

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

О. В. Кутовая, И. В. Ковалевская, А. В. Шаповалов

К ВОПРОСУ О ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ РОТОРНЫХ ТАБЛЕТОЧНЫХ МАШИН

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В статье приведен анализ количественных и качественных параметров, определяющих производительность роторных таблеточных машин (РТМ), рассмотрены механизмы, определяющие производительность таблеточных машин. Установлено, что наибольшую трудность представляет определение скорости заполнения матрицы ввиду того, что явления, характеризующие процесс заполнения матрицы в таблеточных машинах, отличаются большой сложностью. В ходе исследования рассмотрены наиболее распространённые модели процесса таблетирования, выявлены зависимости предельной скорости заполнения матричного канала от физических и технологических свойств таблетлируемого материала, конструктивных особенностей таблеточных машин. Установлено, что ни одна из рассмотренных моделей не учитывает всех особенностей системы «сыпучий материал – питатель – РТМ» и поэтому не может считаться оптимальной. Предложены математические модели заполнения матриц массой для таблетирования в виде интерполяционных полиномов второго порядка.

Ключевые слова: технология, таблетки, роторная таблеточная машина.

ВВЕДЕНИЕ

Основным критерием функциональной полезности и эффективности любой технологической машины является ее производительность. Если говорить о теоретической производительности, то ее рассчитывают по количеству переработанной или выпущенной продукции за период непосредственной работы оборудования без учета дополнительных затрат сырья и рабочего времени. Именно по ней выполняют кинематический и тепловой расчеты, определяют скорости движения рабочих органов, деталей, вычисляют потребляемую мощность, нагрузки, рабочие объемы, габаритные размеры и многие другие параметры оборудования.

В настоящее время значительную часть всей номенклатуры готовых лекарственных средств промышленного производства составляют таблетки. В ряде стран их производство достигает 50% и более. В фармацевтической промышленности для массового производства таблеток используются исключительно роторные таблеточные машины (РТМ), обладающие наибольшей производительностью.

Часовая производительность РТМ рас-

считывается на основе хорошо известной формулы [1]

$$Q = 60 \cdot K \cdot m \cdot n_p \cdot W, \quad (1)$$

где Q – часовая производительность, табл./ч; K – количество гнезд в матрице (количество пуансонов в одном толкателе); m – число комплектов пресс-инструмента; n_p – частота вращения ротора, об/мин; W – число потоков в машине.

Развитие РТМ, как отмечено в работе [1], шло по пути арифметического возрастания значений отдельных параметров в указанной формуле. Однако во второй половине XX века такой путь был практически закрыт, так как машины усложнились настолько, что дальнейший количественный рост их параметров начал приводить не к повышению, а к понижению производительности из-за снижения долговечности. Так, чем больше пуансонов и матриц, т.е. самых быстроизнашивающихся деталей машины, тем больше простоев, связанных с необходимостью остановки машины для замены изношенного или поломанного пресс-инструмента.

Установлено, что оптимальным чис-

лом является 120–150 пуансонов, т.е. верхних и нижних суммарно, что позволило не использовать многогнездные матрицы и толкатели с несколькими пуансонами, так как такой пресс-инструмент был наиболее сложным и наиболее дорогим; трех- и четырехпоточные машины также ушли в историю из-за перенасыщенности механизмами, снижающими надежность, а, следовательно, и производительность машины [2].

В увеличении производительности за счет повышения частоты вращения ротора также достигнут предел в 90 об/мин (для ротора с начальной окружностью в 508 мм).

Таким образом, количественные параметры, определяющие производительность РТМ, приблизились к своему пределу. Для поиска новых качественных факторов, позволяющих найти резервы повышения производительности РТМ, потребовалось изучить возможности механизмов, определяющих производительность машины.

Решение поставленной задачи было предложено М.Б. Вальтером в работе [2]. Им была получена формула (2) определения производительности таблеточных машин, зависящей от работы ряда механизмов:

$$Q = \frac{3600 \cdot V \cdot L}{H \cdot h}, \quad (2)$$

где Q – производительность РТМ, табл./ч; V – скорость заполнения матрицы; L – длина зоны питания; h – шаг ротора, измеренный по дуге между соседними матрицами; H – глубина заполнения матрицы.

При фиксированных значениях L и h , определяемых проектным заданием, из формулы (2) следует, что часовая производительность РТМ тем больше, чем меньше глубина заполнения матрицы H , и тем больше, чем выше скорость V заполнения матрицы. Регулировка глубины заполнения матрицы в последнее время осуществляется за счет применения сменных копиров. Наибольшую трудность представляет определение скорости заполнения матрицы ввиду того, что явления, характеризующие процесс заполнения матрицы в таблеточных машинах, отличаются большой сложностью.

Целью настоящей работы является анализ существующих математических

моделей, позволяющих определять максимальную скорость заполнения матриц, и оценка их адекватности реальным условиям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследованиях для анализа существующих моделей, позволяющих определять максимальную скорость заполнения матриц и оценки их адекватности, использовали методы математического программирования. Обработку данных проводили с помощью пакета MatLab 7 [3], используя функцию `fmincon`, которая находит минимум скалярной функции нескольких переменных с ограничениями, начиная с начального приближения. Задачу максимизации выполняли как равносильную минимизацию, только с отрицательной функцией. В общем случае эта задача относится к нелинейной оптимизации с ограничениями или к нелинейному программированию. Данный подход позволяет реализовывать метод последовательного квадратичного программирования (SQP) [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрим наиболее распространенные математические модели, позволяющие определять максимальную скорость заполнения матриц.

1. Для определения предельной объемной скорости истечения зернистых материалов $V_{ог}$ (в см³/мин) была предложена следующая формула [5]:

$$V_{ог} = 5730 \sqrt{R} (R^2 - 1,9 \cdot d \cdot R + 1,6 \cdot d^2)^2, \quad (3)$$

где R – радиус отверстия, см; d_c – средний диаметр частиц (см. [6]).

В формуле (3) принято, что предельная скорость не зависит от физических и механических свойств материала.

2. Для расчета предельной скорости истечения V_{np} (см/с) предложена другая формула [6]:

$$V_{np} = \lambda \sqrt{2g(2,1 \cdot R - 3,4\tau_0 / \rho)}, \quad (4)$$

где g – ускорение свободного падения; τ_0 – начальное сопротивление сдвигу; λ – коэффициент истечения (для порошков с хорошей сыпучестью равен $0,3 \div 0,5$; для

плохосыпучих порошков равен $0,2 \div 0,25$); ρ – насыпная плотность.

Однако формулы (3) и (4), как отмечено в работе [8], малоприспособны для тонкодисперсных порошков, используемых в фармацевтической промышленности.

3. Заполнение матрицы может происходить путем свободного падения частиц порошка. Очевидно, что это один из самых благоприятных из возможных вариантов. Известно, что скорость частицы при свободном падении равна

$$V = \sqrt{2gh}, \quad (5)$$

где V – скорость частицы, м/с; g – ускорение свободного падения, м/с²; h – высота падения частицы, м.

Объемный расход сыпучего материала при свободном падении через отверстие диаметром d , как показано в работе [9], будет равен

$$G = \frac{1}{5} \pi \sqrt{g} d^{2,5}, \quad (6)$$

где G – объемный расход, м³/с; g – ускорение свободного падения, м/с²; d – диаметр отверстия, м.

Формулы (5), (6) не учитывают трения частиц между собой и о стенки матрицы, относительное движение матриц и порошка, сопротивление воздуха, вытесняемого порошком из полости матриц. Естественно, что эти факторы влияют на снижение скорости заполнения матриц, т.к. не происходит свободного падения частиц и нарушается непрерывность потока сыпучего материала. Межчастичное и внешнее трение также может значительно влиять на снижение скорости заполнения, особенно для мелкодисперсных материалов [8].

Скорости заполнения матриц, определяемые из уравнений (5) и (6), являются теоретическими и зависят только от высоты падения частицы. Они не связаны ни с конструкцией питателя, ни со свойствами сыпучих материалов. Они не зависят от частоты вращения ротора и ворошителя, гранулометрического состава и т.п. Поэтому расчеты по этим формулам не дают удовлетворительных результатов. Разница между расчетной величиной скорости за-

полнения и действительной, как отмечено в работе [8], может составлять даже один порядок.

4. На основе экспериментального исследования работы системы «сыпучий материал – питатель – РТМ» на специально созданном стенде М.Б. Вальтером [1, 10] предложены математические модели заполнения матриц таблетлируемыми материалами в виде интерполяционных полиномов второго порядка:

$$y_1 = 0,619 + (95 x_3 + 13 x_4 - 3,6 x_1 - 2,4 x_2) \cdot 10^{-3} + (0,3 x_2^2 - 3,6 x_4^2 + 3 x_1 x_2 + 137 x_1 x_3 + 8,2 x_1 x_4 + 164 x_2 x_3 + 3,2 x_2 x_4 + 180 x_3 x_4) \cdot 10^{-5}, \quad (7)$$

$$y_1 = 0,647 + 0,340 \bar{x}_1 + 0,073 \bar{x}_2 + 0,025 \bar{x}_3 + 0,330 \bar{x}_4 + 0,067 \bar{x}_1 \bar{x}_2 + 0,056 \bar{x}_1 \bar{x}_3 - 0,067 \bar{x}_1 \bar{x}_4 + 0,130 \bar{x}_2 \bar{x}_3 - 0,051 x_2 x_4 - 0,052 x_3 x_4 + 0,012 x_2^2 - 0,021 x_4^2 \quad (8)$$

где $y_1 = V$ – скорость заполнения матриц, см/с; $x_1 = n_p$ – частота вращения ротора, об/мин; $x_2 = n_B$ – частота вращения ворошителя, об/мин; $x_3 = d$ – диаметр отверстия матрицы, см; $x_4 = v_0$ – сыпучесть материала,

см/с; $\bar{x}_i = \frac{x_i - x_{i0}}{I_i}$, ($i=1 \dots 4$) – кодирован-

ные значения варьируемых параметров; x_i – натуральное значение параметра; x_{i0} – натуральное значение основного уровня; I_i – интервал варьирования; i – номер параметра.

При построении модели параметры системы изменялись в следующих пределах: $x_1 = 10 \div 44$ об/мин; $x_2 = 30 \div 96$ об/мин; $x_3 = 0,6 \div 18$ см; $x_4 = 2 \div 26$ см/с.

Зависимости (7) и (8) использовались лишь для качественного анализа влияния параметров системы на скорость заполнения матриц.

Задача нахождения максимальной скорости заполнения матрицы таблетлируемым материалом формулировалась нами как задача нелинейного программирования следующим образом. Варьируя вектор параметров $\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, необходимо найти максимум целевой функции $y(\vec{x})$

$$y(\vec{x}) \rightarrow \max, \quad (9)$$

$$\vec{x} \in X$$

где X – область поиска допустимых ре-

шений, задаваемых в виде двусторонних «прямоугольных» ограничений

$$a_i \leq x_i \leq b_i \quad x_i > 0 \quad (i = 1 \dots n), \quad (10)$$

наложенных на варьируемые параметры; a_i , b_i – наименьшее и наибольшее значение i -го варьируемого параметра x_i .

Задача (9), (10) решалась для функции (7) и (8) с помощью пакета MATLAB. В ходе математических экспериментов выяснилось, что эти функции являются многоэкстремальными. Так как существующие методы дают возможность находить только локальные оптимумы, заданный интервал $a_i \leq x_i \leq b_i$ мы разбивали на ряд подинтервалов и в каждом из них определяли свой локальный максимум, затем из всех локальных оптимумов выбирали глобальный.

На варьируемые параметры были наложены следующие ограничения [1]:

$$\begin{aligned} 10 \leq x_1^* \leq 44; \quad 30 \leq x_2 \leq 96; \\ 0,6 \leq x_3 \leq 1,8; \quad 2 \leq x_4 \leq 26. \end{aligned}$$

Максимальная скорость заполнения матрицы, рассчитанная по формуле (7), оказалась равной $V_{max} = 1,35$ м/с, а по формуле (8) – $V_{max} = 1,05$ м/с. Максимумы достигались при следующих значениях варьируемых параметров: $x_1^* = 44$ об/мин; $x_2^* = 96$ об/мин; $x_3^* = 1,8$ см; $x_4^* = 26$ см/с.

5. Еще одна зависимость скорости заполнения матрицы V от основных параметров РТМ была предложена М.Б. Вальтером в работе [11]:

$$V = \frac{\pi \cdot D \cdot H \cdot n_p \cdot W}{60 \cdot L}, \quad (11)$$

где D – диаметр ротора по центрам матриц; H – глубина заполнения матрицы; n_p – частота вращения ротора, об/мин; L – длина зоны питания; W – число потоков.

Все величины, входящие в формулу (11), за исключением n_p , определяются проектным заданием.

Возьмем за основу машину типа РТМ–41, для которой $D \approx 47$ см; $H = 1,8$ см; $W = 2$; $L \approx 0,4 \pi D = 0,4 \cdot \pi \cdot 47 = 59$ см; максимальное значение $n_p = 44$ об/мин. Тогда максимальная скорость заполнения матрицы составит $V_{max} = 6,6$ см/с.

6. Большое влияние на производительность РТМ оказывает гранулометрический состав сыпучей массы. В работе [12] получена эмпирическая зависимость скорости заполнения матриц V (см/с) от среднего диаметра зерен в смеси D_z (мм)

$$V = \frac{D_z}{0,16 D_z + 0,015}, \quad (12)$$

Формула (12) была проверена в пределах $D_z = 0,05 \div 2,5$ мм. Максимальная скорость заполнения матрицы достигается при $D_z = 2,5$ мм и составляет $V_{max} = 6,02$ см/с.

7. Наконец, максимальную скорость заполнения матрицы, обеспечивающую заданную производительность, можно определить из равенства (2), переписав его в следующем виде:

$$V = \frac{Q \cdot H \cdot h}{3600 \cdot L} \quad (13)$$

Принимая $Q = 209000$ табл./ч (максимальная производительность для РТМ–41); $H = 18$ см; $h = 3,6$ см; $L = 59$ см, получаем $V_{max} = 6,3$ см/с. Этот результат близок к результату, полученному при использовании формулы (11). Это нетрудно объяснить тем, что равенство (13) является следствием формулы (11).

Если исходить из того, что заданная производительность $Q = 209000$ табл./ч достигается при $V_{max} = 6,3$ см/с (см. равенство (13)), то использование модели 4 дает заниженный результат: $Q_{max} = 44250$ табл./ч ($V_{max} = 1,35$ см/с) и $Q_{max} = 34417$ табл./ч ($V_{max} = 1,05$ см/с), а применение моделей 5 и 6 дает соответственно $Q_{max} = 216345$ табл./ч ($V_{max} = 6,6$ см/с) и $Q_{max} = 206501$ табл./ч ($V_{max} = 6,02$ см/с), которые хорошо согласуются со значением производительности, рассчитанной по формуле (1) $Q = 216480$ табл./ч ($K = 1$; $m = 41$; $n_p = 44$ об/мин; $W = 2$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований установлено:

– принимая во внимание, что реальные скорости заполнения матриц в РТМ лежат в пределах $2 \div 7$ см/с, ни одна из рассмо-

тренных моделей не учитывает всех особенностей системы «сыпучий материал – питатель – РТМ» и поэтому не может считаться оптимальной;

– модели 1, 2, 3 не дают удовлетворительных результатов, так как не рассматривают конструкцию питателя, свойства таблетлируемого материала, не зависят от частоты вращения ротора и ворошителя и гранулометрического состава;

– в рамках четвертой модели задача определения максимальной скорости заполнения матриц нами поставлена и решена как задача нелинейного программирования, позволяющая оптимизировать параметры системы «сыпучий материал – питатель – РТМ» при использовании других аналогичных моделей;

– расчеты с использованием четвертой модели, как это следует из вышеприведенного сравнения, не дают удовлетворительных результатов, поэтому, для более адекватного описания функционирования системы «сыпучий материал – питатель – РТМ» с помощью этой модели необходимо, очевидно, повысить степень полиномов (7) и (8);

– в соответствии с шестой моделью скорость заполнения матриц определяется только гранулометрическим составом сыпучей массы и не зависит от конструктивных параметров машины, питателя и свойств сыпучей массы; это обстоятельство ограничивает возможность применения этой формулы, несмотря на хорошее совпадение результатов расчета по этой модели с действительными значениями;

– с учетом вышеизложенного для практического использования можно рекомендовать пятую модель, так как она дает значение V_{max} , которое соответствует реальным интервалам изменения скоростей ($2 \div 7$ см/с).

SUMMARY

O. V. Kutovaya, I. V. Kovalevskaya,
A. V. Shapovalov

THE ISSUE OF PERFORMANCE OF ROTARY TABLET MACHINES

The article provided an analysis of quantitative and qualitative parameters defining performance of rotary tablet machines, examined the mechanisms that determine the performance of tablet machines. It was found that the greatest difficulty is the determination of the rate of filling of the matrix because the

phenomena that characterize the process of filling in the matrix tablet machines, are very complex. The study considered the most common models of tableting process, identified dependence of top speed of filling the channel matrix on physical and technological properties of the tableted material, design features of tablet machines. It was found that none of these models does not take into account all the features of “bulk material – feeder – RTM” and therefore can not be considered optimal. The mathematical models of filling mass matrix tablet in the form of interpolation polynomials of the second order are proposed.

Keywords: technology, tablets, rotary tablet machine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таблеточные машины в медицинской промышленности / Э. Э. Кольман-Иванов [и др.]. – М.: Медицина, 1975. – 180 с.
2. Вальтер, М. Б. Новое поколение роторных таблеточных машин / М. Б. Вальтер, В. Ф. Федин // Хим.-фарм. журнал. – 1979. – № 2. – С. 96–106.
3. Кетков, Ю.Л. MATLAB 7: программирование, численные методы / Ю. Л. Кетков, А.Ю. Кетков, М. М. Шульц. – СПб – БХВ – Петербург, 2005. – 752 с.
4. Optimization Toolbox 2. Руководство пользователя А. Г. Трифонов. Оптимизация при наличии ограничений.
5. Лукьянов, П. И. Аппараты с движущимся зернистым флоем / П. И. Лукьянов. – М.: Машиностроение, 1973. – 184 с.
6. Stamm, A. Les excipients pour compression directe. Prevision du comportement a la compression / A. Stamm, C. Motnis // R. Sci. Techn. Pharm. – 1976, № 5 – P. 245–253.
7. Зенков, Р. Л. Механика насыпных грузов / Р. Л. Зенков. – М.: Недра, 1964. – 251 с.
8. Белоусов, В. А. Закономерности пресования тонкодисперсных структур, разработка и внедрение высокопроизводительных роторных прессов для прямого пресования: дис. ... д-ра фармац. наук: 1989 / В. А. Белоусов. ХГФИ. – Х.: 1989. – 423 с.
9. Кольман-Иванов, Э. Э. Таблеточные машины / Э. Э. Кольман-Иванов, К. А. Салазкин. – М.: Машиностроение, 1966. – 224 с.
10. Применение методов математического планирования эксперимента к построению модели функционирования питателя таблеточной машины / Э. Э. Коль-

ман-Иванов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1976. – Т.10, № 2. – С. 126–131.

11. Вальтер, М. Б. Классификация и параметрический ряд роторных таблеточных машин / М. Б. Вальтер // Хим.-фарм. журн. – 1976. – № 8. – С. 120–129.

12. Повышение производительности роторных таблеточных машин / Э. Э. Кольман-Иванов [и др.] // Химическое и нефтяное машиностроение. – 1972. – № 3. – С. 12–13.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина,
г. Харьков, ул. Блюхера 4,
Национальный фармацевтический
университет,
кафедра заводской
технологии лекарств,
тел. моб. +380671743562,
e-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com,
Ковалевская И. В.

Поступила 31.03.2015 г.

Н. В. Дилай, Т. Г. Калынюк

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА ПО СОДЕРЖАНИЮ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

**Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого,
г. Львов, Украина**

В статье приведены результаты исследований по управлению рисками для качества при производстве лекарственных средств для парентерального применения по содержанию бактериальных эндотоксинов. Управление рисками для качества является одним из условий надлежащей производственной практики (НПП), что позволяет идентифицировать, оценить, предупредить и/или уменьшить риск изготовления некачественной продукции, оптимизировать производство и повысить безопасность лекарственных средств. Используются методы управления рисками: для идентификации – диаграмма Ишикавы и ранжирование факторов влияния с помощью матрицы сравнения; для оценки и анализа рисков – с помощью ранжирования и фильтрации методом определения преимуществ и приемлемости, а также с помощью метода анализа характера последствий отказов.

Ключевые слова: управление, оценка и анализ рисков, бактериальные эндотоксины, лекарственные средства для парентерального применения.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным требованиям нормативных документов, регламентирующих производство и контроль качества лекарственных средств (ЛС), одним из условий качественной и безопасной продукции является управление рисками [1–4]. Управление рисками для улучшения качества является требованием регуляторных органов, направленным на обеспечение качества продукции и безопасности для пациента [5].

Риск – это комбинация вероятности нанесения вреда, если она вообще возможна, и степени тяжести этого вреда. Общий анализ риска – это систематический процесс формирования информации для обе-

спечения принятия решений в отношении риска. Он направлен на снижение вероятности нанесения вреда и степени его тяжести, а также на своевременное выявление угрозы / опасности [5].

Управление рисками – это непрерывное снижение рисков в течение жизненного цикла проекта, процесса или продукта и повышение эффективности для отдельных лиц и окружающей среды. Это комплексный процесс, при проведении которого все стадии технологического процесса должны рассматриваться комплексно.

Обобщенная схема процесса управления рисками для качества изображена на рис. 1.

Целью данной работы является идентификация, оценка и анализ рисков для