

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

18.03.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Химическая технология органических веществ

(направленность (профиль)/специализация)

## БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему «Модернизация стадии отгонки растворителя этилацетата в  
производстве препарата «Нитроглицерин с глюкозой»»

Студент

М.С. Балыков

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

И.В. Цветкова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

**Допустить к защите**

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018г.

## АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа 49 с., 6 рисунков, 13 таблиц, использовано 25 источников, в том числе 6 на иностранном языке, 2 листа графического материала.

### НИТРОГЛИЦЕРИН, ГЛЮКОЗА, ЭТИЛАЦЕТАТ, ВАКУУМНАЯ ОТГОНКА, ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РАСЧЁТЫ

Объектом исследования является технология получения «нитроглицерина с глюкозой» с отгонкой этилацетата.

Цель работы – модернизация процесса получения «нитроглицерина с глюкозой» удалением примеси этилацетата путём добавления вакуумного аппарата и проведении стадии высушивания под вакуумом, обеспечивающим улучшенное удаление этилацетата.

Графическая часть выполнена на 2 листах и включает плакат с материальным балансом и тепловым балансов.

В теоретической части рассмотрены физико-химические основы получения нитроглицерина и глюкозы. Проведён патентный поиск. Доказано, что предлагаемый метод подходит для лучшего удаления примеси этилацетата без потери выхода целевого продукта.

Проведены расчеты материальных и тепловых балансов.

Выпускная квалификационная работа выполнена в текстовом редакторе Microsoft Word 7.0 и представлена на электронном носителе.

Графическая презентация выполнена в программе Microsoft PowerPoint 7.0 и представлена на электронном носителе.

## ANNOTATION

Graduation qualification work 49 p., 6 figures, 13 tables, 25 sources were used including 6 in a foreign language, 2 sheets of graphic material.

NITROGLYCERINE, GLUCOSE, ETHYL ACETATE, VACUUM DISTANCE, TECHNOLOGICAL CALCULATIONS

The object of the study is the technology of obtaining "nitroglycerin with glucose" with distilling off ethyl acetate.

The aim of the work is to modernize the process of obtaining "nitroglycerin with glucose" by removing the impurity of ethyl acetate by adding a vacuum apparatus and carrying out a vacuum drying step that provides for an improved removal of ethyl acetate.

The graphic part is made on 2 sheets and includes a poster with material balance and heat balance.

In the theoretical part, the physicochemical basis for the preparation of nitroglycerin and glucose is considered. Patent search is conducted. It is proved that the proposed method is suitable for better removal of ethyl acetate impurity without loss of yield of the desired product.

Calculations of material and thermal balances have been carried out.

Graduation qualification work was carried out in the text editor Microsoft Word 7.0 and presented on an electronic medium.

The graphical presentation is made in the Microsoft PowerPoint 7.0 program and is presented on an electronic medium.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	7
1.1 Периодические методы производства нитроглицерина	7
1.1.1 Метод Нобеля	7
1.1.2 Метод Натана-Томпсона-Рентула	10
1.2 Непрерывные методы	13
1.2.1 Метод Шмида	13
1.2.2 Установка Биаци	15
1.3 Производство глюкозы	16
1.4 Отгонка растворителя под вакуумом	21
2 ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	25
2.1 Характеристика сырья и готового продукта	25
2.2 Описание технологической схемы процесса	29
3 РАСЧЁТНАЯ ЧАСТЬ	31
3.1 Материальный баланс	31
3.2 Тепловой баланс	32
3.3 Расчёт основных характеристик аппарата	35
4 АНАЛИТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ	37
5 БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭКОЛОГИЧНОСТЬ	46
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	47
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ	48

## Введение

Нитроглицерин с глюкозой – лекарственное средство, в основном предназначенное для оперативного купирования острых приступов стенокардии. Выпускается в различных формах - таблетках, спреях и аэрозолях, также в виде капель, концентрированных растворов и плёнок для наклеивания на десну. Средства, содержащие нитроглицерин и имеющие его в качестве основного действующего вещества, обладают антиангинальным, вазодилатирующим и сосудорасширяющим действием.

Тринитрат глицерина является востребованным продуктом фармакопейной промышленности, т.к. остаётся одним из главных средств для купирования приступов стенокардии из-за его стремительной скорости действия и клинически доказанной высочайшей эффективности.

Нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм должен отвечать следующим требованиям, представленным в таблице 1 [1]:

Таблица 1. Спецификация. Нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм.

Показатель	Метод	Нормы
Прозрачность раствора	ГФ XII	0,1% раствор должен быть прозрачным
Цветность раствора	ГФ XII	0,1% раствор должен быть бесцветным
pH	ГФ XII, потенциметрически	От 5,0 до 7,5 (0,1% раствор)

Продолжение таблицы 1.

Посторонние примеси	1.ТСХ 2. ВЭЖХ (альтернативный метод)	Любая единичная примесь – не более 1,0% Сумма примесей – не более 2,0%
Вода	ГФ XI, метод К. Фишера	Не более 11,0%
Остаточные органические растворители	ГХ	Этилацетат – не более 0,1%
Пирогенность	ГФ XII	Должна быть апиrogenной
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 1.2 Б
Количественное определение	1.Спектрофотометрия 2.ВЭЖХ (альтернативный метод)	Не менее 9,0% и не более 11,0% нитроглицерина (С3Н5N3O9) в пересчёте на безводное и не содержащее органических растворителей вещество

Целью работы является модернизация стадии отгонки этилацетата из массы нитроглицерина с глюкозой путём добавления вакуума и проведения операции под вакуумом.

Поставленная цель определила необходимость решения следующих задач:

- модернизация установки для производства нитроглицерина с глюкозой;
- установление влияния параметров процесса на конечный выход и чистоту продукта;
- подбор оборудования.

## 1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### 1.1. Периодические методы производства нитроглицерина

#### 1.1.1. Метод Нобеля

В данном методе производства тринитрата глицерина процесс осуществляется в цилиндрическом аппарате-нитраторе с конусообразным дном, имеющим спускную трубу с трёхкодовым краном.

В аппарат-нитратор установлены змеевики для снятия и отвода образующегося тепла реакции охлаждающей водой. Реакционная масса перемешивается сжатым воздухом, вводимым через узкие трубки, одна из которых подходит к раструбу. После смазывания крана вазелином и предварительного осмотра аппарата, его заполняют наполовину нитрующей смесью. Процесс производства осуществляется по следующей схеме:

Из хранилища кислотная смесь подаётся в ёмкость, установленную на весы, и после взвешивания (1290 кг на одну операцию) через насос закачивается в напорный бак, а после в нитратор, где при перемешивании сжатым воздухом (под давлением около 2 атм) её охлаждают до температуры 0+5 °С. Воздух, используемый при перемешивании, поступает из компрессора. Понижение температуры нитратора осуществляется системой холодильников.

Глицерин подаётся из хранилища при помощи подъёмника сжатым воздухом в опрокидывающийся сосуд (выполненный из дерева и выложенный изнутри свинцом), находящийся в нитрационной мастерской и стоящий на весах. Его взвешивают (при осуществлении одной операции используется 280 кг) и загружают в подъёмник. После чего при помощи сжатого воздуха (около 2 атм) глицерин поступает в распылитель (изготовленный из нержавеющей стали), откуда в распылённом состоянии он подаётся в кислотную смесь, находящуюся в нитраторе. Скорость слива регулируется температурой реакционной смеси.

Глицерин сливают в нитрующую смесь при температуре 0-15 °С в течение 30 минут. Проведение реакции при низкой температуре позволяет проводить данную операцию быстрее и увеличивает выход продукта. Тем не менее, вместе с этим появляется опасность местного замерзания. При случае, когда аппарат-нитратор охлаждается водой, продолжительность слива поднимается до 50 минут, даже если прилив глицерина к нитрующей смеси осуществляют при 10-30 °С. Увеличение длительности процесса, кроме понижения производительности, усиливает его опасность по причине повышения вероятности саморазложения тринитрата глицерина.

Если температура реакции переходит отметку в 30 °С, то для того, чтобы избежать разложения или взрыва весь объём реакционной массы немедленно переводят в аварийный чан, где её смешивают с пятикратным объёмом воды.

После окончания реакции температуру реакционной массы снижают до 10 °С, после чего подают в сепаратор, изготовленный из нержавеющей стали. В отсутствие перемешивания смесь быстро расслаивается (приблизительно за 30 минут): отработанная кислота оседает на дно, а тринитрат глицерина всплывает на поверхность. Далее следует стадия сепарации.

На длительность сепарации имеют влияние:

- 1) Температура смеси (повышение температуры улучшает сепарацию)
- 2) Форма сепаратора (малая высота эмульсионного слоя способствует сепарации)
- 3) Величина загрузки (значительные массы и объёмы сепарируются относительно быстрее)
- 4) Примеси

Кислый НГЦ из сепаратора подаётся в чан предварительной промывки (изготовленный из нержавеющей стали), который наполовину наполнен холодной водой. Если температура в сепараторе начнёт увеличиваться, то происходит охлаждение НГЦ солевым раствором, пущенным в змеевики.

Если же происходит заметное разложение продукта, его быстро переводят в аварийный чан.

Промывку кислого НГЦ осуществляют в течение 5 минут в чане предварительной промывки. В ходе данного процесса удаляется основная масса кислот. При наличии необходимости можно задействовать охлаждение чана водой.

Кислые пары, выделяющиеся из аппарата-нитратора, сепаратора и чана предварительной промывки направляются вместе с током воздуха на поглощение в абсорбционную башню, изготовленную из керамики, где происходит их поглощение водой.

Нитроглицерин, предварительно подверженный промывке, отправляют в мастерскую окончательной промывки по трубам в виде водной эмульсии, создаваемую сильным пятиминутным перемешиванием тринитрата глицерина с водой.

В промывной чан загружается 300 литров 4%-ного раствора соды и весь полученный продукт. Содержимое перемешивается сжатым воздухом. Процедура длится 20 минут при температуре 40°C. Отделённый от промывочной воды нитроглицерин отправляют на фильтрацию для очистки от примесей.

Фильтрацию осуществляют через фланель на фильтровальном столе. Отфильтрованный нитроглицерин хранят в деревянных ящиках, и перед использованием повторно фильтруют его. Из фильтровального отделения продукт направляют на динамитное или пороховое производство.

Кислая промывная вода, полученная на стадии предварительной промывки, направляется в ловушечное отделение с установленными двумя рядами ловушек, выполненных из нержавеющей стали. Накапливающийся в этих ловушках продукт направляют в мастерскую промывки.

После отделения НГЦ кислую промывную воду направляют в подъёмник, из которого сжатым воздухом она направляется в цершторколонну.

Отработанная кислота массой 850 кг отправляется на дополнительный отстой в горшки и затем в отстойники, где её хранят порядка 48 часов, после чего выделившийся НГЦ вновь выделяют и промывают, а кислоту отправляют в цершторколонну, куда также направляют кислые воды из чана предварительной промывки.

Выход составляет ~ 94% от теоретического.

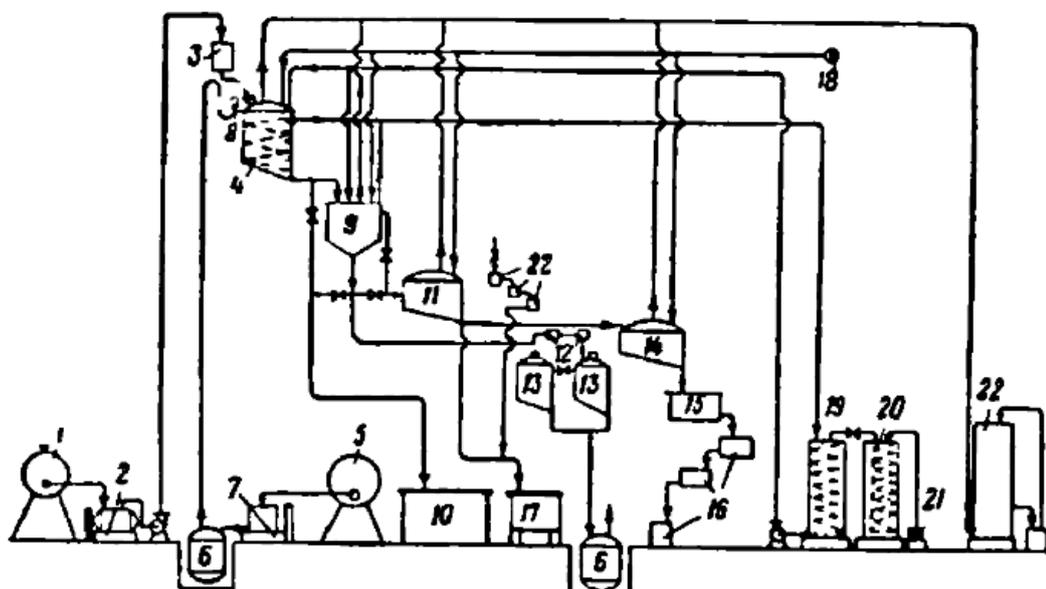


Рис. 1. Схема получения нитроглицерина по методу Нобеля.

Метод Нобеля обладает рядом существенных недостатков: периодичность процесса, обеспечение самотёка массы нитроглицерина и использование кранов. Эти конструктивные особенности значительно усугубляют опасность работы. Кроме этого, в случае аварии не исключены человеческие жертвы, т.к. при производстве по данному методу люди находятся непосредственно во взрывоопасных зонах. [2]

### 1.1.2 Метод Натана-Томпсона-Рентула

Главным образом, данным метод превосходит метод Нобеля своей компактностью, применением на линиях тринитрата глицерина зажимов вместо кранов и непрекращающееся передавливание отслаивающегося итогового продукта в процессе сепарации в чан предварительной отмывки. Данная операция убирает возможное накапливание больших количеств нестабильного продукта, что влечёт снижение опасности производства. Компактность установки данного метода основана на том, что этерификация и сепарация производятся в одном аппарате.

Сама установка является цилиндрическим сосудом со скошенным острым днищем и конической верхней частью. К нижней части присоединена труба для подачи кислотной смеси. К этой трубе на определённом расстоянии от днища (30 см), присоединены 3 патрубка: первый соединяет аппарат с напорными баками, в которых хранится смесь кислот и отработанной кислоты, второй патрубок соединён с приёмником для отработанной кислоты, а третий направляется в аварийный чан. Монтаж трубы проводится на высоте 30 см от днища для того, чтобы избежать попадание продукта в восходящую часть. В верхнюю часть установки вмонтировано смотровое стекло и труба, которая соединяется с баком предварительной промывки. В самом нитраторе имеются змеевик для снятия тепла реакции, трубка подвода сжатого воздуха для эффективного перемешивания и термометр для контроля температуры протекающей реакции.

Процесс осуществляется следующим образом: в нижнюю часть нитратора через трубу заливают нитрующую смесь, противотоком осуществляется подача глицерина. После окончания реакции этерификации прекращается воздушное перемешивание, начинается сепарация. Через смотровое стекло наблюдают появление слоя продукта. Сразу после этого, продукт начинают постепенно выдавливать в чан предварительной промывки с помощью отработанной кислоты, подаваемую через ту же трубу, через

которую изначально подавали нитрующую смесь. Подобный метод сепарации обеспечивает большой уровень безопасности. Отработанную кислоту оставляют в аппарате на ночь для уменьшения коррозии.

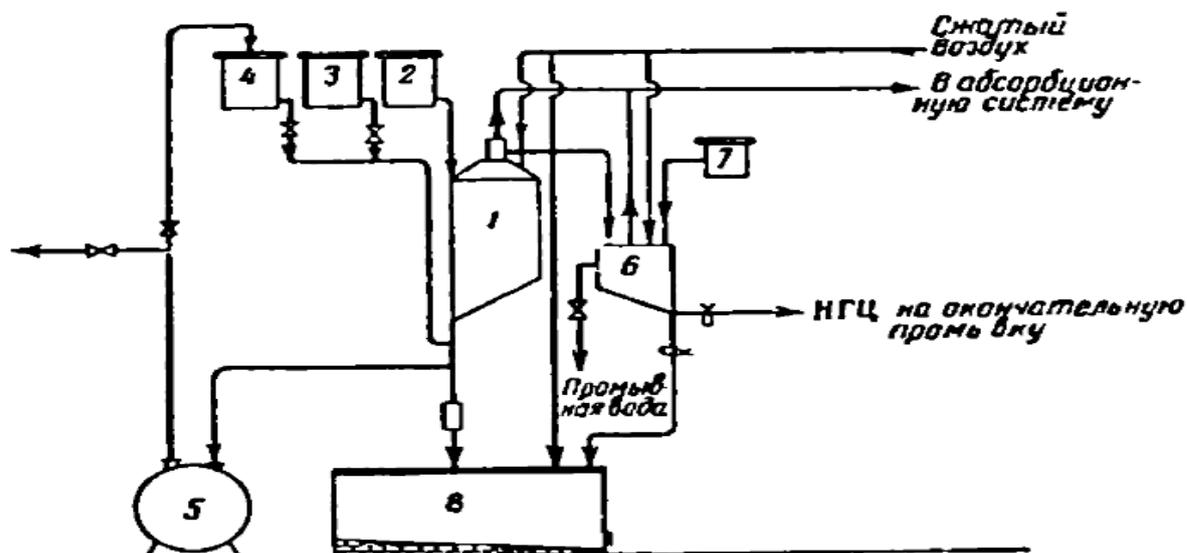


Рис. 2. Схема получения нитроглицерина по методу Натана-Томпсона-Рентула.

Приготовление исходной смеси кислот происходит заранее. Чаще всего используют смеси данного состава: 48-50%  $\text{HNO}_3$ , 47-51%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , не более 1  $\text{H}_2\text{O}$ . Происходит отстаивание не менее 48 часов. Кислотную смесь готовят с расчётом на избыток азотной кислоты, в летнее время – 20-22% избытка, в зимнее – 18-20%. Глицерин предварительно нагревают до 45-50°C.

Перед пуском процесса в обязательном порядке происходит проверка исправности оборудования, в аппарат загружают нитрующую смесь температурой 6-12°C, после чего подают глицерин сквозь форсунку-распылитель, причём производят это так, чтобы температура внутри аппарата поднялась до 23°C в течение 10 минут. В дальнейшем температуру держат на постоянном уровне.

По окончании подачи глицерина происходит пятиминутное перемешивание нитромассы, её температуру снижают до 17-18°C, после чего закрывают подачу сжатого воздуха, начинается сепарация. Для этого

открывают кран подачи отработанной кислоты, поднимающей выделившийся продукт к сливному жёлобу, и через этот кран НГЦ переводят в аппарат предварительной промывки, который заполнен водой температуры 15-17°С и уже включенным перемешиванием сжатым воздухом. Промывка и фильтрация осуществляются без значительных изменений по сравнению с методом Нобеля.

В данном способе применяется такая же аппаратура, как при способе Нобеля, за исключением того, что краны для пуска НГЦ везде заменены на резиновые трубки с деревянными зажимами. Из фильтра резиновая трубка должна быть всё время опущена в пустой кувшин или в случае перепуска НГЦ по трубопроводу всегда должна быть разъединена и надета на втулку, установленную над выходом из крышки фильтра, и соединяется с трубопроводом только при пуске отфильтрованного продукта.

Продукт, полученный данным способом, после фильтрации содержит не более 0,5% воды, причём её большая часть испаряется при производстве динамита в желатинизаторах, и её присутствие даже способствует лучшей желатинизации. По этой причине на динамитных заводах подобный нитроглицерин направляется напрямую в мешательную мастерскую, минуя отстаивание.

Промывные воды из данной мастерской тоже проходят через несколько лабиринтов, где собирают оседающий на дно НГЦ и направляют в промывной бак. [3]

## 1.2 Непрерывные методы

### 1.2.1. Метод Шмида

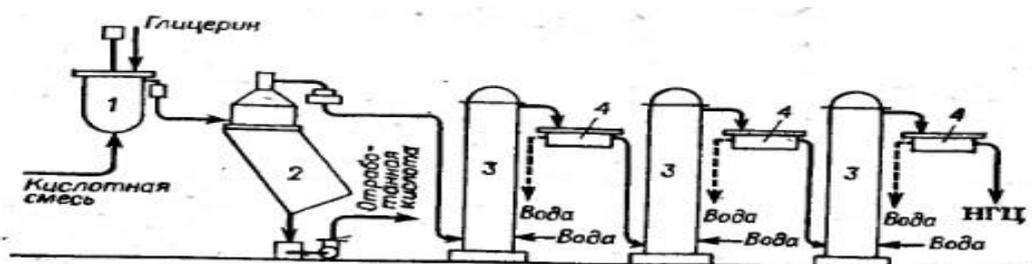


Рис. 3. Технологическая схема непрерывного процесса производства НГЦ по методу Шмида.

Реакцию этерификации проводят в нитраторе. Подача глицерина проводится в верхнюю часть реактора для смешения в отработанной кислотной смеси. Подача свежей нитрующей смеси производится в нижнюю часть реактора для обеспечения разбавления уже находящейся в реакторе смесью отработанных кислот. Затем полученная масса направляется в холодильник.

Эмульсия нитроглицерина в отработанной кислоте поступает в сепаратор, выполненный в форме параллелепипеда с квадратным основанием. Сепаратор выполнен в виде многочисленных (около 30) волнистых перегородок, что обеспечивает высокую эффективность проводимого охлаждения. Нитроглицерин в смеси кислот подаётся сверху сепаратора, над перегородками. Вследствие этого происходит достижение лучшей очистки отработанной кислоты от 1,2-динитрооксипропан-2-ил нитрата, поскольку разделение данной эмульсии с выделением кислот происходит быстрее, чем выделение самого нитроглицерина.

Стеклянный цилиндр для слива продукта устанавливается в верхнюю часть крышки; отвод отработанной смеси кислот из сепаратора осуществляется через U-образную трубку, установленную в нижнюю часть сепаратора таким образом, чтобы уровень кислоты был на 30 сантиметров ниже уровня перелива тринитрата глицерина. Перед началом процесса сепаратор заполняется отработанной кислотной смесью, полученной от предыдущих операций.

Кислый нитроглицерин, выделенный после сепаратора, направляется на промывку в промывных колоннах: осуществляется подача кислой массы вместе с промывной водой и сжатым воздухом в нижнюю часть колонны. Промытый продукт поднимается вверх и переходит в сепаратор, после чего его направляют в следующую колонну. Чаще всего система состоит из 4-5

промывных колонн, количество сепараторов равно числу промывных колонн. Операция промывки в первых двух колоннах проводится горячей водой, в третьей колонне – слабощелочным раствором, в последующих вновь применяется вода. [3]

### 1.2.2. Установка Биаци

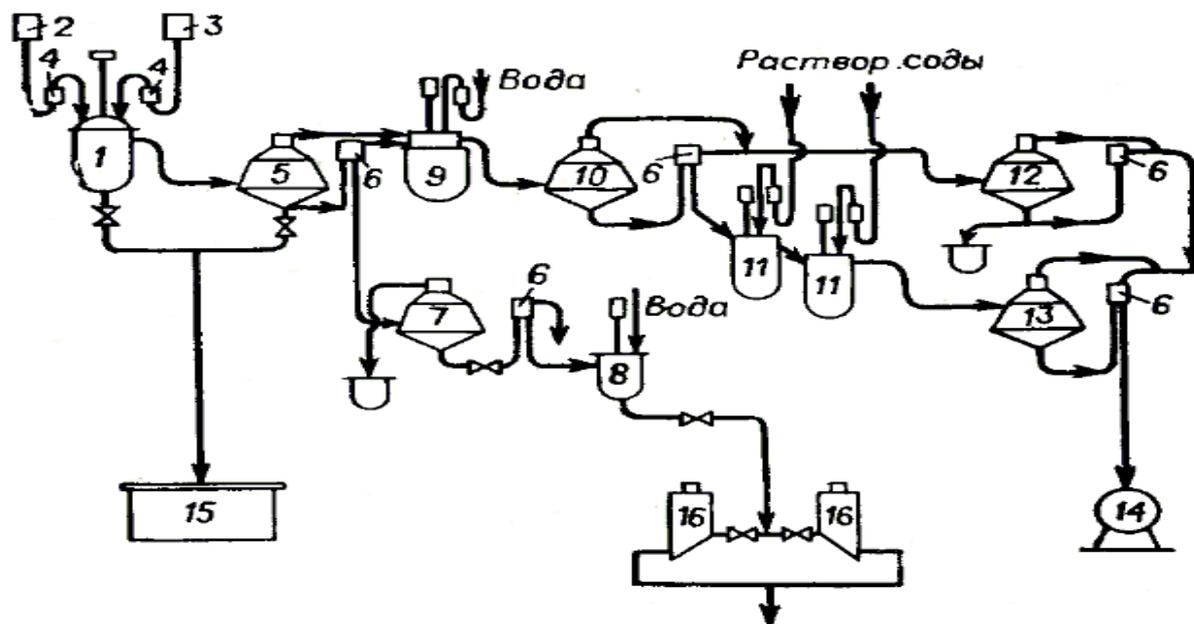


Рис. 4. Схема установки Биаци.

В системе получения глицеринтринитрата по методу Биаци аппаратом для нитрования выступает цилиндрический сосуд со сферическим дном и крышкой. В него установлена турбомешалка для обеспечения высокоинтенсивного перемешивания и циркуляции реакционной массы. Ввод реагентов осуществляется сверху. Они всасываются в середину турбины и отбрасываются на периферию уже перемешанными. Охлаждение реакционной массы, снятие и отвод образующегося в ходе реакции тепла проводится с помощью змеевиков, пронизывающими весь аппарат.

Сепаратор представляет из себя невысокий круглый резервуар с конической верхней и нижней частью. Подача эмульсии глицеринтринитрата и отработанной кислотной смеси происходит в верхнюю часть боковой стенки сепаратора. Вследствие обладания эмульсией кругового движения, происходит своего рода центрифугирование. Мелкие капли тринитрина

быстро скапливаются во всё более и более крупные, за счёт чего и происходит быстрое разделение эмульсии, а нахождение всей массы жидкости в постоянном движении позволяет избежать местный разогрев реактора.

Полное разделение тринитрина и смеси отработанных кислот при производительности 700 кг/час происходит за 13 минут, причём основная часть тринитроглицерина выделяется уже за 3 минуты. Достаточный объём сепаратора при использовании установки подобного рода составляет 240 литров.

Сквозь смотровое стекло, установленное в верхней части реактора, производится наблюдение образованного продукта. Регулировка уровня тринитроглицерина осуществляется специальным устройством для слива смеси отработанных кислот, которая поступает во второй сепаратор для дополнительного отстоя тринитрата глицерина и только после этого её отправляют на денитрацию.

Слабым местом подобной установки является её промывная система. Если остановится поступление воды в резервуары, то произойдёт их заполнение тринитроглицерином, что с огромной вероятностью приведёт к детонации при воздействии на него механической мешалки. [2]

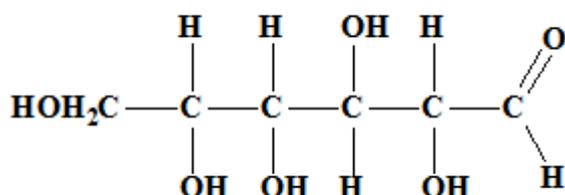
Промывные воды, имеющие в себе нитроглицерин, было предложено обрабатывать экстрагентом тринитроглицерина – мононитротолуолом. Данная операция имеет практическое значение, поскольку получаемый продукт предполагается использовать в качестве взрывчатого вещества. [4]

### 1.3 Производство глюкозы

Глюкоза фармакопейного качества (ангидридная), произведённая методом глубокой очистки и перекристаллизации глюкозы кристаллической гидратной, чаще всего применяется для производства изотонических и гипертонических растворов. Будучи вводимой с изотоническими препаратами, глюкоза, вследствие своих физико-химических и

биологических свойств, выделяет внушительное количество энергии, которая быстро восстанавливает силы больного.

Структурная формула глюкозы



При введении внутривенно гипертонических препаратов с глюкозой повышается осмотическое давление крови, ускоряются процессы обмена веществ, улучшается действие сердечной мышцы, расширяются сосуды.

В фармацевтической промышленности глюкозу кристаллическую ангидридную применяют для производства различных таблетированных лекарственных препаратов, например, витаминов, а также как основное сырьё для синтеза других лекарственных средств, таких как сорбит, рибоксин, аскорбиновая кислота или глюконат кальция.

Основное промышленное производство глюкозы осуществляют из двух основных продуктов – крахмала и крахмалсодержащего сырья. Продукты производства, в зависимости от выбранной технологии переработки, чаще всего подразделяют на выделение технической глюкозы, кристаллической гидратной глюкозы, медицинской ангидридной, медицинской гидратной, пищевой кусковой, брикетированной, порошкообразной, глюкозно-фруктозных сиропов и гранулированной глюкозы.

Получение глюкозы состоит из двух основных стадий: производство высоко- и доброкачественных сиропов, а также получение непосредственно самой глюкозы и глюкозо-содержащих продуктов.

В первую стадию включаются такие операции, как: подготовка сырья (крахмальной суспензии), кислотный или ферментативный гликолиз,

нейтрализация/инактивация, очистка, уваривание и охлаждение глюкозного сиропа.

Вторая стадия связана с особенностями глюкозы и складывается из операций: в случае, если кристаллизация проходит с выделением межкристалльного раствора, то необходимы центрифугирование, сушка и просеивание; если кристаллизацию осуществляют без выделения межкристалльного раствора, то её проводят в распылительной сушилке с досушиванием продукта/затвердеванием утфеля в блоках с дальнейшим измельчением и просеиванием/брикетированием. [5]

Принципиальная схема производства глюкозы и продуктов, содержащих глюкозу, приведена на рисунке 5.

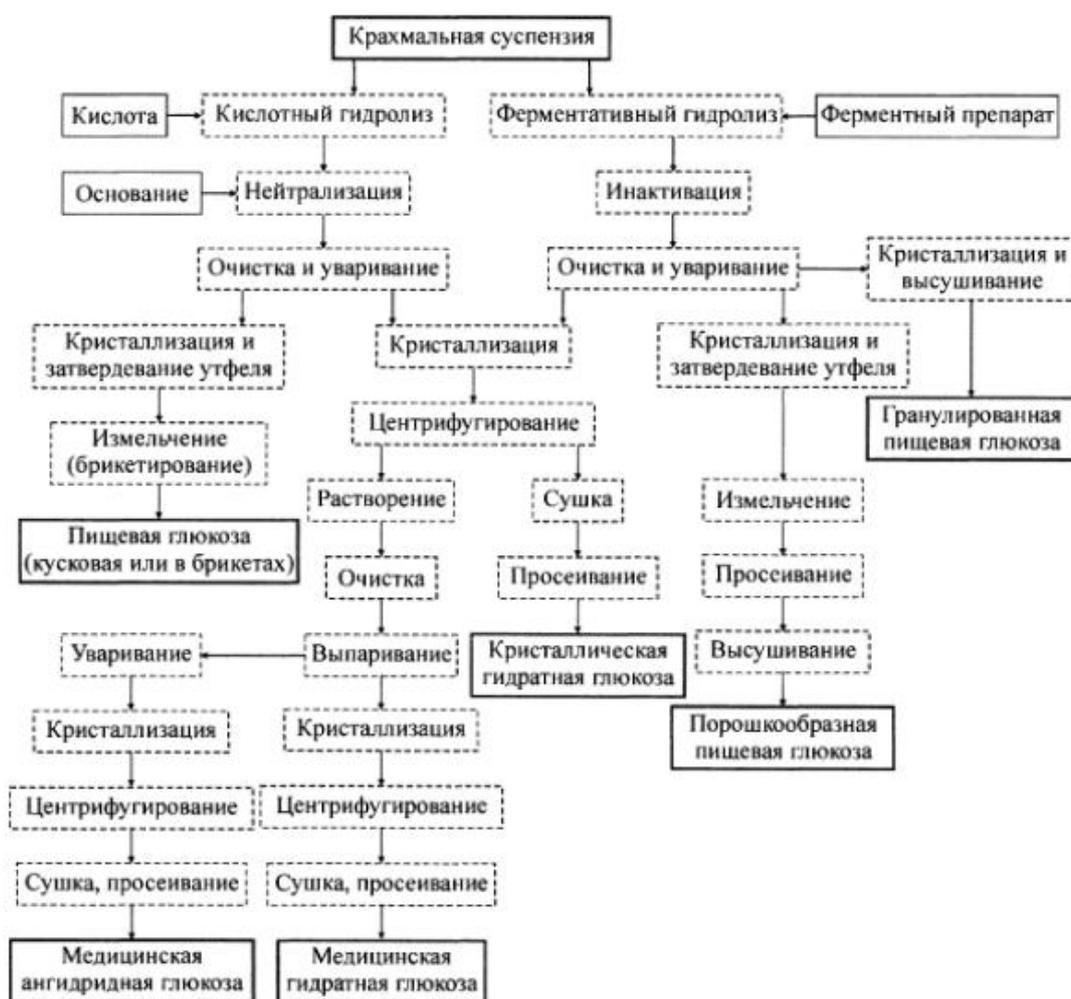


Рисунок 5. Принципиальная технологическая схема производства глюкозы и глюкозосодержащих продуктов.

Медицинской глюкозой называют рафинированную (дважды перекристаллизованную) кристаллическую глюкозу с показателем доброкачественности не менее 99,9%. Глюкоза очень просто кристаллизуется в безводной ангидридной форме из сиропов с большим показателем доброкачественности (97-100%), причём в этом случае скорость кристаллизации увеличивается в пять раз в сравнении с гидратной формой, кристаллы обладают очень низкой влажностью (менее 1%), хорошей изометричностью и высокой однородностью. В производстве безводной глюкозы применяют кристаллическую гидратную глюкозу, сироп готовят с концентрацией сухих веществ 55-60%. После очистки и фильтрования сироп переводят в вакуум-аппарат, в котором происходит его уваривание до 82-84% сухих веществ, затем вносят затравочные кристаллы безводной глюкозы. Стадия наращивания кристаллов продолжается 6-8 часов, причём в аппарат периодически вносят сироп для обеспечения продолжения наращивания уже имеющихся кристаллов и предотвращения образования новых. Финальное сгущение утфеля ведут до концентрации в сиропе сухих веществ 88-90%. Затем утфель переносят в кристаллизатор, после чего центрифугируют. Пробелка кристаллов производится дистиллированной водой, полученные влажные кристаллы высушивают при 90-110°C и просеивают. [6]

Сравнительная характеристика гидролизатов крахмала разных методов производства приводится в таблице 2. [7]

Таблица 2. Сравнительная характеристика гидролизатов крахмала.

Показатели	Кислотный гидролиз	Кислотно-ферментативный гидролиз	Ферментативный гидролиз
Содержание редуцирующих веществ, масс. %	91	95	98

Продолжение таблицы 2.

Содержание глюкозы, масс. %	86	93	97
Содержание золы, масс. %	1,6	0,40	0,25
Содержание протеина, масс. %	0,25	0,40	0,35
Содержание гидроксиметилфурфуrolа, масс. %	0,30	0,008	0,003
Цветность, ед. оптической плотности/100 г сухих веществ	2,2	0,25	0,15

Из данной таблицы отчётливо видно, что производство глюкозы посредством ферментативного гидролиза является наиболее выгодным способом, обеспечивающим наибольший выход глюкозы с наименьшим содержанием примесей и побочных продуктов.

#### 1.4. Отгонка растворителя под вакуумом

Технологический процесс производства нитроглицерина с глюкозой включает в себя стадию удаления этилацетата. В данной работе предлагается проводить данную операцию под вакуумом для увеличения её эффективности, в связи с этим был проведён патентный поиск на предмет наличия существующих технологий, которые возможно использовать. Полученный результат явным образом даёт понять, что использование вакуума, как такового, не является новшеством, данный метод широко востребован и активно используется как в различных отраслях промышленности (нефтехимической, пищевой, медицинской), так и в лабораторных условиях [8, 9, 10].

Однокорпусные вакуумные аппараты являются наиболее простыми. В них для создания вакуума и поддержания его во время работы аппарата применяют конденсатор и вакуум-насос.

В однокорпусных вакуум-аппаратах раствор концентрируется в одном корпусе, а вторичные пары направляются в конденсатор. Воздух из вторичных паров отсасывается вакуум-насосом. В многокорпусных вакуум-аппаратах продукт последовательно концентрируется в нескольких корпусах, а вторичные пары используются в последующих корпусах.

Корпус вакуум-аппарата в большинстве случаев имеет цилиндрическую или шаровидную форму, являющуюся наиболее устойчивой в отношении внешнего избыточного давления. Для аппаратов с цилиндрическим корпусом верхний колпак и днище чаще всего делают конической или сферической формы. Производительность аппарата зависит от режима его работы и вместимости корпуса. При работе по принципу непрерывного долива вместимость корпуса может быть минимальной и зависит от полезного объема. Для обеспечения интенсивного теплообмена вместимость корпуса делают такой, чтобы отношение площади поверхности

нагрева к полезному объему (постоянный объем, занимаемый массой в вакуум-аппарате) было бы как можно большим.

Корпус вакуум-аппарата выполняют из стали. Наиболее устойчивой против органических кислот, содержащихся в пищевых продуктах, является нержавеющая сталь марок 1X18H9, 2X18H9 (хромоникелевая) и 1X18H9T (хромоникелевая с титаном). При применении стали других марок обязательно защитное покрытие.

Свойства выпариваемых продуктов, площадь поверхности нагрева и режим работы – это ключевые параметры, влияющие на конструкцию нагревательных камер в вакуум-аппаратах. Продукты, обладающие высокой вязкостью, целесообразно выпаривать в аппаратах с двустенной нагревательной камерой, поскольку в них удобно проводить перемешивание продукта механическими мешалками. В случае возникновения необходимости развития большой площади поверхности нагрева (обычно при достаточно малой разности температур), используется трубчатая нагревательная камера, которую располагают расположенную в корпусе самого аппарата или же за его пределами.

Пар целесообразно подводить в нагревательную камеру в нескольких местах, так как при этом обеспечивается равномерное нагревание продукта по всему сечению аппарата и создаются лучшие условия для стекания конденсата. Неконденсирующиеся газы отводят из нагревательной камеры в двух-трех местах по ее высоте.

Скопление газов, вероятнее всего, возможно в местах отвода конденсата, где нет движения пара. Унос частиц продукта из корпуса аппарата может быть предотвращен при большом объеме надсокового пространства главным образом благодаря высоте корпуса; при установке ловушек-каплеуловителей, в которых резко изменяются направление и скорость движения вторичного пара с частицами продукта.

Пластинчатый вакуум-аппарат включает в себя пластинчатый теплообменник и сепаратор для отделения пара. Нагревательная камера выпарного аппарата с пластинчатой поверхностью нагрева состоит из пластин толщиной около 1 мм, изготовленных из нержавеющей стали. Когда пластины сжаты, то благодаря прокладкам из отверстий в пластинах образуются круглые герметичные сквозные каналы; при этом между пластинами образуются плоские каналы (полости) с гофрированными стенками.

Из одного круглого канала сквозь мелкие щели в прокладке продукт поступает в плоские каналы между пластинами. По одну сторону пластины движется продукт, а по другую в противоположном направлении — теплоноситель. Ввиду того, что продукт протекает тонким слоем, происходит его быстрый нагрев до температуры кипения. Кипящий продукт с большой скоростью поступает в сепаратор. Вторичные пары затем направляются в конденсатор, а концентрированный продукт из пароотделителя откачивается насосом.

Преимущества пластинчатой поверхности нагрева по сравнению с другими конструкциями нагревательных камер следующие:

- высокие коэффициенты теплопередачи из-за перемещения продукта тонким слоем (около 2-4 мм) и с большой скоростью (1-3 м/с);
- малое время контакта продукта с поверхностью нагрева;
- допустимость изменения площади поверхности нагрева;
- компактность и небольшая занимаемая площадь;
- легкость осмотра, разборки, мойки и очистки поверхности нагрева от нагара.[11]

В данной работе усилия направлены на удаление примеси этилацетата из продукта и были найдены, подтверждающие эффективность предложенного способа. Эти данные представлены в таблице 3. [12]

Таблица 3. Изменение состава вина при остаточном давлении 10 кПа при 30°C.

Показатели	Контроль	Время нагревания под вакуумом, сек.			
		30	60	120	180
Летучие кислоты, г/л	3,38	3,35	3,32	3,32	3,30
Этилацетат, мг/л	466	342	280	194	132
Характеристика запаха	Очень скисшее	Скисшее	Слегка скисшее	Нескисшее	Нескисшее
Содержание спирта, % об.	12,3	12,1	12,1	12,0	11,0

Эти данные позволяют сделать вывод об эффективности удаления этилацетата кратковременным нагреванием под вакуумом, что и положено в основу данной работы.

## 2 ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Характеристика сырья и готового продукта

Требования, предъявляемые к дистиллированному глицерину, изложены в «ГОСТ 6824-96. Глицерин дистиллированный. Общие технические условия (с Изменением N 1)». Применяется для фармакопейных целей, а также в пищевой, косметической и других отраслях промышленности. [13]

Технические требования:

- По физико-химическим показателям дистиллированный глицерин должен соответствовать требованиям, указанным в таблице 4.

Таблица 4. Требования к физико-химическим показателям дистиллированного глицерина.

Наименование показателя	Норма для марок			
	Д-98	ПК-94	Т-94	Т-88
Цветное число, мг I <sub>2</sub> /100 см <sup>3</sup> , не более	5	0	5	10
Относительная плотность при 20°C по отношению к воде этой же температуры, не менее	1,2584	1,2481	1,2481	1,2322
Плотность при 20°C, г/см <sup>3</sup> , не менее	1,255	1,244	1,244	-
Реакция глицерина, 0,1 моль/дм <sup>3</sup> раствора HCl или KOH, см <sup>3</sup> , не более	1,5	1,5	1,5	1,5
Массовая доля чистого глицерина, %, не менее	98	94	94	88
Массовая доля золы, %, не более	0,14	0,01	0,02	0,25
Коэффициент омыления (сложные эфиры), мг KOH на 1 г	0,7	0,7	2,0	-

глицерина, не более				
---------------------	--	--	--	--

## Продолжение таблицы 4.

Хлориды	Следы	Отсутствие	Следы	-
Сернокислые соединения (сульфаты)	"	"	"	-
Углеводы	Отсутствие			

Кислота серная. Бесцветная, прозрачная, маслянистая жидкость, без запаха, без осадка смешивается с водой (при сильном разогревании) и со спиртом.

Формула  $H_2SO_4$ .

Молекулярная масса (по международным атомным массам 1971 г.) – 98,08.

Технические требования:

По физико-химическим показателям серная кислота должна соответствовать требованиям и нормам, указанным в «ГОСТ 4204-77. Реактивы. Кислота серная. Технические условия (с Изменениями N 1, 2)» и приведённым в таблице 5. [14]

Таблица 5. Требования к физико-химическим показателям серной кислоты.

Наименование показателя	Норма		
	химически чистый (х.ч.)	чистый для анализа (ч.д.а.)	чистый (ч.)
1. Внешний вид	Анализ проводят по п.3.2		
2. Массовая доля серной кислоты ( $H_2SO_4$ ), %	93,6-95,6	93,6-95,6	93,6-95,6
3. Массовая доля остатка после прокаливании, %, не более	0,0006 (0,001)	0,001 (0,002)	0,005

## Продолжение таблицы 5.

4. Массовая доля хлоридов (Cl), %, не более	0,00002	0,00005	0,00010
5. Массовая доля нитратов (NO <sub>3</sub> ), %, не более	0,00002 (0,00005)	0,00005	0,00050
6. Массовая доля аммонийных солей (NH <sub>4</sub> ), %, не более	0,0001	0,0002	0,0005
7. Массовая доля тяжелых металлов (Pb), %, не более	0,0001	0,0002	0,0005
8. Массовая доля железа (Fe), %, не более	0,00002 (0,00005)	0,00005 (0,00010)	0,00030
9. Массовая доля мышьяка (As), %, не более	0,000001	0,000003	0,000010
10. Массовая доля селена (Se), %, не более	0,0001	0,0001	0,0005
11. Массовая доля веществ, восстанавливающих KMnO <sub>4</sub> , % (в пересчете на SO <sub>2</sub> ), не более	0,0002 (0,0003)	0,0003 (0,0004)	0,0004

Кислота азотная. Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость с характерным удушливым запахом. При хранении увеличивается содержание окислов азота, в результате чего цвет азотной кислоты меняется на слабо-желтовато-коричневый.

Формула HNO<sub>3</sub>.

Молекулярная масса (по международным атомным массам 1971 г.) – 63,01.

Плотность азотной кислоты с массовой долей 65% при 20°C - 1,4 г/см<sup>3</sup>.

Технические требования:

По химическим показателям азотная кислота должна соответствовать требованиям, указанным в «ГОСТ 4461-77. Реактивы. Кислота азотная. Технические условия (с Изменениями N 1, 2)» и приведённым в таблице 6. [15]

Таблица 6. Требования к химическим показателям азотной кислоты.

Наименование показателя	Норма		
	химически чистый (х.ч.)	чистый для анализа (ч.д.а.)	чистый (ч.)
1. Массовая доля азотной кислоты, (HNO <sub>3</sub> ), %, не менее:			
концентрированной	65	65	65
разбавленной	(56)	(56)	(56)
2. Массовая доля остатка после прокаливании в виде сульфатов, %, не более	0,0005 (0,001)	0,0005 (0,003)	0,005
3. Массовая доля сульфатов (SO <sub>4</sub> ), %, не более	0,0001	0,0002 (0,0005)	0,0020
4. Массовая доля фосфатов (PO <sub>4</sub> ), %, не более	0,00002	0,00005	0,00200
5. Массовая доля хлоридов (Cl), %, не более	0,00003	0,00010	0,00050
6. Массовая доля железа (Fe), %, не более	0,00002	0,00010	0,00030
7. (Исключен, Изм. N 2).			

## Продолжение таблицы 6.

8.	Массовая доля мышьяка (As), %, не более	0,000001	0,000001	0,000003
9.	Массовая доля тяжелых металлов (Pb), %, не более	0,00002	0,00002	0,00002

Готовый продукт нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм должен отвечать следующим требованиям, представленным в таблице 1.

## 2.2 Описание технологической схемы процесса

Технологический процесс производства лекарственного средства состоит из:

- 1) Подготовки сырья
- 2) Получения массы для таблетирования
- 3) Таблетирования

Первая стадия включает в себя входной аналитический контроль поступающего сырья. Все используемые исходные вещества должны соответствовать заявленным для них требованиям.

Вторая стадия более сложная и включает в себя такие операции, как растворение нитроглицерина в этилацетате и смешение нитроглицерина с этилацетатом с глюкозой.

Третья стадия подразумевает формирование таблеток готового продукта на роторном таблетпрессе с высушиванием этилацетата под вакуумом.

Нитроглицерин в количестве 10 кг/ч поступает в ёмкость с этилацетатом ( $m = 66,67$  кг), где происходит их перемешивание и растворение нитроглицерина с получением итоговой концентрации раствора нитроглицерина в этилацетате  $C = 15\%$  масс. Поскольку нитроглицерин

является крайне взрывоопасным веществом, это обуславливает крайне медленное вливание и осторожное перемешивание (10-50 об/мин) в течение 10-15 минут. Далее полученный раствор вливают в ёмкость с глюкозой с таким соотношением компонентов, рассчитанном на получение концентрации нитроглицерина в сухой смеси с глюкозой не менее 9,0% и не более 11,0% в пересчёте на не содержащее органических растворителей вещество. После этого полученная масса поступает на высушивание в течение 15 мин., которое проводится под вакуумом (30-70 мм рт. ст.) при температуре не более 50°C (оптимальной температурой является 30°C). Удаление этилацетата проводится до тех пор, пока его концентрация не составит не более 0,1%. Таким образом, обеспечивается удаление этилацетата и не происходит потеря нитроглицерина за счёт испарения. После удаления этилацетата полученная масса направляется на таблетирование на роторном таблетпрессе. [16]

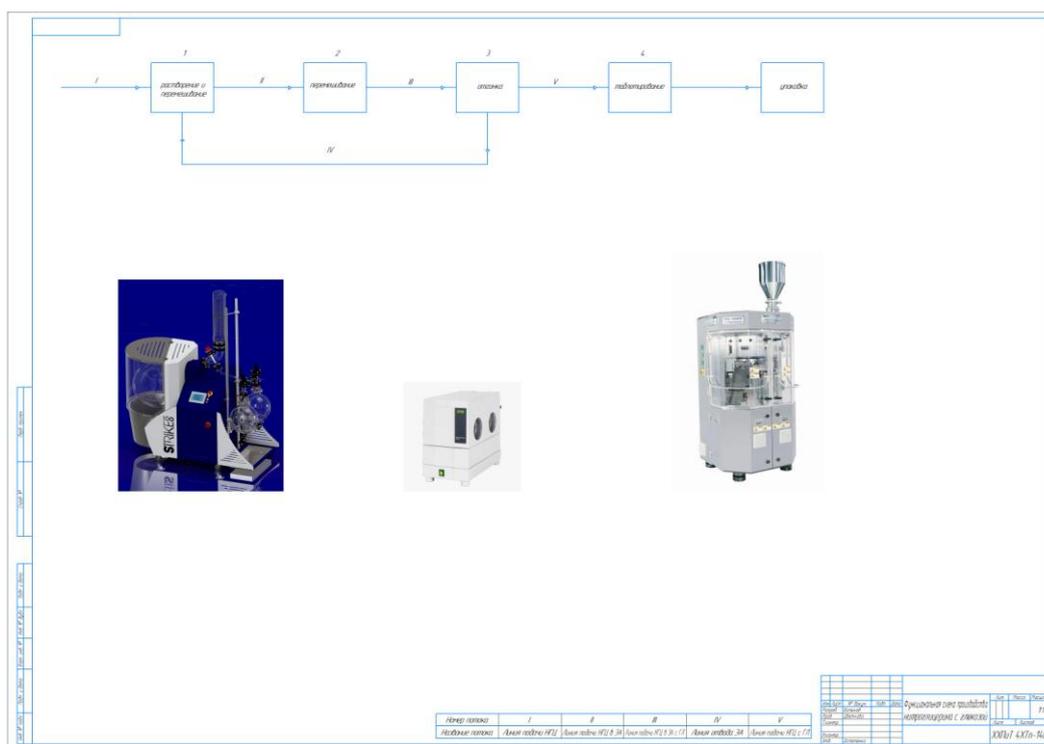


Рисунок 6. Функциональная схема производства препарата «Нитроглицерин с глюкозой»

### 3 РАСЧЁТНАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1. Материальный баланс

Расчёт основных материальных потоков технологической схемы проводится с целью установления расходных норм нитроглицерина, этилацетата и глюкозы.

Плановый выпуск нитроглицерина = 84 т/год.

Время работы оборудования в год = 8400 часов.

Расчёт материального баланса:

1) Среднечасовая производительность по нитроглицерину:

$$G_{\text{ср.ч}} = \frac{G_{\text{пл}} * 1000}{t_{\text{г}}} = \frac{84 * 1000}{8400} = 10 \text{ кг/ч}$$

2) Количество этилацетата для получения 15%-го раствора нитроглицерина в этилацетате:

$$m_{\text{ЭА}} = \frac{G_{\text{ср.ч}} * 100}{15} = \frac{10 * 100}{15} = 66,67 \text{ кг/ч}$$

3) Количество глюкозы для получения 10% концентрации нитроглицерина в пересчёте на не содержащее органических растворителей вещество:

$$m_{\text{ГЛ}} = \frac{G_{\text{ср.ч}} * 90}{10} = \frac{10 * 90}{10} = 90 \text{ кг/ч}$$

4) Количество удалённого этилацетата:

$$m_{\text{ЭА.УД}} = m_{\text{ЭА}} * 0,999 = 66,67 * 0,999 = 66,6 \text{ кг/ч}$$

5) Остаточное количество примеси этилацетата:

$$m_{\text{ЭА.ОСТ}} = m_{\text{ЭА}} - m_{\text{ЭА.УД}} = 66,67 - 66,6 = 0,07 \text{ кг/ч}$$

6) Масса готового продукта «нитроглицерин с глюкозой»:

$$m_{\text{ИТОГ}} = G_{\text{ср.ч}} + m_{\text{ГЛ}} + m_{\text{ЭА.ОСТ}} = 10 + 90 + 0,07 = 100,07 \text{ кг/ч}$$

Таблица 7. Материальный баланс.

Вещество	Приход		Расход	
	Кг/ч	% масс.	Кг/ч	% масс.
Нитроглицерин	10	6,00	-	0
Этилацетат	66,67	40,00	66,6	39,96
Глюкоза	90	54,00	-	0
Нитроглицерин с глюкозой	-	0	100,007	60,04
Итого	166,67	100	166,67	100

## 3.2 Тепловой баланс

Расчёт теплового баланса данного производства целесообразно проводить только для процесса высушивания, так как только в нём меняются температуры задействованных масс.

В представленном процессе проводится высушивание массы растворённого нитроглицерина в этилацетате с глюкозой под вакуумом.

Исходные данные [15, 16, 17]

Таблица 8. Термодинамические параметры веществ.

Вещество	$\Delta H_f$ , кДж/моль, 298	$S^0$ , Дж/моль·град, 298	$C_p$ , 298 Дж/м·С
Нитроглицерин	-370,9	545,9	234,2
Этилацетат	-479,0	259,4	170,7
Глюкоза	-1264	269	218,9

Таблица 9. Количественный и качественный состав материальных потоков, поступающих в реактор

Вещество	Поток, кг/ч	Температура, °С	Удельная теплоёмкость, кДж/кг*С
Глюкоза	90,00	25	2,51
Этилацетат	66,67	25	1,93
Нитроглицерин	10,00	25	1,26

Таблица 10. Количественный и качественный состав материальных потоков, выходящих из реактора.

Вещество	Поток, кг/ч	Температура, °С
Нитроглицерин глюкозой	с 100,07	30
Этилацетат	66,6	30

Расчёт теплового баланса:

1) Уравнение теплового баланса:

$$Q_1 + Q_2 = Q_3 + Q_4, \text{ где}$$

$Q_1$  – теплота входящих веществ

$Q_2$  – подводимое тепло

$Q_3$  – теплота выходящих веществ

$Q_4$  – потери в окружающую среду

2) Расчёт теплоты входящих веществ

$$Q_1 = C * m * T$$

$$Q_1 = Q_{1\text{ГЛ}} + Q_{1\text{НГЦ+ЭА}}$$

Теплота, приходящая с глюкозой:

$$Q_{1\text{ГЛ}} = 2,51 * 90 * (25 + 273) = 67319 \text{ кДж/ч}$$

Теплота, приходящая с нитроглицерином и этилацетатом

$$Q_{1\text{НГЦ+ЭА}} = 1,93 * 66,67 * 298 + 1,26 * 10 * 298 = 36376 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_1 = 67319 + 36376 = 103695 \text{ кДж/ч}$$

3) Расчёт тепла для нагрева массы до 30°C:

$$Q_2 = C * m * T$$

$$Q_{2\text{ГЛ}} = 2,51 * 90 * (30 + 273) = 68448 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{2\text{НГЦ+ЭА}} = 1,93 * 66,67 * 303 + 1,26 * 10 * 303 = 42806 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_2 = 68448 + 42806 - 103695 = 7559 \text{ кДж/ч}$$

4) Теплота, отводимая с выходящими веществами:

$$Q_3 = C * m * T$$

$$Q_{3\text{НГЦ+ГЛ}} = 2,51 * 90 * 303 + 1,26 * 10 * 303 + 1,93 * 0,07 * 303 \\ = 72306 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_{3\text{ЭА}} = 1,93 * 66,6 * 303 = 38947 \text{ кДж/ч}$$

$$Q_3 = 72306 + 38947 = 111253 \text{ кДж/ч}$$

Таблица 11. Тепловой баланс.

Приход			Расход		
Вещество	%	Q, кДж/ч	Вещество	%	Q, кДж/ч
Глюкоза	60,51	67319	Нитроглицерин с глюкозой	64,99	72306
Нитроглицерин в этилацетате	32,70	36376	Этилацетат	35,01	38947
Подаваемое тепло	6,79	7559	Теплопотери	0	0
Итого	100	111254	Итого	100	111253

### 3.3 Расчёт основных характеристик аппарата

Общий объём реактора периодического действия:

$$V_p = \frac{G * t}{\rho * \varphi}$$

где:

$G$  – производительность аппарата по загрузке,  $\frac{\text{кг}}{\text{ч}} = 100$

$t$  – время цикла аппарата, ч = 1

$\rho$  – плотность раствора,  $\frac{\text{кг}}{\text{м}^3} = 1313$

$\varphi$  – коэффициент заполнения аппарата = 0,9

$$V_p = \frac{100 * 1}{1208 * 0,9} = 0,092 \text{ м}^3 = 92 \text{ л}$$

Критерий Рейнольдса:

$$Re = \frac{p * n * d^2}{\mu}$$

где:

$n$  – количество оборотов мешалки,  $\text{с}^{-1} = 46,67$

$d$  – диаметр мешалки, м = 0,166

$\mu$  – вязкость раствора, мПа \* с = 10,889

$$Re = \frac{1208 * 46,67 * 0,166^2}{10,889} = 143$$

Полученный критерий Рейнольдса меньше 2300, значит, перемешивающий режим в аппарате ламинарный.

Мощность привода мешалок с учётом критерия мощности:

$$N = K * \rho * n^3 * d^5$$

где:

$K$  – критерий мощности = 5

$$N = 5 * 1208 * 46,67^3 * 0,166^5 = 77,391 \text{ кВт}$$

#### 4 АНАЛИТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Описание – прозрачная бесцветная жидкость;

Прозрачность – продукт должен быть прозрачным, без мутности;

Цветность – продукт не обладает цветом;

pH – от 5,0 до 7,5;

Посторонние примеси – любая единичная примесь – не более 1%;

Количественное определение – от 0,9 мг до 1,1 мг  $C_3H_5N_3O_9$  (нитроглицерина) в 10 мг препарата;

Срок годности – 3 года.

Испытание на посторонние примеси проводят одним из нижеперечисленных методов.

Метод ТСХ.

1,0 г дифениламина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлороформе и доводят объём до метки хлороформом. Необходимо применение свежеприготовленного раствора.

Испытуемый раствор. 1,25 г субстанции-смеси помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл с притёртой пробкой, прибавляют 25,0 мл смеси метиленхлорид - диэтиловый эфир (1:1), растворяют в течение 1 часа при периодическом перемешивании и фильтруют через бумажный фильтр (белая лента), отбрасывая первые 15 мл фильтрата (испытуемый раствор).

Раствор СО нитроглицерина

Около 5,0 г (точная навеска) СО раствора нитроглицерина (EP CRS или Merck 1.07753.1000) или разбавленного нитроглицерина вносят в мерную колбу на 10 мл и доливают объём раствора до метки смесью метиленхлорид -

диэтиловый эфир (1:1). Раствор хранят в склянке оранжевого стекла с плотно притёртой пробкой. Срок годности раствора - 1 мес.

#### Раствор сравнения

2,0 мл раствора СО нитроглицерина помещают в мерную колбу на 100 мл, объём раствора доливают до метки смесью метиленхлорид - диэтиловый эфир (1:1), после чего перемешивают. 5,0 мл приготовленного раствора вводят в мерную колбу на 10 мл, доливают объём раствора смесью метиленхлорид - диэтиловый эфир (1:1) до метки, после чего перемешивают. Необходимо применение свежеприготовленного раствора.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы (РПЧХС) готовят следующим образом:

5,0 мл раствора сравнения вводят в мерную колбу на 10 мл, доливают смесью метиленхлорид - диэтиловый эфир (1:1) до метки и перемешивают. Необходимо применение свежеприготовленного раствора.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы (РППХС) готовят следующим образом:

Около 1,0 г СО раствора нитроглицерина или разбавленного нитроглицерина помещают в термостойкую колбу, приливают 5,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и кипятят на протяжении 30 минут на водяной бане с обратным холодильником. Проводят охлаждение содержимого колбы до комнатной температуры и переносят количественно в мерную колбу на 10 мл. Доливают объём раствора до метки смесью метиленхлорид - диэтиловый эфир (1:1) и перемешивают. Содержимое колбы помещают в делительную воронку, дают отстояться до разделения слоев, для проведения испытания используют нижний органический слой. Обязательно применение свежеприготовленного раствора.

Методика.

Хроматографическую пластинку Merck 60 F 254 (кат. № 105554) размером 20 x 20 см или аналогичную предварительно активируют в течение 1 ч при температуре 120°C, затем охлаждают до комнатной температуры. На линию старта хроматографической пластинки наносят: в точку 1 - 60 мкл испытуемого раствора (300 мкг нитроглицерина), в точку 2 - 60 мкл раствора СО нитроглицерина (300 мкг нитроглицерина), в точку 3 - 60 мкл раствора сравнения (3 мкг нитроглицерина), в точку 4 - 60 мкл РПЧХС (1,5 мкг нитроглицерина), в точку 5 - 60 мкл РППХС.

Пластинку с нанесёнными на неё пробами испытуемых растворов сушат на воздухе в течение 5 мин, после чего переносят в предварительно насыщенную в течение 1 часа камеру со смесью растворителей: бензол – четырёххлористый углерод - дихлорэтан (5:3:2) и хроматографируют восходящим методом. Пластину вынимают в тот момент пересечения фронт подвижной фазы на удалении в 13 см от линии старта, происходят изъятие пластинки, высушивание в течение 10 минут и опрыскивание 1 % раствором дифениламина в хлороформе.

Пластинку высушивают на воздухе в течение 5 мин и выдерживают под ультрафиолетовой лампой при длине волны 254 нм в течение 15 мин на расстоянии 12-15 см.

Пригодность хроматографической системы определяется по следующим параметрам:

- на хроматограмме РППХС чётко делятся пятна нитроглицерина и динитратов нитроглицерина;
- на хроматограмме РПЧХС чётко видно пятно нитроглицерина.

Метод ВЭЖХ.

Реактивы:

Ацетонитрил для хроматографии.

Испытуемый раствор.

0,125 г (точная навеска) субстанции-смеси вводят в мерную колбу на 50 мл, приливают 30 мл подвижной фазы, взбалтывают в течение 3-5 мин, проводят обработку ультразвуком в течение 10 минут, после чего снижают температуру до комнатной, доливают тем же растворителем до метки, перемешивают, выдерживают 10 мин и фильтруют через бумажный фильтр («белая лента»), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

Раствор СО нитроглицерина.

Около 1,25 г (точная навеска) СО раствора нитроглицерина (EP CRS или Merck 1.07753.1000) или разбавленного нитроглицерина (USP RS, 0,948 % раствор в пропиленгликоле) вносят в мерную колбу на 50 мл, приливают 30 мл подвижной фазы, перемешивают в течение 2-3 минут, доливают тем же растворителем до метки и перемешивают. Требуется применение свежеприготовленного раствора.

Таблица 12. Хроматографические условия.

Колонка	Колонка заполненная октадецилсилил-силикагелем 250 x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм, размер пор 100А, например Luna C 18 100 А или аналогичная, для которой выполняются условия проверки пригодности хроматографической системы
Подвижная фаза	Ацетонитрил - вода (40:60), дегазированная любым удобным способом
Скорость потока	1,0 мл/мин
Температура колонки	25±5°C
Детектирование	УФ, 210 нм
Объём вводимой пробы	20 мкл
Время	не менее чем в 2,5 раза превышать время

хроматографирования	удерживания пика нитроглицерина
---------------------	---------------------------------

Время удерживания пика нитроглицерина около 29 мин.

Относительное время удерживания примесей динитратов нитроглицерина - около 0,25 и около 0,26.

При возникновении необходимости возможно внесение изменений в условия и методику хроматографирования.

Методика.

Хроматографируют подвижную фазу как контрольный раствор, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения ( $n \geq 5$ ), раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы определяется по следующим параметрам:

а). На хроматограмме раствора сравнения:

- Фактор асимметрии пика нитроглицерина не более 1,5.
- Эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику нитроглицерина, не менее 2000 теоретических тарелок.
- Относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площади пика нитроглицерина для последовательных введений ( $n \geq 5$ ) не более 5,0%.

б). На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы присутствует основной пик нитроглицерина и два четко разделенных пика примесей динитратов нитроглицерина (по отношению к пику нитроглицерина).

в). На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы отношение сигнал/шум для основного пика не менее 5.

Оценка.

Содержание любой единичной примеси (X) в субстанции-смеси в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P_0}{S_0 \cdot a \cdot P}, \text{ где}$$

$S$  – площадь пика единичной примеси испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика нитроглицерина раствора сравнения;

$a$  – навеска раствора  $CO$  нитроглицерина, в граммах;

$a_0$  – навеска раствора  $CO$  нитроглицерина, в граммах;

$P$  – содержание нитроглицерина в субстанции – смеси, в процентах;

$P_0$  – содержание нитроглицерина в  $CO$ , в процентах.

Сумму всех примесей рассчитывают сложением индивидуальных значений единичных примесей.

Остаточные органические растворители.

Этилацетат - не более 0,1%.

Газовая хроматография.

Реактивы:

- Этилацетат, для газовой хроматографии (Sigma-Aldrich, Merck или аналогичного качества);
- Тoluол, для газовой хроматографии (Merck или аналогичного качества).

Испытуемый раствор.

Около 10 г (точная навеска) субстанции-смеси помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл с притертой стеклянной пробкой и прибавляют

30 мл толуола. Содержимое колбы взбалтывают в течение 60 мин и фильтруют полученный раствор через быстروفилтрующий бумажный фильтр («белая лента») в мерную колбу вместимостью 50 мл, снабженную притертой стеклянной пробкой, доводят объем фильтрата до метки толуолом и тщательно перемешивают.

#### Стандартный раствор.

В предварительно взвешенную мерную колбу вместимостью 50 мл, снабженную притертой стеклянной пробкой, прибавляют 20 мл толуола, взвешивают, вносят около 0,01 г (точная навеска) этилацетата. Колбу закрывают и определяют точную массу навески этилацетата. Перемешивают содержимое колбы в течение 3 мин, доводят объем раствора до метки толуолом и вновь тщательно перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Таблица 13. Условия хроматографирования

Колонка	Кварцевая капиллярная колонка (фаза: полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерефталевой кислотой), 50 м х 0,32 мм, толщина пленки 0,50 мкм, ZB-FFAP или аналогичная, для которой выполняются условия проверки пригодности хроматографической системы
Детектор	Пламенно-ионизационный детектор
Газ-носитель	Азот
Скорость потока газа-носителя	5,0 мл/мин
Деление потока	1:80
Температура колонки	180°C
Температура	200°C

инжектора	
Температура детектора	250°C
Скорость потока водорода	30 мл/мин

Продолжение таблицы 13.

Скорость потока воздуха	300 мл/мин
Объём вводимой пробы	1 мкл
Время хроматографирования	5 мин

Порядок выхода пиков: этилацетат, толуол.

Условия хроматографирования являются рекомендуемыми и при необходимости могут быть изменены для обеспечения пригодности хроматографической системы.

Хроматографируют контрольный раствор, стандартный раствор ( $n \geq 5$ ) и испытуемый раствор. Хроматографическая система считается пригодной, если для хроматограмм стандартного раствора выполняются следующие условия:

- разрешение между пиками этилацетата и толуола не менее 1,5;
- фактор асимметрии пика этилацетата не более 2,0.
- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику этилацетата, не менее 1200 теоретических тарелок;

- относительное стандартное отклонение площади пика этилацетата для последовательных введений ( $n \geq 5$ ) не более 15,0%.

Содержание этилацетата в субстанции-смеси в процентах

вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a}, \text{ где}$$

$S$  – площадь пика этилацетата испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика этилацетата стандартного раствора;

$a$  – навеска субстанции – смеси, в граммах;

$a_0$  – навеска этилацетата, в граммах;

$P$  – содержание этилацетата в используемом реактиве, в процентах.

Пирогенность.

Субстанция-смесь должна быть апиrogenной. Тест-доза: 0,6 мг субстанции-смеси в 3 мл раствора на 1 кг животного. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ ХП, ч. 1, с. 125.

Количественное определение.

Не менее 9,0 % и не более 11,0 % нитроглицерина ( $C_3H_5N_3O_9$ ) В пересчёте на безводное и не содержащее органических растворителей вещество.

## 5 БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭКОЛОГИЧНОСТЬ

Процесс производства антиангинального лекарственного средства «нитроглицерин с глюкозой» связан с использованием взрывоопасных веществ.

Наиболее опасные стадии производства, такие, как первичное поступление нитроглицерина и его растворение в этилацетате, целесообразно размещать в железобетонных кабинах для локализации возможных аварий. Использование обвалованных зданий не требуется, процесс производства осуществляется в оборудовании, размещаемом в одном здании.

Нельзя допускать при проектировании и монтаже застойных мест (прогибы, противоуклоны), прокладки во фланцевых соединениях не должны выступать над внутренней поверхностью трубопровода. В используемых аппаратах не должно быть мёртвого объёма после их освобождения.

Причиной ядовитости тринитрата глицерина является то, что он крайне быстро может всасываться в организм даже через непоражённые участки кожи и слизистые оболочки, а затем – в кровь. Токсичной дозой для человека считается 25—50 мг. При приёме дозы в 50—75 мг происходит отравление организма. LD<sub>100</sub> для человека составляет 210 мг/кг, смерть наступает в течение 2-х минут. ПДК для рабочей зоны составляет 2 мг/м<sup>3</sup>. Антидота у нитроглицерина нет. Чтобы избежать резкого снижения давления, назначается кофеин. В больницах применяют метиленовый синий и плазмозамещающие растворы. Можно сделать общий вывод, что при работе с нитроглицерином необходимо неукоснительно соблюдать все правила и требования безопасности во избежание аварий, травм и человеческих жертв.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной бакалаврской работе рассмотрена модернизация стадии отгонки растворителя в производстве таблетированного лекарственного средства «нитроглицерин с глюкозой» для медицинских целей.

Приведён полный расчёт материального и теплового баланса процесса смешения.

Приведены характеристики сырья и готовой продукции, а также аналитический контроль производства.

Представлена характеристика производства по взрывобезопасности.

## Список использованной литературы и источников

1. Фармакопейная статья предприятия. Нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм.
2. Орлова Е. Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ // - М.: оборонгиз, 1960. С. 313-325
3. Орлова Е.Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ: Учебник для вузов. – 3-е изд., перераб. – Л.: Химия, 1981. С. 268-269
4. Англ. пат. 734523 (1952): С., 123, N 19, 5451 (1956); А., 50, N 3, 2174 (1956)
5. Новый справочник химика и технолога. Сырьё и продукты органических и неорганических веществ. Часть II – Спб: «Мир и Семья», 2002 – 853, с.
6. Новый справочник химика и технолога. Сырьё и продукты органических и неорганических веществ. Часть II – Спб: «Мир и Семья», 2002 – 855, с.
7. Вилкова Н.Г. Микробиология. Пенза: ПГАСА, 1999, 77 с.
8. Вакуумная установка. Патент РФ №: 2637691, МПК: C10G7/06, B01D3/10, опубл. 06.12.2017
9. Ротационно-ударный испаритель и способ вакуумной перегонки сложных жидкостей на его основе. Патент РФ №: 2640198, МПК: C11B9/02, C10G7/06, C02F1/04, B01D3/10, опубл. 27.12.2017
10. Способ создания вакуума для аппаратов перегонки нефтепродуктов и система создания вакуума. Патент РФ №: 2546116, МПК: C10G7/06, B01D3/10, опубл. 10.04.2015
11. Информационный портал ПИЩЕВИК [Электронный ресурс] // - Режим доступа: <http://mppnik.ru/publ/838-odnokorpusnye-vakuum-apparaty-i-ih-raschet.html>

- 12.ВИНОГРАД. Всё о винограде [Электронный ресурс] // - Режим доступа: <http://vinograd.info/knigi/teoriya-i-praktika-vinodeliya/sozrevanie-vin-5.html>
- 13.ГОСТ 6824-96. Глицерин дистиллированный. Общие технические условия (с Изменением N 1) // - М.: ИПК Издательство стандартов, 1997.
- 14.ГОСТ 4204-77. Реактивы. Кислота серная. Технические условия (с Изменениями N 1, 2) // - М.: Издательство стандартов, 1997.
- 15.ГОСТ 4461-77. Реактивы. Кислота азотная. Технические условия (с Изменениями N 1, 2) // - М.: Стандартиформ, 2006.
- 16.Лекарственное средство, являющееся сырьём для производства скорпомощных препаратов на основе нитроглицерина, и способ его получения. Патент РФ №: 2228748, МПК: А61К31/21, А61К47/26, опубл. 20.05.2004
- 17.Хелпикс.Орг – Интернет помощник [Электронный ресурс] // - Режим доступа: <http://helpiks.org/5-84092.html>
- 18.Термические константы веществ. Под ред.В.П. Глушко, ВИНТИ. М.,1965-1981.Вып.І-Х
- 19.Вредные вещества в промышленности: Справочник для химиков, инженеров и врачей. - 7-е изд., Т.3. - Л.: Химия, 1976. - С. 124-126
- 20.Википедия [Электронный ресурс] // - Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Нитроглицерин>
- 21.Explosive Chemistry. History and Chemistry of Explosives, RUI SHU. DART MOUTH UNDERGRADUATE JOURNAL OF SCIENCE. 2012 г.
- 22.Frederio Lewis Nathan, James Miln Thqmsom, William Rintoul, Apparatus for the manufacture of nitroglycerin, Patent No. 702,325, [Электронный ресурс], <http://www.google.ru/patents/US702325>. June 10, 1902.
- 23.James Speight. Nitroglycerin. Chemical and process design handbook. 2002-659 с.

24. Explosive Chemistry. History and Chemistry of Explosives, RUI SHU.  
DARTMOUTH UNDERGRADUATE JOURNAL OF SCIENCE
25. Amdur, Mary O.; Doull, John. Casarett and Doull's Toxicology. 4th edition  
Pub: Elsevier 1991 ISBN 0071052399