

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 66.047.3.086.2

## СУШІННЯ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ У МІКРОХВИЛЬОВОМУ ПОЛІ

В.І.Чуєшов, Н.О.Пінчукова, Т.Ю.Вінниченко, О.Ю.Волошко, В.Б.Моїсеєв,  
В.Л.Самойлов, Д.С.Софронов, І.Б.Стельмах, О.В.Шишкін

Національний фармацевтичний університет  
ДП “Завод хімічних реактивів”  
ДНУ НТК “Інститут монокристалів” НАНУ  
ВАТ СП “Інтерхім”

**Наведені дані по проведенню сушіння амінокапронової кислоти, кокарбоксілази гідрохлориду, аміксину та гідазепаму у мікрохвильовому полі. Показано, що тривалість процесу сушіння може бути зменшена в 3-10 разів у порівнянні з термічним сушінням, що дозволить значно знизити енергоспоживання.**

Сушіння лікарських субстанцій — одна з важливих задач, що стоїть у виробництві лікарських препаратів [5, 7]. Технології, що використовуються на теперішній час, є досить енергоємні. Крім того, при реалізації сушіння потрібно не тільки видалити вологу з сировини, але і зберегти її якісні показники.

Одним зі шляхів вирішення задачі, пов'язаної зі зменшенням енергоємності процесу сушіння та його інтенсифікації, є розробка нових технологій на базі мікрохвильової енергії (НВЧ). До переваг НВЧ-технологій варто віднести [7, 9-13]:

- ефект об'ємного поглинання НВЧ-енергії;
- можливість створення рівномірного температурного поля по всьому об'єму висушуваного матеріалу, що виключить утворення ділянок локального перегріву;
- можливість точного регулювання температури матеріалу, що висушується, варіюванням НВЧ-енергії та автоматизацією всього технологічного процесу (що дуже важливо для термолабільних субстанцій).

Рішення поставленої задачі реалізовано в установці вакуумної НВЧ-сушки “ФАРМА-МІКРО”, розробленої та виготовленої в ЗАТ “Технологічний парк “Інститут монокристалів”. Установа поєднує у собі переваги використання мікрохвильової енергії та проведення процесу видалення вологи в умовах низьких тисків і призначена для сушіння органічних та неорганічних сполук, лікарських синтетичних і фітофармацевтичних субстанцій.

Раніше при проведенні лабораторних дослідів по мікрохвильовому сушінню фармацевтичних суб-

станцій було показано [6, 8], що ефективність використання мікрохвильової енергії ( $W_{\text{сировини}}/W_{\text{НВЧ}}$ ) у значній мірі залежить від коефіцієнта заповнення резонатора (тобто відношення об'єму завантаженої сировини до об'єму резонатора). Оптимальне значення відношення  $V_{\text{сировини}}/V_{\text{резонатора}} \approx 0,7$ , при цьому  $W_{\text{сировини}}/W_{\text{НВЧ}} \approx 0,7$ .

У роботі наводяться дані по проведенню сушіння різних лікарських субстанцій у мікрохвильовому полі, а саме: амінокапронової кислоти, кокарбоксілази гідрохлориду (ДП “Завод хімічних реактивів”, м. Харків), аміксину і гідазепаму (ВАТ СП “Інтерхім”, м. Одеса). Дві з перерахованих вище субстанцій — кокарбоксілаза та аміксин — гігроскопічні, тому проведення їхнього сушіння в мікрохвильовому полі під вакуумом особливо актуальне.

### Методика сушіння

Для проведення сушіння промисловий зразок продукту розміщується в сушильній камері. Передача енергії від джерела НВЧ-випромінювання до вологого матеріалу, розміщеного в сушильній камері, здійснюється за допомогою узгодженого хвилеводного тракту. Стикування та розстикування хвилеводу і сушильної камери здійснюється за рахунок рухливої каретки. Вакуум у системі забезпечується роботою водокільцевого насоса. Контроль тиску і температури в системі здійснюється за допомогою відповідних датчиків. Величина НВЧ-енергії, що вводиться, може складати 250-1000 Вт.

Тривалість процесу сушіння та температурний режим обиралися, виходячи з фізико-хімічних властивостей матеріалу, що висушується, і вимог технологічної нормативної документації.

### Результати та їх обговорення

#### Сушіння $\epsilon$ -амінокапронової кислоти

$\epsilon$ -Амінокапронову кислоту одержують шляхом кристалізації з водних розчинів з наступним промиванням етиловим спиртом.

Таблиця 1

Параметри промислової операції сушіння  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти в мікрохвильовому полі

Проба	Час сушіння, хв	T, °C	Залишковий розчинник (спирт етиловий), %	ВПВ, %
До сушіння			0,9	2,89 1
2	18	29	—	0,39
3	34	35	—	0,19
4	45	40	0,06	0,13

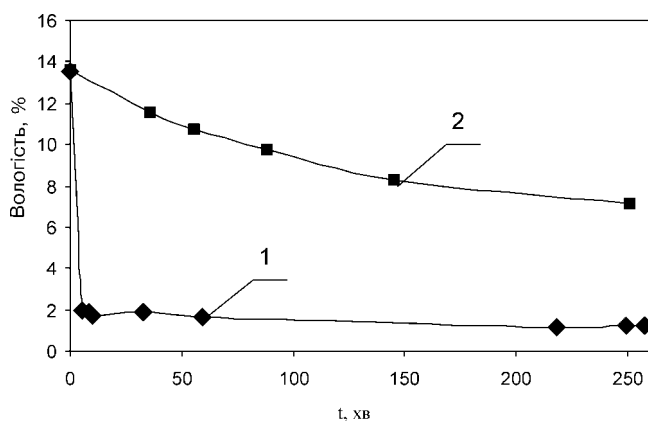


Рис. Зміна вологості кокарбоксілази гідрохлориду в процесі мікрохвильового (1) та термічного (2) сушіння.

Вакуумне НВЧ-висушування здійснювали при потужності НВЧ-генератора 500 Вт і залишковому тиску в сушильній камері 50 мм рт. ст. У табл. 1 представлені результати аналізу проб, відібраних у процесі сушіння. З даних табл. 1 виходить, що у пробах, відібраних із сушильної камери, уже через 18 хв втрати в масі при висушуванні (ВПВ) складають 0,39% при нормі не більше ніж 0,5%. Загальна тривалість процесу сушіння 11 кг кислоти складає 45 хв при максимальній температурі 40°C, у той час як висушування такої ж кількості продукту в електросушильних шафах потужністю

5 кВт при температурі 60÷65°C займає 2,5÷3 год. Готовий продукт, отриманий за мікрохвильовою технологією, за всіма показниками відповідав вимогам нормативної документації (табл. 2).

#### Сушіння кокарбоксілази гідрохлориду

За існуючою на теперішній час технологією кокарбоксілази гідрохлорид (надалі — кокарбоксілаза) одержують виділенням з водно-спиртових розчинів з наступним промиванням етиловим спиртом. Зневоднювання кокарбоксілази проводиться у вакуум-сушильних електричних шафах потужністю 5 кВт при температурі не вище 55°C (тиск у системі підтримується на рівні 20-50 мм рт.ст.). Однак кокарбоксілаза — сполука, що легко піддається гідролізу, особливо у вологому стані. Тому на початку процесу її зневоднювання проводиться при температурах не вище 35°C з наступним поступовим підвищенням температури до 55°C, доки вологість продукту не досягне значення не вище 0,6% (вимоги технологічної нормативної документації).

Як вихідні для НВЧ-висушування використовували промислові зразки кокарбоксілази, отримані після віджиму на центрифугі. Вихідна вологість складала 6-20 мас. %. Маса зразків складає 2,5÷3 кг. Тиск у камері — 20÷30 мм рт.ст. Температура сушіння варіювалася від 20°C (при високій вологості сировини) до 55°C (при вологості менше 1 мас. %). Потужність НВЧ-генератора — 0,35 кВт.

Таблиця 2

Аналіз висушеної  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти на відповідність вимогам нормативної документації

Показник	Вимоги АНД [1]	Результати аналізів
Вміст основної речовини, % (у перерахунку на суху речовину)	99,0÷101,0	99,3
Температура плавлення (с розкладанням), °C	Від 200 до 204	204
Прозорість розчину	Має бути прозорим чи витримувати порівняння з еталонним розчином I	< еталону I
Кольоровість розчину	Має бути безбарвним чи витримувати порівняння, з еталоном Y <sub>7</sub>	< Y <sub>7</sub>
$\epsilon$ -капролактама, %	Не більше 0,1	0,1
Втрата в масі при висушуванні, %	Не більше 0,5	0,13
Залишковий розчинник (спирт етиловий), %	Не більше 0,1	0,06
Мікробіологічна чистота в 1 г препарату бактерій і грибів сумарно	Не більше 100	< 10

Таблиця 3

Параметри промислової операції сушіння кокарбоксилази в мікрохвильовому полі

Проба	Час сушіння, хв	Температура субстанції, °С	Час роботи СВЧ-генератора, хв	Втрати в масі при висушуванні (ВПВ), %
До сушіння				20
	30	16→30	25	
	15	30→35	7	
	9	35→40	9	
1	22	40-42	—	1,4
	3	45-46	—	
	2	46→48	2	
	5	48-49	—	
	3	49→50	3	
2	6	50→53	6	1,1
3	300	52-53	60	0,45
РАЗОМ	404		121	

Параметри проведення НВЧ-висушування як промислової операції представлені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, при загальній тривалості сушіння протягом 404 хв (близько 6,5 год) час роботи НВЧ-генератора складає всього 121 хв (близько 2 год). Для порівняння: термічне сушіння в електросушильних шафах займає 72 год, тобто витрати часу при проведенні НВЧ-сушіння скорочуються не менше, ніж у 10 разів, а енерговитрати за попередніми розрахунками — не менше, ніж у 20 разів.

Як видно з отриманих експериментальних даних, перший етап — зневоднювання до 1,3-

1,5 мас. % характеризується високою швидкістю перебігу процесу зневоднювання (див. рис.). На цьому етапі сушіння кокарбоксилаза досить добре поглинає НВЧ-енергію, що приводить до її інтенсивного розігріву.

Другий етап — зневоднювання, починаючи від 1,3 мас. % і закінчуючи менш ніж 0,5 мас. %, характеризується великою тривалістю процесу зневоднювання. Ця стадія є лімітуючою для всього процесу зневоднювання.

Отриманий після зневоднювання цільовий продукт аналізувався за всіма показниками на від-

Таблиця 4

Аналіз висушеної кокарбоксилази на відповідність вимогам нормативної документації

Показник	Вимоги АНД [2]	Результати аналізів
Описання	Білий чи майже білий кристалічний чи дрібнокристалічний порошок зі слабким специфічним запахом	Майже білий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом
Прозорість розчину	Розчин 0,25 г препарату в 10 мл води Р має бути прозорим	Прозорий
Кольоровість розчину	Розчин 0,25 г препарату в 10 мл води Р має бути не інтенсивнішим за еталон Y <sub>7</sub>	< Y <sub>7</sub>
Температура плавлення з розкладанням, °С	Від 230 до 240	230
Фосфотіамін, %	Не більше 3,0	< 3,0
Залишкові кількості органічних розчинників: етанол, % етилацетат, % кислота оцтова, %	Не більше 1,0 Не більше 0,1 Не більше 0,1	0,4 0,04 0,1
Втрата в масі при висушуванні, %	Не більше 0,8	0,45
Кількісне визначення, вміст C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>7</sub> P <sub>2</sub> S, %	Від 98,5 до 101,0 у перерахунку на суху речовину	99,8
Фосфат-іон	У перерахунку на суху речовину — не більше 0,6 %	0,33

Таблиця 5

Параметри промислової операції сушіння аміксіну в мікрохвильовому полі

Час, хв	Температура, °С	Втрата в масі при висушуванні, %	Вміст основної речовини, %	Робота генератора вкл/відкл (+/-)
0	22,3	2,11		—
10	22,3			—
29	7,1	0,92		—
30	7,1			+
45	21			+
70	50,4	0,7		+
85	60	0,55		+
105	59,7			—
115	59,7			—
125	59,7	0,09	99,39	—

Таблиця 6

Аналіз висушеного аміксіну на відповідність вимогам нормативної документації

Показник	Вимоги АНД [3]	Результати аналізів
Вміст основної речовини у перерахунку на суху речовину, %	≥99	99,72
Втрата в масі при висушуванні, %	≤0,5	0,09
Залишкові розчинники, %	— толуолу ≤0,1 — ацетону ≤0,1 — 2-пропанолу ≤0,5	0,002 0,007 0,15
Прозорість	Розчин 0,5 г препарату у 5 мл води має бути прозорим	Прозорий
pH	4,1-5,6	5,05
Мікробіологічна чистота в 1 г препарату	— бактерій ≤1000 — грибів ≤100	— бактерій — 7 — грибів — 0

повідність вимогам нормативної документації. Усі зразки відповідали вимогам АНД (табл. 4).

#### Сушіння аміксіну

Відповідно до промислового регламенту на одержання аміксіну сушіння субстанції після очищення шляхом перекристалізації з ізопропілового спирту і промивання ацетоном проводять у випарних чашах при температурі 100°С протягом 10-14 год.

Висушений продукт повинен мати вологість (ВПВ) не більше, ніж 0,5%, а також відповідати усім вимогам нормативної документації.

Для проведення НВЧ-висушування використовували промислові операції вологого аміксіну в кількості близько 12 кг із вологістю 2-16%. Потужність НВЧ-генератора була 500 Вт. Тиск у камері — близько 70 мм рт. ст. Параметри прове-

Таблиця 7

Параметри промислової операції сушіння гідазепаму в мікрохвильовому полі

Час, хв	T, °С	Вакуум, кПа	Потужність, Вт	Вміст залишкових розчинників, %	Втрата в масі при висушуванні, %
10	25→40	-92,1	507		
30	40±0,5	-91,5	507	1,5	
37	40→60	-91,5	652		
67	60±1	-91,5	652	0,75	
70	60→70	-91,5	698		
100	70±1	-91,5	698	0,45	
160	70±1	-91,5	698	< 0,3	< 0,5

Таблиця 8

Аналіз висушеного гідазепаму на відповідність вимогам нормативної документації

Показник	Вимоги АНД [4]	Результати аналізів
Описання	Дрібнокристалічний порошок білого чи білого з дещо кремуватим відтінком кольору	Дрібнокристалічний порошок білого кольору
Температура плавлення	Від 213°C до 220°C (з розкладанням)	215°C
Прозорість розчину	Розчин S має бути прозорим	Прозорий
Кольоровість розчину	Розчин S має бути безбарвним	Безбарвний
Супутні домішки (ТШХ)	Крім основної плями, допускається наявність 4-х додаткових плям: не більше 0,1% кожної домішки	Відповідають
Гідразин	Не більше 0,1%	< 0,1%
Хлориди	Не більше 0,04%	< 0,04%
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,5%	0,25%
Сульфатна зола	Не більше 0,1%	< 0,1%
Важкі метали	Не більше 0,001%	< 0,001%
Залишкові кількості органічних розчинників (ГРХ)	Ацетону — не більше 0,1%; толуолу — не більше 0,1%; етанолу і 2-пропанолу (сумарно) — не більше 0,3%	— < 0,1% — < 0,1% — < 0,3%
Кількісне визначення	Не менше 99,0% і не більше 101,0% у перерахунку на суху речовину	99,3%

дення технологічного процесу сушіння на прикладі однієї із шістьох промислових операцій представлені в табл. 5.

Таким чином, процес НВЧ-висушування здійснюється приблизно в п'ять разів швидше при більш низьких температурах, ніж при термічному сушінні.

Як і у випадку з кокарбоксілазою, сушіння аміксіну можна також розділити умовно на два етапи — “швидкий” і “повільний”. Зневоднювання до вологості 1% та менше проходить приблизно за півгодини, а решта часу витрачається на видалення “залишкової” вологи. Висушений продукт відповідав усім вимогам АНД. Результати аналізів наведені в табл. 6.

#### Сушіння гідазепаму

Очищення гідазепаму технічного проводять методом перекристалізації з використанням етилового та ізопропилового спиртів. Очищений гідазепам сушать у електросушильних шафах при температурі (100÷105)°C протягом 12-16 год.

Основним критичним показником якості продукту є вміст залишкових кількостей органічних розчинників — етилового та ізопропилового спиртів, вміст яких не має перевищувати 0,3% (сумар-

но). Параметри сушіння промислових зразків гідазепаму наводяться у табл. 7.

З результатів, наведених у таблиці, видно, що тривалість НВЧ-висушування приблизно в 3-4 рази менше в порівнянні з термічним сушінням. Температура, як і у випадку з аміксіном, також набагато нижча. Висушений продукт відповідав усім вимогам нормативної документації (табл. 8).

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті проведених експериментів по вакуумному НВЧ-висушуванні різних лікарських субстанцій показано наступне.

1. Тривалість процесу сушіння може бути зменшена в 3-10 разів у порівнянні з термічним сушінням, що дозволить значно знизити енергоспоживання в кілька разів і зменшити зайнятість технологічного устаткування.

2. Проведення сушіння під вакуумом дозволяє значно знизити температуру технологічного процесу (на 30÷40°C), що особливо важливо для термолабільних субстанцій.

3. Вакуумні мікрохвильові технології можуть бути впроваджені у фармацевтичну промисловість.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. АНД до р/н П.05.03 / 06685 на амінокапронову кислоту.
2. АНД до р/н № UA / 2087 / 01/01 на кокарбоксілази гідрохлорид.
3. АНД до р/н № UA / 1088 / 01/01 на аміксин.
4. АНД до р/н № П. 05.03/ 06769 на гідазепам.
5. Голубев Л.Г., Сажин Б.С., Валашек Е.Р. Сушка в химико-фармацевтической промышленности. — М.: Медицина, 1978. — 272 с.

6. Кисиль Е.М., Волошко А.Ю., Софронов Д.С. и др. Экспериментальные исследования возможности проведения вакуумной СВЧ-сушки  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты // Сб. тез. 15-ой Междунар. Крымской конф. "СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии" — Севастополь, 2005 г. — С. 805.
7. Муштаев В.И., Ульянов В.М. Сушка дисперсных материалов. — М.: Химия, 1988. — 352 с.
8. Пинчукова Н.А., Винниченко Т.Ю., Гринащук А.И. и др. Обезвоживание кокарбоксилы гидрохлорида в микроволновом поле // Сб. тез. 16-ой Междунар. Крымской конф. "СВЧ-техника и телекоммуникационные технологии". — Севастополь, 2006. — С. 873.
9. Andre Loupy. *Microwaves in organic synthesis*. — Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, 2006. — Vol. 1. — 523 p.
10. Cava R.J. // *J. Mater. Chem.* — 2001. — Vol. 11. — P. 54-62.
11. Copson D.A. *Microwave heating*. 2-nd Ed. — Westport, Connecticut, AVI Publishing Co., USA, 1975. — 174 p.
12. Decareau R.V., Peterson R.A. *Microwave processing and engineering*, VCH Weinheim, 1986. — 200 p.
13. Kappe C.Oliver. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2004. — Vol. 43. — P. 6250-6284.

---

УДК 66.047.3.086.2

СУШКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ В МИКРОВОЛНОВОМ ПОЛЕ

В.И.Чуешов, Н.А.Пинчукова, Т.Ю.Винниченко, А.Ю.Волошко, В.Б.Моисеев, В.Л.Самойлов, Д.С.Софронов, И.Б.Стельмах, О.В.Шишкин

Приведены данные по проведению сушки аминокaproновой кислоты, кокарбоксилы гидрохлорида, амиксина и гидазепама в микроволновом поле. Показано, что продолжительность процесса сушки может быть уменьшена в 3-10 раз по сравнению с термической сушкой, что позволит значительно уменьшить энергопотребление.

---

UDC 66.047.3.086.2

THE MICROWAVE DRYING OF MEDICINAL SUBSTANCES

V.I.Chuyeshov, N.A.Pinchukova, T.Yu.Vinnichenko, A.Yu.Voloshko, V.B.Moiseev, V.L.Samoylov, D.S.Sofronov, I.B.Stelmakh, O.V.Shishkin

The data obtained on the microwave drying of the aminocaproic acid, cocarboxylase hydrochloride, amixyne and hydazepam are given in this work. It has been shown that the duration of the microwave drying process can be reduced in 3-10 times comparing with the thermal drying. It allows decreasing considerably the power consumption.