для крепления бачка пеногасителя	3	60
И	Для выхода воздуха	1	100
К	Для загрузки питательной среды и посевного материала	1	50
Л	Для датчика рН-метра	1	100
М	Для КИП	2	70
Н	Резервный	1	250
О	Для гильзы ртутного термометра	1	50
П	Для манометра	1	25
Р	Для отбора проб	1	20
С	Для отбора проб	1	10
Т	Для термометра сопротивления	1	М 33х2
У	Для очистки смотровых окон	2	10
Ф	Для входа охлаждающей воды	1	70
Х	Для выхода охлаждающей воды	2	50
Ц	Для нижнего спуска	1	70
Ч	Резервный для трубы передавливания	1	150
Ш	Для трубы передавливания	1	70

## ФЕРМЕНТЕР ЕМКОСТЬЮ 15 м<sup>3</sup>

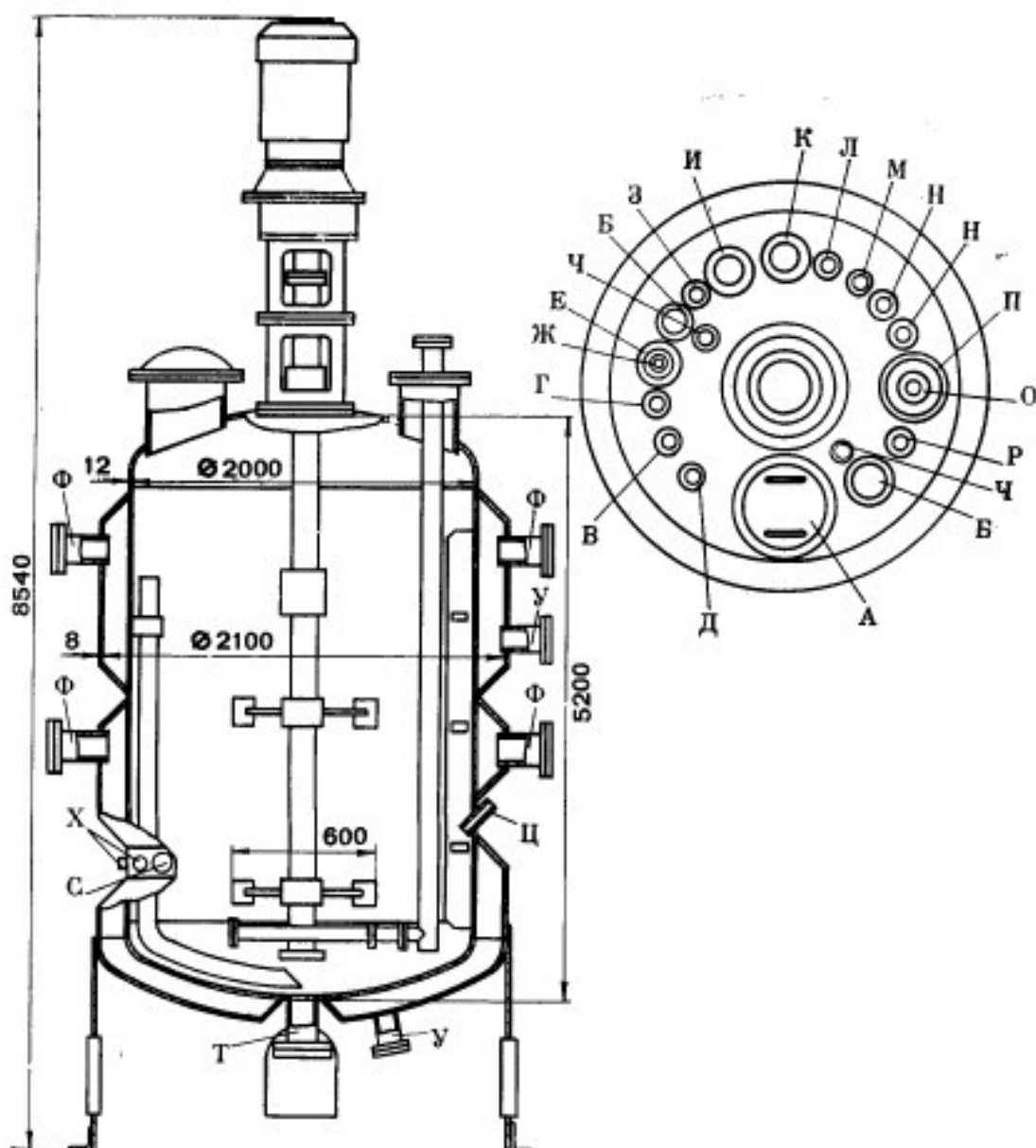


Таблица 23

### Техническая характеристика

Емкость ферментера-инокулятора, м <sup>3</sup>	15
Рабочее давление в корпусе, кг/см <sup>2</sup>	3
Рабочее давление в рубашке, кг/см <sup>2</sup>	3
Мощность электродвигателя, кВт	22
Скорость вращения мешалки, об/мин	170
Вес ферментера-инокулятора, кг	8000

## Диаметры штуцеров

Обозначение	Назначение	Кол-во, шт.	d <sub>y</sub> , мм
А	Люк	1	500
Б	Окно смотровое	2	140
В	Для гильзы термометра	1	50
Г	Резервный	1	50
Д	Для диафрагменного манометра	1	70
Е	Для трубы передавливания	1	150
Ж	Для трубы передавливания	1	70
З	Для регулятора давления	1	50
И	Для выхода воздуха	1	80
К	Для входа пеногасителя	1	80
Л	Для наполнения	1	70
М	Для посева	1	50
Н	Для датчика пеногасителя	1	70
О	Для трубы барботера	1	200
П	Для нижнего барботера	1	100
Р	Для нижнего спуска	1	25
С	Для отбора проб	1	25
Т	Для отбора проб	1	80
У	Для входа охлаждающей воды и выхода конденсата	2	70
Ф	Для входа пара и выхода воды	4	70
Х	Для термометра сопротивления	2	М 33х2
Ц	Для датчика рН-метра	2	35
Ч	Для очистки смотровых окон	2	10

## Оглавление

Введение	3
1. Подготовительные процессы в производстве лекарственных препаратов	4
1.1. Контроль производства лекарственных средств	5
1.2. Очистка воздуха	9
1.3. Технологическая гигиена	11
1.4. Сырье и продукция	13
1.5. Водоподготовка	16
1.6. Аппаратурное оформление процессов химико-фармацевтической промышленности	28
1.7. Основные требования к материалам и технологическому оборудованию	30
2. Химический синтез	40
3. Экстракция	52
3.1. Экстракты. Оборудование для их производства	53
3.2. Экстракторы для твёрдых тел	53
3.3. Экстракторы для жидкостей	59
3.4. Экстракторы с двухкратным прямоточным смешением	64
3.5. Экстракторы-сепараторы с трехкратным прямоточным смешением	71
3.6. Экстракторы с многократным прямоточным смешением	74
3.7. Установки сверхкритической флюидной экстракции	76

3.8.	Ультразвуковое экстракционное оборудование	79
3.9.	Многоступенчатая экстракционная колонна для противоточной экстракции	79
3.10	Экстракционная установка непрерывного действия	80
3.11.	Инфильтрационная установка экстракционного оборудования	81
3.12.	Настойки	81
4.	Ферментация	90
4.1.	Стерилизация и очистка воздуха от микроорганизмов при ферментации	113
	Библиографический список	117
	Приложение	123



Учебное издание

**Майзлиш Владимир Ефимович**

**Данилова Елена Адольфовна**

**ТЕХНОЛОГИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ  
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ  
СИНТЕЗ. ЭКСТРАКЦИЯ. ФЕРМЕНТАЦИЯ**

Учебное пособие

Редактор О.А. Соловьева

Подписано в печать 8.09.2015. Формат 60x84 1/16. Бумага писчая.

Усл.печ.л. 8,37. Тираж 50 экз. Заказ

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный  
химико-технологический университет»

Отпечатано на полиграфическом оборудовании  
кафедры экономики и финансов

ФГБОУ ВО «ИГХТУ»

153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 7