

УДК 663.18; 573.6.086.835

ПРОМИСЛОВІ ЛІОФІЛЬНІ СУШАРКИ ПЕРІОДИЧНОЇ ДІЇ В БІОТЕХНОЛОГІЇ



Ю. І. СИДОРОВ

Національний університет «Львівська політехніка»

E-mail: sydorowy@rambler.ru

Отримано 27.09.2011

Розглянуто сучасний технічний рівень промислових ліофільних сушарок періодичної дії, що використовуються для сушіння термолабільних продуктів фармацевтичної і біотехнологічної промисловості, відомих провідних компаній Martin Christ, Niro, GEA Pharma Systems, Zirbus technology, Millrock Technology. Зазначено високий технічний рівень азійських виробників, таких як Tofflon, Luxun International Group, Changzhou Yibu Drying Equipment (Китай), Biotron (Південна Корея), Bioasset Technologies Private (Індія), якого досягнуто імітацією європейської продукції відомих марок або ліцензійним виробництвом. Незважаючи на достатню кількість інноваційних рішень, ліофілізатори безперервної дії поки що не набули широкого застосування через відсутність попиту; реально на ринку присутня лише компанія Niro із серією сушарок CONRAD для виготовлення розчинної кави.

Ключові слова: ліофільні сушарки періодичної дії, біотехнологія.

Промислові установки періодичної дії

В усьому світі у промислових ліофільних сушарках періодичної дії використовують єдиний технічний принцип, який полягає у послідовному виконанні таких стадій:

1. Заморожування матеріалу, що підлягає сушінню, і охолодження до робочої температури сублімації безпосередньо на піддонах, розташованих усередині сушарки або поза сушаркою, з подрібненням замерзлих розчинів з метою прискорення ліофілізації.

2. Ліофілізація (сублімація) замороженого матеріалу у вакуумі за температури від 10 до 80 °С з одночасним процесом десублімації пари на поверхні конденсатора, який розташовано в окремій камері.

3. Досушування матеріалу за температури 20–50 °С.

4. З'єднання камер сублімації та десублімації з атмосферою, вивантаження сухого матеріалу, розморожування конденсатора, миття і стерилізація обладнання (якщо сушінню піддавали біологічні матеріали або фармацевтичні субстанції).

Сушарки різних фірм відрізняються деякими особливостями, які розглянуто в подальшому викладі.

Ліофільні сушарки компанії Martin Christ GmbH

Компанія Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH (Німеччина) пропонує широкий діапазон ліофільних сушарок —

від лабораторних, пілотних до промислових моделей, у тому числі високоспеціалізовані модифікації, призначені для роботи з конкретними продуктами, під загальною назвою EPSILON. Продукція компанії орієнтована, в основному, на європейський фармацевтичний ринок [1].

Конструкція установок відзначається тим, що конденсатор розміщують безпосередньо під сушильною камерою (рис. 1), хоча можливе й альтернативне розташування десубліматора збоку. В усіх випадках субліматор і десубліматор з'єднуються широким прямокутним вікном, яке закривається або відкривається за допомогою електромеханічної засувки. Ці інтегровані конструкції є компактними, можуть постачатись у вигляді шафи або вбудовуватись у стіну.

Режим роботи може бути ручним, автоматичним або таким, що програмується. Операції завантаження і вивантаження



Рис. 1. Сушарка з розташуванням конденсатора під сушильною камерою

є автоматичними з використанням робототехніки, іноді — через желеподібне вікно (завантаження/розвантаження типу «піца»).

Під час створення фармацевтичного устаткування брали до уваги рекомендації ISPE, GMP і GAMP, норми EN/ISO 13408 і EN/ISO 14644, відомчі розпорядження, зокрема FDA Aseptic Guide (Керівництво з асептичного виробництва) або відповідний документ ЕМЕА, керівний документ EG-GMP для виробництва стерильних лікарських препаратів.

На рис. 2–6 показано зовнішній вигляд промислових сушарок цієї компанії.



Рис. 2. Сушарка EPSILON 2-220 D з корисною площею 18 м²



Рис. 3. Сушарка EPSILON 2-90/90 з двома відділеннями загальною потужністю 180 кг льоду/цикл в конденсаторі (загальна поверхня 22,6 м²; призначена для оброблення кисломолочної продукції)



Рис. 4. Сушарка EPSILON 2-400 DS (площа 29,8 м²; завантаження-вивантаження здійснюється за допомогою гідравлічної системи)



Рис. 5. Сушарка з площею 40 м² і потужністю за льодом 500 кг/цикл

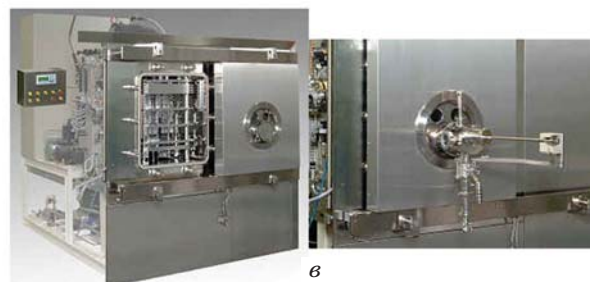
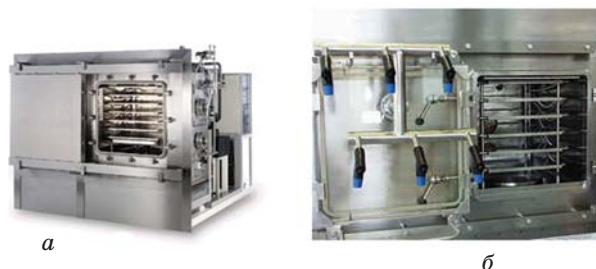


Рис. 6. Спеціалізовані сушарки:
а — EPSILON 2-45DS з потужністю за льодом 45 кг/цикл і охолодженням конденсатора рідким азотом;
б — сушарка з площею полиць 1 м² для встановлення в потік ламінарного стерильного повітря зі змінними меніфолдами;
в — сушарка з площею полиць 2 м² для сушіння клінічних зразків з пристроєм, який дає змогу змінювати пляшечки упродовж роботи сушарки

Сублимаційні сушарки компанії Niro (Данія) і GEA Pharma Systems (Бельгія)

Компанії Niro і GEA Pharma Systems входять до складу концерну GEA, який об'єднує групу міжнародних компаній, що спеціалізуються на технологічних процесах і теплоенергетиці. Niro є частиною Process Engineering Division (підрозділ розроблення технологічних процесів), має представництво в більш ніж 50 країнах світу і налічує

загалом близько 3 900 співробітників.

Сублимаційні сушильні установки Atlas Ray Niro мають дизайн модульної системи, з корпусом, нагрівальними пластинами і конденсаторами як самостійні одиниці. Характерним для сушарок є роздільне заморожування продукту і його сублимація, тобто використовується різне обладнання. Джерелом тепла, необхідного для сублимації, слугують ІЧ-випромінювачі [2].

На рис. 7 показано основні вузли сушарок серії Atlas Ray.

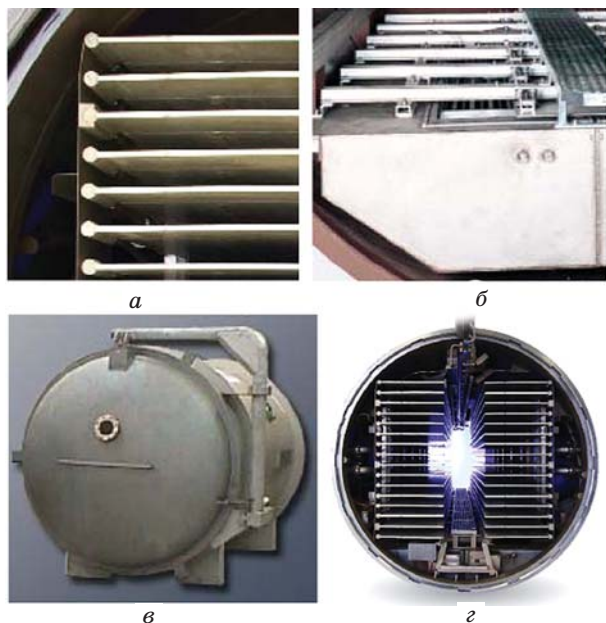


Рис. 7. Основні вузли ліофільних сушарок Atlas Ray:

- a* — полиці з анодованого алюмінію;
- б* — конденсатор;
- в* — загальний вигляд;
- г* — внутрішній вигляд сублимаційної камери

Площа полиць сушарок становить від 7,7 до 136 м², продуктивність за льодом — від 17 до 300 кг/год, стандартна продуктивність завантаженого продукту з 15% вільної вологи — від 190 до 3 560 кг/цикл, вихід продукту — від 28 до 550 кг/цикл.

Типовий план розташування сушарок Atlas Ray (рис. 8):

1. Тунель для заморожування/зберігання під час заморожування. Одна 8-годинна зміна готує продукт для 24-годинного оброблення в процесі сублимаційного сушіння. Принципом заморожування є «перше завантаження — перше вивантаження».

2. Транспортування підвісними рейками. Спеціальні візки перевозять піддони з продуктом із секції заморожування через секцію сублимаційного сушіння до секції

вивантаження. Система є нескладною, гігієнічною і безпечною.

3. Сублимаційна сушильна установка Ray. Керування усім циклом сушіння кожної партії повністю автоматизовано. Після закриття дверей установки для приведення в дію сушарки достатньо натискання однієї кнопки.

4. Система теплопостачання. Весь діапазон температур процесу сушіння контролюється — від низької температури заморожування (розсоллом) або кімнатної температури (охолоджувальною водою) до температури 130 °С — для забезпечення якості продукту.

5. Система вакууму. Необхідний для процесу стан вакууму досягається менш ніж за 8 хв.

6. Видалення льоду. Тип CDI (De-Icing System — система безперервного видалення льоду).

7. Холодильна система. Складається з високоефективних компресорів з автоматичним регулюванням потужності.

8. Система керування PC/PLC. Забезпечує оптимальні умови процесу всієї виробничої лінії — заморожування, сушіння і нагрівання, вакуум та холодильні системи. Установкою можна керувати на відстані через модем.

На рис. 9 показано модульну установку Atlas Ray 125-S (S — санітарний; позначення означає, що установка відповідає вимогам GMP).

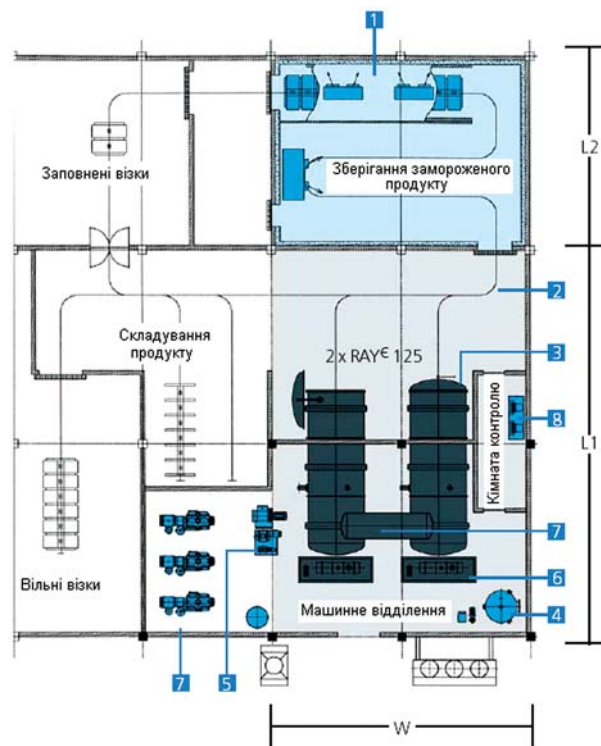


Рис. 8. Типовий план розташування сушарок Atlas Ray



Рис. 9. Модульна сушарка Atlas Ray 125-S

Окрім модульних сушарок Atlas Ray, компанія Niro виробляє спеціальні установки періодичної дії RAY S — для сублімаційного сушіння бактерій, ензимів та подібних термолабільних продуктів.

Промислові ліофільні сушарки компанії GEA Pharma Systems мають фірмову назву Lyovac®, площа полиць — від 8 до 58 м², ємність конденсатора може досягати 1000 кг. Ліофілізатори призначені виключно для використання у фармацевтичній промисловості (рис. 10). Відповідно сушарки споряджено системами «миття і стерилізації на місці», причому стерилізацію можна проводити як парою, так і H₂O₂, системами автоматичного коркування флаконів з висушеним продуктом.



Рис. 10. Промислові сушарки Lyovac

Залежно від можливостей споживача установки можуть бути виконані в GT-конфігурації (двоповерхова) або FCM-конфігурації (одноповерхова) (рис. 11).

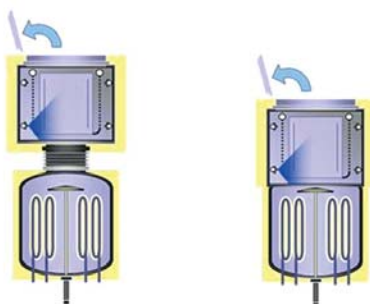


Рис. 11. Конфігурація установок: GT (ліворуч) і FCM (праворуч)

Сушарки компанії Zirbus technology GmbH

Компанія Zirbus technology GmbH (Гарц, Німеччина) спеціалізується на виробництві стерилізаторів, автоклавів, а також сушильних установок лабораторного і промислового типу. Має потужний дослідницький сектор [3]. Сушарки цієї компанії, як і фірми Martin Christ, виконано в інтегрованому комплексі «субліматор-десубліматор» типу «два в одному».

На рис. 12 показано пілотні установки, які можна використовувати також у промислових цілях, якщо обсяг продукції невеликий.

Промислові сушарки мають потужність за льодом від 60 до 2 500 кг/добу (потужні сушарки призначені для сушіння керамічних матеріалів). На рис. 13–16 показано деякі промислові сушарки компанії Zirbus technology.



Рис. 12. Пілотні установки компанії Zirbus technology:

- а — потужність 5 кг/добу, температура сублімації -55°C / -85°C ;
- б — потужність 5–15 кг/добу;
- в — потужність 15–40 кг/добу



Рис. 13. Sublimator 300-13: площа полиць 13 м², cGMP, CIP-SIP, продуктивність за льодом 300 кг/добу



Рис. 14. Sublimator 800-90
зі спареними конденсаторами:
площа полиць 90 м², продуктивність за льодом
2х400 кг/добу



Рис. 15. Rotation Freeze Dryers для сушіння
харчових і фармацевтичних продуктів
продуктивністю до 800 кг/добу



Рис. 16. Sublimator 150-6:
площа полиць 6,5 м², cGMP, CIP-SIP,
продуктивність 150 кг/добу

Ліофільні сушарки азійських компаній

Компанія Tofflon (Шанхай) володіє в Китаї найбільшим у світі заводом з виробництва ліофільних установок. Має спільне підприємство Kuowac з японською компанією Kuowa Vacuum Engineering, Ltd — найбільшим виробником устаткування для сублимаційного сушіння, частка ринку якого в Японії становить понад 90%. Tofflon також має спільне підприємство PennTech-Tofflon

з американською компанією PennTech у штаті Пенсільванія, США. Компанії Tofflon і Luxun International Group (Гонконг, Китай) випускають ліофільні сушарки серії Lyo. Слід зазначити, що сушарки Lyo, як і вся азійська продукція, є імітаціями американо-європейських сушарок, а іноді їх цілком копіюють за ліцензіями.

Сушарки зазначених фірм застосовують виключно для оброблення продуктів фармацевтичної групи, а отже, вони повністю відповідають вимогам GMP і пройшли валідацію. Призначені для встановлення в приміщеннях з класом чистоти А або В, якщо вивантаження сухих продуктів відбувається в герметичних контейнерах. Якщо ж сушарку сконструйовано за принципом ізолятора (без втручання оператора), то приміщення може мати клас чистоти D.

Продуктивність лабораторних сушарок становить 4–20 кг/цикл, пілотних із системами CIP — 40–100 кг/цикл, промислових із системами CIP — 150–40 кг/цикл.

На рис.17 показано зовнішній вигляд промислової сушарки серії Lyo.



Рис. 17. Сушарка Lyoмах серії Lyo

Для потреб фармацевтичної промисловості китайська компанія Changzhou Yibu Drying Equipment Co., Ltd випускає сушарки серій GZL і GLZS лабораторного, пілотного і промислового типів, що відповідають вимогам GMP. Висока якість їх досягається за рахунок удосконалень, а також тим, що деякі ключові вузли сушарок закуповують у відомих фірм, зокрема зі США.

Південнокорейська компанія Biotron виробляє малопотужні ліофілізатори CleanVac, робоча температура в яких може досягати –85 °С. Така температура є оптимальною для сушіння живих клітин, вакцин та інших біологічних об'єктів. Система самодіагностики тестує процедуру сушіння: щогодини зупиняє насос і контролює зміну тиску

протягом 1 хв. Якщо різниця тиску в субліматорі й конденсаторі менше встановленого значення, то система сигналізує про закінчення процесу сушіння й автоматично зупиняє його.

Фірма випускає і промислові сушарки з об'ємом конденсатора від 10 до 500 л, в яких так само можна досягти температури -85°C . Ці сушарки мають універсальний характер: в них можна сушити антибіотики, ін'єкційні матеріали, живі клітини, діагностичні системи, ензимні препарати, фрукти, листя, соки, молоко та інші харчові продукти.

З 2004 р. індійська компанія Bioasset Technologies Private, Ltd одержала право на виробництво обладнання для фармацевтичної і біотехнологічної індустрії. Компанія випускає ліофільні сушарки потужністю від 20 до 800 кг/цикл (рис. 18).



Рис. 18. Промислова ліофільна сушарка компанії Bioasset Technologies Private

Серед індійських компаній, що виробляють фриздраєри, слід відзначити фірму Lyophilization System India Privat, Ltd, яка випускає біотехнологічні ліофілізатори з площею полиць від $0,3$ до 40 м^2 , а також компанію SSP Pvt, Ltd, що спеціалізується на виробництві широкої номенклатури обладнання для харчової промисловості, зокрема гігантських ліофільних сушарок для розчинної кави, чаю, сухої фруктов'якоті (подібну сушарку FD1500 випускає новозеландська компанія Cuddon Freeze Dry; площа полиць сушарки 137 м^2 , ємність конденсатора за льодом 1500 кг).

Серед інших компаній, що здійснюють виробництво ліофілізаторів, варто відзначити американську компанію Millrock Technology, яка випускає промислові сушарки фар-

мацевтичного і біотехнологічного призначення оригінальної конструкції серії Quanta з прямокутними та круглими сушильними камерами (рис. 19) [4].



Рис. 19. Ліофільні сушарки серії Quanta

Площа полиць сушарок Quanta становить від 1 до $29,7\text{ м}^2$, об'єм десубліматорів за льодом — від 30 до 600 л .

Інформація щодо виробництва промислових ліофільних сушарок на території СНД відсутня, очевидно тому, що в цих країнах практично нерозвинена комерційна біотехнологія, а фармацевтичні субстанції та готові лікарські форми, як і обладнання, імпортується. Є повідомлення про «Московський завод сичужного ферменту», який надає послуги з ліофільного сушіння стороннім організаціям на устаткуванні, яке було закуплено ще за часів НДР у фірми VEB Hochvacuum Dresden і, однак, не повністю завантажено [5].

Установки безперервної дії

Для зниження втрат енергії і часу на завантаження продукту потрібен перехід від періодичної до безперервної організації процесу ліофільного сушіння, передусім для багатотоннажних виробництв харчових продуктів і продукції мікробіологічного синтезу немедичного призначення.

Конструктивно сушарки виконують у вигляді стрічкових конвеєрів, розташованих у герметичному корпусі (наприклад, Авт. св. № 877269, СРСР, 1981). Виведення сухого продукту здійснюють через спеціальні затвори — шлюзи. Оскільки шар вологого матеріалу наносять на стрічку тонким шаром, установка має невисоку продуктив-

ність. Запропоновано рішення, що дають змогу інтенсифікувати процес шляхом використання барабаних транспортних засобів [6, 7]. Безперервний режим роботи сушарки може бути забезпечений комбінуванням процесів вакуумного сушіння і вібропересування гранульованого матеріалу, що сушиться, від місця завантаження до місця вивантаження по спіральному лотку [8]. Запропоновано сушарку безперервної дії для сушіння мікробіологічних препаратів з використанням газопоглинальних матеріалів і термоелектричних модулів (елементів Пельтьє) [9].

Незважаючи на велику кількість вітчизняних і зарубіжних публікацій та патентних документів, реально у світовій практиці використовують лише безперервні установки сублимаційного сушіння концерну GEA (фірма Niro). Тут здійснюють виробництво установки CONRAD™, яку застосовують, в основному, для ліофільного сушіння розчинної кави. У сушарці використано старий, але надійний принцип конвеєрного транспортування матеріалу на піддонах як на стадії заморожування, так і сублимації [10] (рис. 20, 21).

В автоматичному режимі розчин кави спінюється і попередньо заморожується. Одержаний продукт безперервно заморожується в атмосфері повітря. Заморожений про-

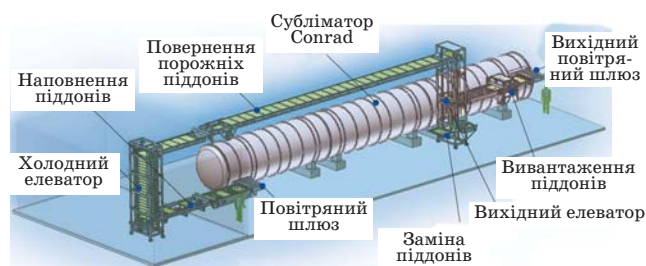


Рис. 20. Сублимаційна сушарка CONRAD™

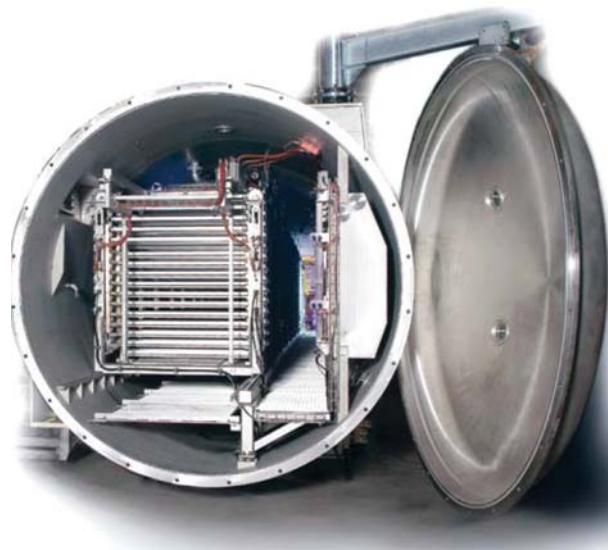


Рис. 21. Піддони в сублиматорі сушарки CONRAD™

дукт спочатку подрібнюється і укладається на піддон. Після проходження кількох піддонів у безперервному режимі через сублимаційну камеру одержують готовий продукт.

Потужність установок серії CONRAD™ за продуктом, що сушиться до залишкової вологи 40%, становить від 5,5 до 27,5 т/добу з виходом готового продукту від 2,2 до 11,19 т/добу, а якщо матеріал сушиться до залишкової вологи 15%, то, відповідно, 4,3–21,5 т/добу / 0,65–3,25 т/добу.

Подібні установки розробляють і в Японії. Наприклад, запатентовано безпіддонну установку Active Freeze Dryer™, призначену для сушіння найрізноманітніших матеріалів: дріжджів, бульйонів, молочних продуктів, трав'яних витяжок, желеутворювальних речовин, протеїнів тощо [11].

Очевидно, такі сушарки будуть ефективними у виробництві багатотоннажних штучних харчових продуктів, зокрема для сушіння протеїнових ізолятів з пекарських дріжджів, які можуть вирішити проблему протеїнового дефіциту.

Таким чином, ліофільні сушарки періодичної дії завдяки високій ефективності мають широке використання у біотехнологічній промисловості.

ЛИТЕРАТУРА

1. Home: Martin Christ GmbH. — www.martinchrist.de/index.php?id=39&L=1.
2. ATLAS RAY™ plants from Niro. — www.niro.com/.../WebDoc/ndkk5j9cagFreezeDryingATLAStypeRAY.
3. Freeze Dryers — Production plants. — www.gmpua.com/Equipment/Sterility/FreezeDryer/freeze...
4. Freeze Dryers. — freezedryer.org/Doc/Quanta%20freeze%20dryer.pd.
5. Московский завод сычужного фермента, ОАО: ALL.BIZ: Россия. — 10133.ru.all.biz.
6. Пат. 2006767 RU, F26B5/06. Вакуум-сублимационная сушилка непрерывного действия / С. Т. Антипов, С. В. Шахов, С. В. Николаенко, Ю. А. Завьялов. — Заявл. 08.01.1991; Опубл. 30.01.1994, Бюл. № 25.
7. Парфенопуло М. Г., Шахов С. В., Шека Э. Н., Небольсин А. Г. Барабанная вакуум-сублимационная сушилка, работающая по принципу теплового насоса // Сб. науч. тр. Воронеж. гос. технол. акад. — 2001. — Вып. 11. — С. 10–12.
8. Жучков А. В., Каледин А. С., Шабанов И. Е. Оптимизация конструктивных параметров вакуум-сублимационной сушилки непрерывного действия. — www.kbmks.ru/1.html.
9. Шахов С. В., Бляхман Д. А., Пойманов В. В., Рязанов А. Н. Повышение эффективности процесса вакуум-сублимационной сушки микробиологических препаратов. — http://rvs.itsoft.ru/article/sart.html?id=383&conf_id=5.
10. Freeze dryer CONRAD™ for food from GEA Niro. — www.niro.com/niro/cmsdoc.nsf/WebDoc/webb8ckhcg.
11. Hosokawa Micron Powder Systems | Vrieco-Nauta Active Freeze Dryer. — www.hmicronpowder.com/.../vrieco-nauta-active-freeze-dryer.

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ЛИОФИЛЬНЫЕ СУШИЛКИ ПЕРИОДИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В БИОТЕХНОЛОГИИ

Ю. И. Сидоров

Национальный университет «Львовская политехника»

E-mail: sydorowy@rambler.ru

Рассмотрены современный технический уровень промышленных лиофильных сушилок периодического действия, используемых для сушки термочувствительных продуктов фармацевтической и биотехнологической промышленности, известных ведущих компаний Martin Christ, Niro, GEA Pharma Systems, Zirbus technology, Millrock Technology. Отмечен высокий технический уровень азиатских производителей, таких как Tofflon, Luxun International Group, Changzhou Yibu Drying Equipment (Китай), Biotron (Южная Корея), Bioasset Technologies Private (Индия), достигнутый имитацией европейской продукции известных марок или лицензионным производством. Несмотря на достаточное количество инновационных решений, лиофилизаторы непрерывного действия пока не получили широкого применения из-за отсутствия спроса; реально на рынке присутствует только компания Niro с серией сушилок CONRAD для изготовления растворимого кофе.

Ключевые слова: лиофильные сушилки периодического действия, биотехнология.

INDUSTRIAL LYOPHILIC BATCH DRYERS OF PERIODIC ACTION IN BIOTECHNOLOGY

Yu. I. Sidorov

National University «Lviv Polytechnic»

E-mail: sydorowy@rambler.ru

State of the art industrial lyophilic batch dryers of periodic action used for drying of heat-sensitive products of the pharmaceutical and biotechnology industries, produced by well-known leading companies such as Martin Christ, Niro, GEA Pharma Systems, Zirbus technology, Millrock Technology is considered. High technical level of the Asian manufacturers such as Tofflon, Luxun International Group, Changzhou Yibu Drying Equipment (China), Biotron (South Korea), Bioasset Technologies Private (India), which had been made by imitation of European goods brands or licensed production, was achieved. Despite a sufficient number of innovative solutions, lyophilizers of continuous action are not yet widely used because of lack of demand. On the market there is really the only company with a series of dryers Niro CONRAD for the manufacture of instant coffee.

Key words: lyophilic batch dryers of periodic action, biotechnology.