Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 615.451.16

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОЦЕСІВ ПОДРІБНЕННЯ І МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПОРОШКІВ ШЛЯХОМ ЇХ ПОЄДНАННЯ В ОДНОМУ АПАРАТІ

А.Д.Салєєва, Ю.В.Шульгін, О.І.Зайцев

Національна фармацевтична академія України
Національний технічний університет (ХПІ)

Підкреслена роль мікрокапсулювання як технологічного прийому, важливого у виробництві багатьох лікарських форм, що припускають селективне засвоєння лікарської речовини в організмі людини. Запропонована конструкція агрегата, який забезпечує своєчасний відбір матеріалу потрібної фракції та його одночасне зрошення плівкоутворювачем у розпиленому потоці, а також його рівномірний розподіл і, відповідно, утворення плівки з меншим градієнтом по товщині мікрокапсули. Тобто, для препарату з такими характеристиками мікрокапсули можна більш точно визначити час початку дії препарату і при необхідності значно скоротити його. Крім того, об'єднання декількох технологічних операцій в одному апараті дозволяє значно знизити витрати на придбання устаткування і його обслуговування.

Мікрокапсулювання — технологічний процес упаковування твердих часток речовини в індивідуальну оболонку. У такій формі випускають цілий ряд лікарських речовин, у тому числі: вітаміни, антибіотики, серцево-судинні, снодійні, діагностичні засоби. Цей технологічний прийом дозволяє одержати препарати зі спрямованою дією і регульованим часом початку вивільнення лікарської речовини, що досягається нанесенням оболонок з різними фізико-хімічними властивостями. Як матеріали для оболонок широко застосовуються водорозчинні сполуки [1, 2, 4].

Основним методом мікрокапсулювання є фізичний [4, 5], заснований на механічному нанесенні оболонок на частки лікарської речовини. До основних процесів традиційної технології мікрокапсулювання при механічному нанесенні оболонок на частки лікарської речовини відносяться: подрібнювання, змішування і мікрокапсулювання. Причому, мікрокапсулювання здійснюється шляхом розпилення розчину плівкоутворювача на тверду поверхню лікарської речовини. Рідка плівка, що утворилася, твердіє у процесі випарювання розчинника з утворенням твердої поверхневої оболонки, що і регламентує час початку розчинення лікарської речовини в потрібних органах травного тракту.

Процеси подрібнювання, змішування і мікрокапсулювання, передбачені для даної технології, реалізуються в окремих апаратах, що робить технологічну лінію досить металоємкою і вимагає великих виробничих площ. Крім того, як показує практика [7], застосоване устаткування не повною мірою узгоджується з самою суттю цих процесів, що призводить до завищення енергоємкості технології мікрокапсулювання лікарських порошків і погіршення фармакологічних властивостей препаратів.

Основним недоліком застосованого подрібнюючого устаткування є несвоєчасний відбір готових фракцій порошку потрібної тонкості розмолу з матеріалу, який подрібнюється, що знижує ефективність цього процесу через утворення так званої "пилової подушки" [6].

Процес мікрокапсулювання на фармацевтичних підприємствах найчастіше реалізується в установках киплячого шару та апаратах барабанного типу (рис. 1). До недоліків цього устаткування варто віднести нерівномірність товщини шару поверхневої оболонки, нанесеної на тверді частки, що, у свою чергу, дає великий розбіг часу початку вивільнення лікарської речовини [3].

Матеріали та методи

З метою усунення недоліків у роботі застосовуваних конструкцій подрібнювачів та капсуляторів і підвищення ефективності процесів подрібнення та мікрокапсуляції лікарських порошків нами була розроблена конструкція нового млина-капсулятора, який дозволяє об'єднати ці процеси в одному агрегаті. Конструкція млина-капсулятора захищена патентом України №1655.

Ця конструкція повною мірою реалізує процеси розмолу і мікрокапсуляції лікарських порошків, забезпечуючи більш рівномірне нанесення плівкоутворювача на тверді частки.

Млин-капсулятор (рис. 2) являє собою обертовий барабан 1, нахилений в бік розвантаження під

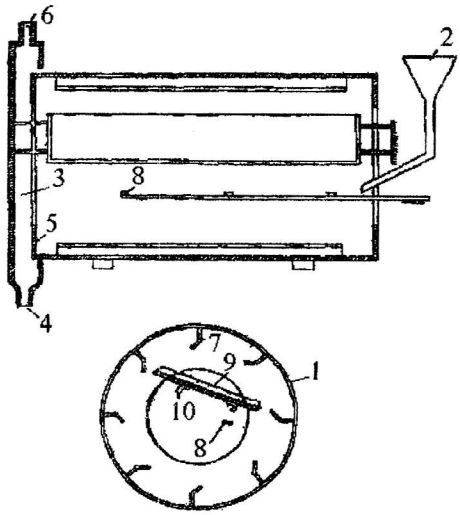

Рис. 1. Мікрокапсулятор барабанного типу: 1 — барабан; 2 — завантажувальний отвір; 3 — трубний колектор; 4 — розвантажувальний отвір; 5 — підпорне кільце; 6 — отвір для відведення продувочних газів; 7 — лопасті; 8 — форсунки; 9 — лоток.

кутом α. Всередині барабана на одній осі розташовані два подрібнюючих валки, причому перший валок 6, що роздавлює, циліндричної форми, а другий 7 — стираючий має криволінійну робочу поверхню. Валки притискаються до розмельних

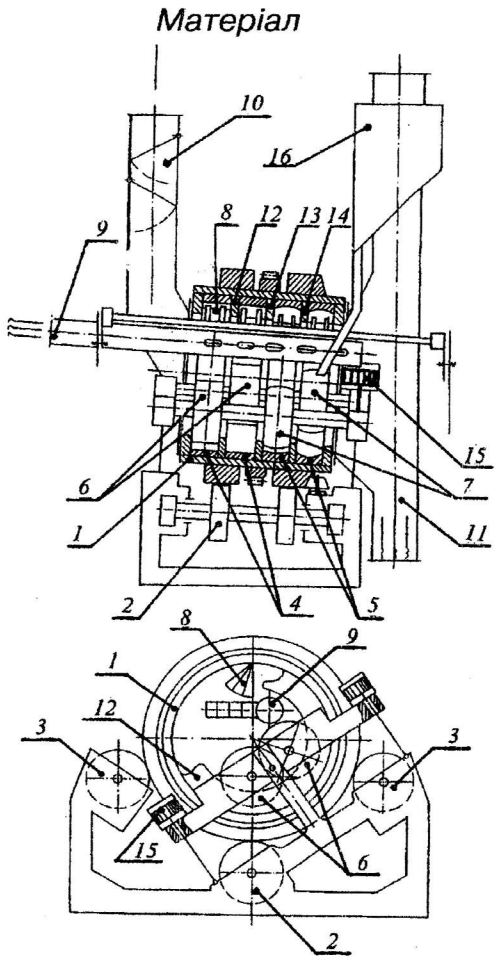

Рис. 2. Млин-капсулятор.

Рис. 3. Ідеальний розмельно-капсуляційний цикл.

доріжок 4, 5 за допомогою гідропневматичного притискного пристрою 15. Розмельні доріжки забезпечені кільцевими перетинками 12, 13, 14 для утримування матеріалу в зоні подрібнювання під валками. Підшипники валків винесені з робочої зони. У верхній частині млина-капсулятора встановлений багатолезовий скребок 8 для знімання і розпушування матеріалу після подрібнювання під валками. Над валками, під скребком розташована форсунка 9 для нанесення плівкоутворюючого розчину, яка дозволяє здійснювати його нанесення на порошок після кожного акту подрібнювання, що значно збільшує ефективність процесу мікрокапсулювання. Така організація процесів наближає їх до ідеального розмельно-капсуляційного циклу (рис. 3).

Для сушки плівкоутворюючого розчину в барабан млина-капсулятора подається первинний сушильний агент, а вторинний проходить через шахтну сушарку 11, де проходить заключна стадія процесу мікрокапсулювання. Барабан обертається від приводу на опорних роликах 2, 3 із надкритичною швидкістю для забезпечення ефекту центрифугування подрібненого матеріалу. Матеріал по-

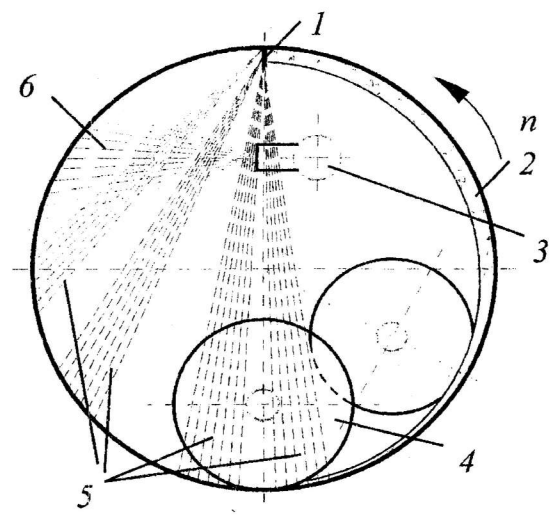

Рис. 4. Епюра розосередження матеріальних шлейфів: 1 — скребок; 2 — подрібнений шар матеріалу; 3 — форсунка; 4 — розмелювальний валок; 5 — епюра розподілу матеріальних шлейфів; 6 — сушильний агент.

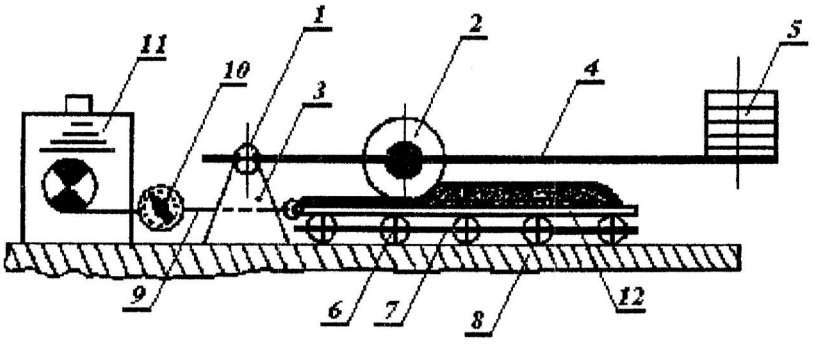

Рис. 5. Лінійний лабораторний стенд валкового подрібнювача: 1 — шарнір; 2 — валок; 3 — рама; 4 — плече; 5 — грузи; 6 — опорні ролики; 7 — сепаратор; 8 — основа рами; 9 — трос; 10 — динамометр; 11 — привід; 11 — підкладка.

дається в млин через завантажувальний пристрій 10 з двошлюзовим затвором і попадає в барабан під валки, що роздавлюють його. Завдяки високій швидкості обертання барабану, подрібнений шар матеріалу захоплюється нагору в зону пристрою 8, звідки скребками скидається розпушеним шлейфом вниз під валки (рис. 4). Скидальний пристрій 8 виконаний у вигляді східчастого ножа для розосередження спадаючих матеріальних шлейфів по всій корисній площі поперечного розрізу барабану млина. Скинутий подрібнений матеріал падає розпушеними шлейфами вниз, перетинаючи розпилений потік плівкоутворюючого розчину, що виходить з форсунки. Цей потік спрямований майже перпендикулярно до спадаючого шлейфу матеріалу.

Таким чином, первинний сушильний агент висушує і здійснює вибір готової дрібної фракції шляхом примусового її видування з розпушеного матеріального шлейфу, усуваючи шкідливий демпферний ефект "пилової подушки", який призводить до збільшення питомих енерговитрат на здійснення процесу подрібнювання.

Нахил осі обертання барабану додає матеріалу, що розмелюється, пилкоподібної траєкторії руху, а крок просування матеріалу є пропорційним нахилу корпусу під кутом α до горизонту. Таким чином, постійно контактуючи з розпиленим потоком плівкоутворюючого розчину і первинним сушильним агентом, що розмелюється, часточка

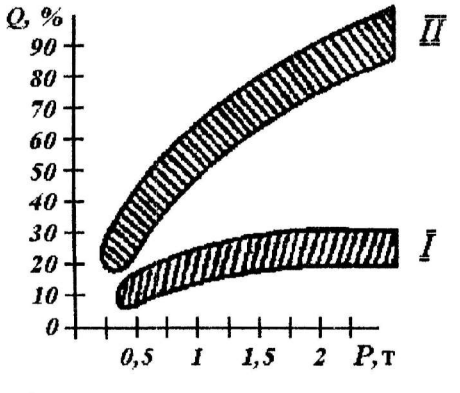

Рис. 6. Залежність продуктивності від тиску валка на матеріал: 1 — процес-1 (без відбору готового продукту); 2 — процес-2 (з відбором готового продукту).

може кілька разів попасти під перші валки 6 (рис. 2), але через кілька циклів підйому і падіння обов'язково попаде під стираючі валки 7. Через криволінійність робочої поверхні цих валків одночасно з роздавлюванням відбувається процес стирання. Після проходження через барабан увесь матеріал попадає в сушильну шахту 11, де підхоплюється вторинним сушильним агентом і вноситься в сепаратор 16. Під час руху матеріалу в сушильній шахті 11 процес мікрокапсулювання завершується, а в сепараторі відбувається класифікація порошку на готові фракції і фракції, що вимагають повторного подрібнення.

З метою визначення ефективності ідеального розмельного циклу (рис. 3) був поставлений попередній експеримент, який моделює процес розмолу звичайним валком (діаметром 300 мм і шириною 100 мм) без розпушування і відбору готового продукту і у режимі, максимально наближеному до ідеального, тобто при розпушуванні і відборі готового продукту після кожного проходу валка. Для цього була розроблена і виготовлена лабораторна установка (рис. 5), на якій визначався вплив на гранулометричний склад подрібненого матеріалу кількості проходів валка; фактора своєчасного відбору готового продукту; висоти шару матеріалу під валком; тиску валка на матеріал.

Результати та їх обговорення

Експеримент проводився на таблетковій масі, до складу якої входять: субстанція декацеолу (декаметоксин + цеоліт Na) — 90%, Na КМЦ — 5%, крохмаль — 4%, кальцію стеарат — 1%, вихідна тонкість таблеткової маси 1-2 мм при вологості 1-1,5%. Аналіз фракційності подрібненого матеріалу здійснювався шляхом просіювання на ситі з розмірами отворів 0,2 мм. Матеріал, що пройшов через це сито — готовий продукт, який надалі піддається мікрокапсулюванню. Визначивши склад кінцевої фракції шляхом зважування просіяного продукту, перемішуємо отримані фракції і рівномірно укладаємо досліджувану порцію матеріалу на підкладку. Після подрібнення матеріалу валком робимо черговий аналіз утвореної сполуки. Далі методика експерименту розділяється на

дослідження без відбору (процес-1) і з відбором (процес-2) готового продукту, для чого в першому випадку піддавався аналізу фракційний склад матеріалу з подальшим перемішуванням, укладанням на підкладку і дією подрібнювача. При дослідженнях з відбором готового продукту після кожного проходження валка виконується аналіз фракційного складу порції матеріалу, але з наступним відділенням готового продукту з порції і введенням в неї матеріалу початкових розмірів (1-2 мм) рівного за вагою відібраному готовому матеріалу.

Таким чином, перед кожним черговим проходженням валка ми будемо мати відсутність ефекту "пилової подушки" і збереження кількості досліджуваної порції. На підставі отриманих даних побудована залежність продуктивності від тиску валка на матеріал (рис. 6).

Як видно з графіка, реалізація процесу подрібнювання в умовах, що наближаються до ідеального (процес-2), збільшує продуктивність майже в 2 рази і, отже, знижує питомі енерговитрати.

ВИСНОВКИ

1. На базі отриманих результатів був розроблений і виготовлений експериментальний зразок млина-капсулятора.

2. Застосування даної конструкції дозволить зменшити кількість устаткування технологічних ліній такого призначення на дві одиниці, тому що в даному агрегаті сполучається процес подрібнювання, змішування і мікрокапсулювання.

3. Дослідження експериментального зразка млина-капсулятора підтвердили результати попередніх експериментів і показали, що реалізація процесу помелу в умовах відбору готових фракцій потрібної тонкості дозволяє збільшити його продуктивність у 1,5-1,75 рази і знижує енерговитрати на 30-40%.

4. Раціональне суміщення помельного і мікрокапсуляційного процесів забезпечило одержання на твердих частках оболонки однакової товщини, що дало можливість більш точно задавати час початку вивільнення лікарської речовини з капсул, збільшивши тим самим, його селективність.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Заявка 0305918 УП, МКИ А 61 К9/59. Покрытые оболочкой препараты с регулируемым высвобождением биологически активных веществ. /A.S.Ambegoankar, R.A.Howells; Опубл.: 03.08.89. ИСМ. — 1989. — Вып. 20, №15. — С. 19.*
2. *Кондо Тамоцу, Сиба Мотохару. Полимеры медицинского назначения. Перев. с яп. / Под ред. Сэноо Макабу. — М.: Медицина, 1981. — С. 144-194.*
3. *Муравьев И.А. Технология лекарственных форм. — М., Медицина, 1988. — 480 с.*
4. *Современные аспекты использования вспомогательных веществ в фармацевтической технологии (научный обзор) / Под ред. А.И.Тенцовой // ВНИИМЦ, серия: фармакология и фармация. — М., 1981. — №2. — 72 с.*
5. *Чуєшов В.І., Зайцев О.І., Шебанова С.Т., Чернов М.Ю. Промислова технологія ліків: Підручник. У 2-х т. Том 1 / За ред. проф. В.І.Чуєшова. — Х.: Основа; Видавництво УкрФА, 1999. — 560 с.*
6. *Шульгин Ю.В. Исследование рациональных параметров работы барабанно-валкового помельно-сушильного агрегата: Дис. ... канд. техн. наук, ХИСИ. — Х., 1991. — 298 с.*
7. *Loeshe G. Der Einflab von walrenmiihlen auf das rohume hefberei-fung-svervahmen, Zement-Kalk-Gips. — 1975. — №5. — P. 82.*

УДК 615.451.16

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ И МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРОШКОВ ПУТЕМ ИХ СОВМЕЩЕНИЯ В ОДНОМ АППАРАТЕ

А.Д.Салеева, Ю.В.Шульгин, А.И.Зайцев

Подчеркнута роль микрокапсулирования как технологического приема, важного в производстве многих лекарственных форм, предполагающих селективное усвоение лекарственного вещества в организме человека. Предложенная конструкция, предполагающая своевременный отбор материала нужной фракции и одновременное его орошение пленкообразователем в распыленном потоке, обеспечивает равномерное распределение пленкообразователя и, соответственно, получение пленки с меньшим градиентом по толщине микрокапсулы. То есть, для препарата с такими характеристиками микрокапсулы можно более точно определить время начала действия препарата и при необходимости значительно сократить его. Кроме того, объединение нескольких технологических операций в одном аппарате позволит значительно снизить затраты на приобретение оборудования и его обслуживание.

UDC 615.451.16

IMPROVEMENT OF THE EFFECTIVENESS OF THE PROCESSES OF GRINDING AND MICROCAPSULATION OF MEDICINAL POWDERS BY MEANS OF COMBINING BOTH PROCESSES IN SINGLE APPARATUS

A.D.Saleyeva, Yu.V.Shulgin, A.I.Zaytsev

The paper emphasizes the role of microcapsulation as a significant technological method of manufacturing many medicinal forms entailing selective absorption of the medicinal substance in the human organism. The suggested construction, providing strictly scheduled selection of material of the required fraction with its simultaneous spray sprinkling by the membrane generator, maintains the even setting the membrane generator, thus allowing to obtain a membrane with less gradient as regards to the microcapsule's thickness. It means that for a preparation with such characteristics of its microcapsule it becomes possible to determine the starting moment of the preparation's action more precisely and to shorten considerably the duration of the effect if necessary. Besides combining several technological operations in a single apparatus will make it possible to decrease considerably the expenses on purchasing equipment and its maintenance.