

РОЗРОБКА ВІБРАЦІЙНОГО МЛИНА ОБ'ЄМНИХ КОЛИВАНЬ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ВИСОКОАКТИВНИХ СУМІШЕЙ ПЕРОРАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

*Янович Віталій Петрович к.т.н., старший викладач
Вінницького національного аграрного університету*

Yanovich V.

Vinnitsia National Agrarian University

Анотація: в статті наведені дослідження і розглянуто технологію виробництва високоактивних сумішей пероральних препаратів. Розроблено перспективну технологічну та конструктивну схему вібраційного млина об'ємних коливань, яка дає можливість реалізувати технологічний процес надтонкого дроблення фармацевтичних інгредієнтів при виробництві таблетованих лікарських форм.

Ключові слова: пероральні препарати, дрібнодисперсне подрібнення, розчинність, вібраційний млин.

Вступ

Процеси подрібнення, просіювання і змішування широко застосовуються в хіміко-фармацевтичному виробництві.

В результаті подрібнення збільшується поверхня оброблювального матеріалу, що дозволяє значно прискорити розчинення, хімічну взаємодію та виділення біологічно активних речовин з подрібненого матеріалу [1].

Просіювання використовується як допоміжна операція для попередньої підготовки матеріалу до подрібнення або повернення великого матеріалу на повторне подрібнення, а також як самостійна стадія для отримання готового продукту з певним розміром часток в фітохімічних, порошковому, таблеткових та інших виробництвах [2].

Зростаючий і поживчий попит на пероральні препарати та переваги їх використання обумовлюють розширення промислового виробництва таблетованих лікарських форм. Способи отримання базових сумішей, типи і конструкції машин впливають на властивості і терапевтичну ефективність готових продуктів. Вибір оптимального режиму виробництва повинен здійснюватися на основі теоретичних і практичних знань, що враховують загальні закономірності даних процесів [3].

Тому актуальним є пошук інтенсивних, зокрема, вібраційних методів обробки сировини рослинного походження.

Мета досліджень

Метою даної роботи є розробка нового високоєфективного обладнання для дрібнодисперсного здрібнення фармацевтичних мас за умови механоактивації поверхневої структури новоутворених часток.

Викладення основного матеріалу

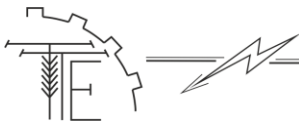
Одними з найвагоміших етапів технологічного процесу виробництва таблетованих лікарських засобів для перорального застосування являється подрібнення лікарських фармацевтичних інгредієнтів з поетапним просіюванням та приведенням їх до однорідної консистенції для подальшого таблетування (рис. 1).

Відомо, що лікарські форми для перорального застосування здебільшого перебувають в твердому стані, а їх активна взаємодія з організмом людини розпочинається внаслідок розчинення фармацевтичних компонентів біологічноактивним середовищем та послідовним проникненням їх діючої речовини через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

Ефективність перорального способу застосування ліків основним чином залежить від фармакокінетичних параметрів лікарського препарату – фізико-хімічних властивостей сировини, швидкості її всмоктування та часу досягнення максимальної концентрації в організмі.

Протягом останніх трьох десятиліть одним з найвагоміших критеріїв оцінки якісних характеристик лікарських пероральних засобів стала їх здатність до всмоктування, за якою створена система біофармацевтичної класифікації, що базується на розчинності останніх в рідині та ступеня проникності їх діючої речовини в стінку кишечника [3]. Згідно з системою біофармацевтичної класифікації активні фармацевтичні інгредієнти поділяють на 4 класи: I та II клас високого ступеню кишкової проникності; III та IV низького ступеню кишкової проникності.

Велика кількість активних фармацевтичних інгредієнтів, особливо нестероїдних протизапальних препаратів (наприклад, індометацин, піроксикам, мелоксикам) відносяться до II класу. Для даного класу лікарських речовин, важливою проблемою є підвищення їх швидкості розчинності в організмі.



Швидкість розчинення сировини влучно характеризує рівняння Нойеса-Вітні [4]:

$$\frac{dC}{dT} = SD(C_s - C)/h \quad (1)$$

де $\frac{dC}{dT}$ – швидкість розчинення, S – площа поверхні розчинення, D – коефіцієнт дифузії, C_s

– розчинність речовини, C – концентрація речовини за час t , h – товщина дифузійного прошарку, який прилягає до поверхні розчинника.

Аналіз даного рівняння дозволив зробити висновок, що інтенсифікація процесу розчинення лікарських засобів можлива за умови значного збільшення дисперсності оброблюваного матеріалу, а як наслідок контактуючої площі речовини або зменшення товщини дифузійного прошарку.

Розчинність твердої речовини являє собою складний технологічний процес, що комплексно поєднує розрив зв'язків між іонами, атомами або молекулами в структурі розчинного матеріалу та вимагає значних енерговитрат $\Delta H_{\text{структ}} > 0$. Чим вища енергія зв'язку між частками матеріалу тим вища $\Delta H_{\text{структ}}$. Одночасно відбувається взаємодія часток з розчинником, що супроводжується виділенням енергії ($\Delta H_{\text{структ}} < 0$). Енергоємність даного процесу комплексно відображає сумарні витрати енергії пов'язані з деструкцією молекулярної решітки, для інтенсивного переходу молекул діючої речовини в розчин, та енергії в результаті сольватації і зростання ентропії в локальній системі [5]:

$$\Delta H_{\text{розчин}} = \Delta H_{\text{крист}} + \Delta H_{\text{сольв}} \quad (2)$$

Дане рівняння засвідчує, що молекулярний перехід в розчин можливо інтенсифікувати в наслідок цільової деструкції кристалічної решітки твердої речовини, а як наслідок її повної аморфізації.

Аналіз розглянутого підходу засвідчує, що значне зменшення розміру часток, отримання більш розчинних поліморфних модифікацій, розподіл лікарських речовин в носіях, а також деструкція кристалічної решітки до повної аморфізації, можуть бути реалізовані за допомогою енергонасичених механохімічних методів обробки фармацевтичної сировини.

На основі проведеного аналізу технологічного процесу та конструктивних схем існуючого обладнання для реалізації процесу тонкодисперсного помелу сипких мас, визначені основні напрямки вирішення поставлених задач, сутність яких полягає у розробці принципово нової схеми вібраційного млина, який міг би реалізувати ідею надтонкого здрібнення сировини за умови значної активізації поверхні оброблюваного матеріалу.

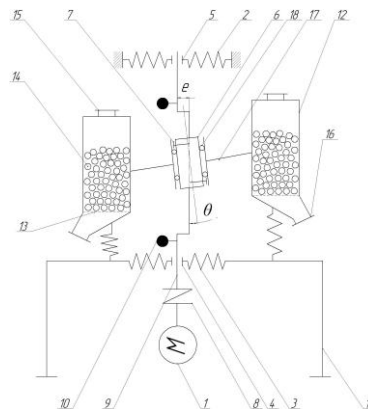


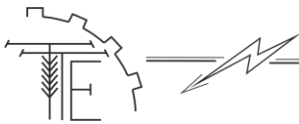
Рис. 1. Принципова схема вібраційного млина об'ємних коливань:

1 – електродвигуном; 2, 3 – пружні елементи, 4,5 – підшипникові вузли; 6 – гіраційна втулка; 7 – регулюючі гвинти; 8 – еластична муфта; 9 – кінематичний приводний вал; 10 – балансуючі маси; 11 – раму; 12 – циліндричні контейнера; 13 сепараційні елементи; 14 – технологічний наповнювач; 15, 16 – патрубкі для завантаження і вивантаження оброблювального матеріалу; 17 – приводна платформа; 18 – підшипник

Принципова схема вібраційного млина об'ємних коливань приведена на рис. 2, а його конструктивна реалізація на рис. 3.

Вібраційний млин містить два основних структурних контури, які приводяться до руху електродвигуном 1, що пов'язані між собою пружними елементами 2, 3, підшипниковими вузлами 4, 5 та гіраційною втулкою 6 кут нахилу θ якої регулюється гвинтами 7.

Внутрішній контур млина має у своєму складі: еластичну муфту 8 та кінематичний приводний вал



9 з ексцентриситетом e та балансуєчими масами 10 для створення комбінованої силової та моментної незрівноваженості системи.

Зовнішній контур млина містить раму 11, циліндричні контейнера 12 з перфораційними елементами 13 та технологічним наповнювачем 14, патрубками 15, 16 для завантаження і вивантаження оброблювального матеріалу, приводну платформу 17 та підшипник 18.

Вібраційний млин працює наступним чином.

При включенні електродвигуна 1 крутний момент через еластичну муфту 8 передається на кінематичний приводний вал 9 з ексцентриситетом e та балансуєчими масами 10, внаслідок обертання якого відбувається прокочування підшипника 18 відносно граційної втулки 6 змушуючи через приводну платформу 17 одночасно здійснювати горизонтальні коливання та граційний рух підпружинених циліндричних контейнерів 12 разом із технологічним наповнювачем 14. Оброблювальний матеріал безперервно надходить через завантажувальні патрубки 15 і подрібнюється в наслідок силового впливу технологічного наповнювача 14, через патрубки 16 вивантажується з млина.

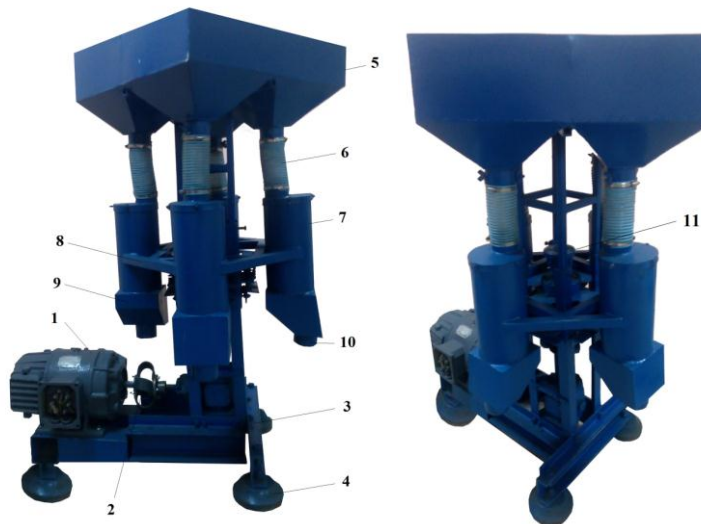


Рис. 2. Конструкція вібраційного млина об'ємних коливань :

1 – електродвигун; 2 – еластична муфта; 3 – станина; 4 – демпфер; 5 – завантажувальний контейнер; 6 – живильні патрубки; 7 – камери помелу; 8 – приводна платформа; 9 – сепараційні відсіки; 10 – вивантажувальні горловини; 11 – граційна втулка

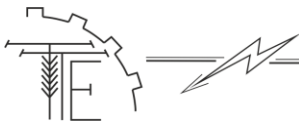
Запропонована конструкція реалізує ідею комбінованої взаємодії вібраційного та граційного руху контейнерів з можливістю реалізації процесу помелу у псевдозрідженому стані технологічного наповнювача. Основна технічна характеристика розробленого обладнання приведена в табл. 1

Таблиця 1

Технічна характеристика розробленого обладнання

Найменування параметрів	Значення
Режим роботи	безперервний
Рух робочого органа	коливаний
Форма коливань	об'ємні
Продуктивність, кг/год	156
Ємкість завантаження, дм ³	4 x 10
Розмір перфорації ситових поверхонь, мм	0,5
Частота обертів приводного вала контейнера, хв ⁻¹	1200
Амплітуда коливань, мм	8
Споживана потужність, кВт	1,1
Габаритні розміри, м:	
довжина	0,7
ширина	0,7
висота	1,5
Маса, кг	120

Такий обертовий та граційний технологічний рух виконавчого органу млина дає можливість



значно підвищити силовий вплив технологічного наповнювача на оброблювальний матеріал, а як внаслідок підвищити продуктивність та якість означеного процесу.

Висновки

Застосування розробленого вібраційного млина об'ємних коливань дає можливість значно підвищити ступінь руйнування часток фармацевтичних інгредієнтів за умови значної деструкції молекулярної структури матеріалу, а як наслідок інтенсифікувати процес розчинення та засвоєння діючої речовини пероральних таблетованих форм в організмі людини.

Список літератури

1. Ажгихин, И.С. *Технология лекарств* / И.С. Ажгихин. – М.: Медицина, 1980. – С. 115-142, 325-344.
2. Янович В.П. *Розробка вібровідцентрового дезінтегратора для виробництва складних фармацевтичних сумішей* / В. П. Янович // *Збірник наукових праць вінницького національного аграрного університету, серія технічні науки*. – 2012. - №11.т.2.(66) – С. 366 – 369
3. Янович В.П. *Аналіз математичної моделі вібровідцентрового дезінтегратора для виробництва лікарських фітопрепаратів* / В. П. Янович // *Наукові праці Національного університету харчових технологій*. – 2012 Випуск 44. – С. 51-60
4. Amidon, G.L. *A theoretical bases for a Biopharmaceutics Drug classification: The correlation on in vitro drug product dissolution and in vitro bioavailability* / G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Grison // *Pharm. Res.* - 1995. - Vol. 12. - P. 413-420.
5. Noyes, A.A. *The rate of solution of solid substances in their own solutions* / A.A. Noyes, W.R. Whitney // *J. Am. Chem. Soc.* - 1897. - Vol. 19. - P. 930-934.
6. *Water-Insoluble Drug Formulation* / ed. by Rong Liu. - Boca Raton: CRC Press, 2008.

References

1. Azhgyxyn, Y.S. *Texnologyya lekarstv* / Y.S. Azhgyxyn. – M.: Medycyna, 1980. – S. 115-142, 325-344.
2. Yanovych V.P. *Rozrobka vibroidcentrovogo dezintegratora dlya vyrobnyctva skladnyx farmaceutychnyx sumishej* / V. P. Yanovych // *Zbirnyk naukovyx pracz vinnyczkogo agrarnogo universytetu, seriya texnichni nauky*. – 2012. - #11.t.2.(66) – S. 366 – 369
3. Yanovych V.P. *Analiz matematychnoyi modeli vibroidcentrovogo dezintegratora dlya vyrobnyctva likarskyx fitopreparativ* / V. P. Yanovych // *Naukovi praci Nacional'nogo universytetu xarchovy`x texnologij*. – 2012 Vy`pusk 44. – S. 51-60
4. Amidon, G.L. *A theoretical bases for a Biopharmaceutics Drug classification: The correlation on in vitro drug product dissolution and in vitro bioavailability* / G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Grison // *Pharm. Res.* - 1995. - Vol. 12. - P. 413-420.
5. Noyes, A.A. *The rate of solution of solid substances in their own solutions* / A.A. Noyes, W.R. Whitney // *J. Am. Chem. Soc.* - 1897. - Vol. 19. - P. 930-934.
6. *Water-Insoluble Drug Formulation* / ed. by Rong Liu. - Boca Raton: CRC Press, 2008.

РАЗРАБОТКА ВИБРАЦИОННОЙ МЕЛЬНИЦЫ ОБЪЕМНЫХ КОЛЕБАНИЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ВЫСОКОАКТИВНЫХ СМЕСЕЙ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Аннотация: в статье приведены исследования и рассмотрены технологии производства высокоактивных смесей пероральных препаратов. разработан перспективную технологическую и конструктивную схему вибрационной мельницы объемных колебаний, которая дает возможность реализовать технологический процесс сверхтонкого дробления фармацевтических ингредиентов при производстве таблетированных лекарственных форм.

Ключевые слова: пероральные препараты, мелкодисперсное измельчение, растворимость, вибрационная мельница

DEVELOPMENT VIBRATORY MILL VIBRATIONS FOR BULK PRODUCTION HIGHLY MIXES ORAL DRUGS

Summari: in the article the research and production of high-technology deals mixtures oral medications. developed promising technological and constructive scheme vibration mill volume fluctuations, which makes it possible to implement workflow hyperfine splitting pharmaceutical ingredients in the manufacture of tablet dosage forms.

Keywords: oral medications, fine grinding, solubility, vibratory mill