



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

УЧЕБНИК

И.И. Краснюк, Н.Б. Демина,
Е.О. Бахрушина, М.Н. Анурова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Под редакцией
И.И. Краснюка, Н.Б. Деминой

Том 1

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Министерство науки и высшего образования

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования уровня специалитета по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация».

Регистрационный номер рецензии 899 от 21 ноября 2019 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	6
ГЛАВА 1. Введение в технологию промышленного производства	
лекарств	10
1.1. Основные понятия и термины	10
1.2. Фармацевтические субстанции, лекарственные формы и вспомогательные вещества	12
1.2.1. Фармацевтические субстанции	12
1.2.2. Лекарственные формы	15
1.2.3. Вспомогательные вещества	22
1.3. Фармацевтическое производство	34
1.4. Законодательные основы регулирования производства лекарственных средств	43
1.5. Фармацевтическая упаковка и маркировка	54
1.5.1. Фармацевтическая упаковка	54
1.5.2. Маркировка лекарственных средств	62
1.5.3. Система мониторинга движения лекарственных средств	63
1.6. Биофармация	66
1.6.1. Фармацевтические факторы, влияющие на терапевтическую эффективность лекарственного средства	69
1.6.2. Биофармацевтические тесты	72
ГЛАВА 2. Процессы и аппараты промышленного производства	
лекарств	73
2.1. Механические процессы	73
2.1.1. Измельчение	73
2.1.2. Разделение измельченных материалов по дисперсности	89
2.1.3. Смешивание	97
2.2. Технологические процессы, основанные на изменении фазового равновесия, массо- и теплообмене	102
2.2.1. Массообменные процессы фармацевтической технологии	102
2.2.2. Растворение	106
2.2.3. Тепловые процессы	112

2.3. Гидромеханические процессы фармацевтической технологии.	155
2.3.1. Перемешивание	155
2.3.2. Диспергирование	162
2.3.3. Разделение жидких гетерогенных систем.	173
ГЛАВА 3. Технология лекарственных препаратов из природного сырья	184
3.1. Препараты из лекарственного растительного сырья	184
3.1.1. Твердые лекарственные формы, содержащие нативное лекарственное сырье.	185
3.1.2. Экстракционные препараты из лекарственного растительного сырья	191
3.2. Лекарственные препараты биологического происхождения.	245
3.2.1. Органопрепараты	246
ГЛАВА 4. Жидкие лекарственные формы.	273
4.1. Общая характеристика	273
4.2. Основные растворители.	274
4.2.1. Вода очищенная	276
4.2.2. Неводные растворители	291
4.3. Вспомогательные вещества в технологии жидких лекарственных форм	298
4.4. Стандартизация жидких лекарственных форм	304
4.5. Виды упаковки жидких лекарственных форм	307
4.6. Характеристики и технология жидких лекарственных форм	311
4.6.1. Растворы	312
4.6.2. Сиропы.	313
4.6.3. Суспензии	316
4.6.4. Эмульсии	323
4.6.5. Капли	329
4.6.6. Концентраты.	332
4.6.7. Клей жидкий	333
4.6.8. Лаки для ногтей лекарственные.	335
4.6.9. Шампуни	335
Предметный указатель	339

Глава 2

ПРОЦЕССЫ И АППАРАТЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

2.1. МЕХАНИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Механические процессы используют для переработки твердых материалов с помощью механического воздействия. К механическим процессам относят:

- ▶ измельчение;
- ▶ смешивание;
- ▶ разделение порошков на фракции по размеру частиц (ситовая, пневматическая классификация);
- ▶ дозирование;
- ▶ транспортирование материалов;
- ▶ гранулирование;
- ▶ прессование.

В настоящей главе рассмотрены такие процессы фармацевтической технологии, как измельчение, смешивание и фракционирование, а также их аппаратное оснащение.

2.1.1. Измельчение

Общая характеристика

Измельчением называют процесс уменьшения размера частиц, сопровождаемый увеличением удельной поверхности. Процесс широко применяют в фармацевтической практике при производстве лекарственных субстанций и лекарственных форм, при технологической переработке растительного и животного сырья.

Размер частиц лекарственного вещества — важный фармацевтический фактор, влияющий на биологическую доступность и терапевтическую активность лекарственного средства. Чаще всего увеличение свободной поверхности лекарственного вещества ускоряет процесс растворения и всасывания. Например, с измельчением лекарственных веществ повышается фармакологическая активность суспензионных мазей, линиментов, аэрозолей.

Измельчение изменяет технологические свойства порошков: изменяются сыпучесть, насыпной вес, объемная плотность и другие технологические характеристики. Измельченные порошки лучше смешиваются, индивидуальные компоненты равномерно распределяются в многокомпонентных смесях, что влияет на точность дозирования.

Измельчение ускоряет массообменные процессы, поэтому в фармацевтической технологии его применяют как вспомогательный процесс для ускорения растворения твердых лекарственных веществ при получении растворов, для ускорения химических реакций, для ускорения сушки и экстракции растительного сырья при получении настоек, экстрактов.

Измельчение твердых тел в фармацевтической технологии используют как основной (при получении порошков, сборов) и как вспомогательный процесс (получение таблеток, гранул, фито- и органопрепаратов) в производстве лекарственных форм. В зависимости от конечных целей, дальнейшего использования, свойств измельчаемых материалов, измельчение проводят до получения порошков крупного, среднего и мелкого помола (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Классификация порошков по измельченности согласно Государственной фармакопее РФ

Измельченность порошка	Размер отверстий сит, через которые проходит анализируемый порошок, мкм	
	не менее 95%	не более 40%
Очень крупный	—	1400
Крупный	1400	355
Среднемелкий	355	180
Мелкий	180	125
Очень мелкий	125	90

Отрицательные стороны измельчения

При измельчении увеличивается свободная поверхностная энергия, которая в первый момент, когда она не сконденсирована, может приве-

сти к повышению реакционной и адсорбционной способности измельченного материала. Тонко измельченные частицы взаимодействуют с кислородом воздуха, другими компонентами порошкообразной смеси и окружающей среды, с материалом машин (мельниц), адсорбируют газы, влагу, мелкие частицы или микроорганизмы из окружающей среды, что приводит к уменьшению устойчивости при хранении.

Измельченные частицы и корпус мельницы в процессе измельчения, трения приобретают электростатические заряды; если заряды одноименные, то происходит пылеобразование, если разноименные, то прилипание, что в равной мере затрудняет проведение процесса. При измельчении значительно повышается температура мельницы и измельченного продукта, что может привести к разложению лекарственного вещества и самовозгоранию.

Для обоснования выбора измельчающего оборудования следует учитывать структуру и физико-химические свойства сырья.

Структура твердых тел

В фармацевтической технологии измельчают твердые лекарственные и вспомогательные вещества минерального и органического происхождения.

Все твердые вещества можно разделить в зависимости от структуры на три группы:

- ▶ кристаллические;
- ▶ аморфные;
- ▶ с клеточным строением.

Кристаллические вещества характеризуются анизотропией свойств, то есть физические (тепло-, электро-, светопроводность) и механические свойства у них различны в разных направлениях. Именно поэтому независимо от направления прилагаемой разрушающей силы кристаллические тела разрушаются по наименее прочным местам (плоскостям спаянности, дефектам кристаллических решеток). Прочность кристаллических тел не зависит от температуры и определяется типом связи в кристаллической решетке.

Аморфные вещества (смолы, камеди, воски, парафин, прополис, ряд синтетических субстанций) не имеют определенной структуры. Для аморфных тел характерна изотропия свойств, их физические свойства одинаковы по всем направлениям. При воздействии разрушающей силы они разрушаются по всем возможным направлениям, образуя изломы неправильной формы. Силы сцепления между частицами в аморфных телах невелики, их прочность зависит от температуры.

В фармацевтической практике часто приходится измельчать *материалы с клеточной структурой* (ЛРС, сырье животного и биотехнологического происхождения). Прочность высушенного растительного сырья зависит от гистологического строения (кора, корни, стебли, пластинка листа, цветки, плоды, семена). На прочность такого сырья оказывает влияние влажность измельченного материала: влажный материал обладает свойством упругости, мнется, деформируется и измельчается трудно; пересушенный материал становится хрупким и при измельчении образует много пыли. В связи с этим необходимо измельчать растительный материал с оптимальной влажностью и учитывать, что распределение биологически активных веществ (далее — БАВ) в различных тканях и органах растений не одинаково, то есть измельчать такой материал нужно полностью, без остатка.

Размеры частиц кристаллических лекарственных веществ имеют большое влияние на биодоступность и проявление побочных эффектов. При измельчении увеличивается суммарная поверхность, что ускоряет процессы растворимости. Образующаяся новая поверхность вследствие приобретения большей поверхностной энергии, активно участвует в реакциях адсорбции как между частицами измельчаемого материала, так и с иными веществами. При этом система становится термодинамически неустойчивой, повышается сорбция кислорода и влаги, возрастает когезия, а в процессе хранения — слеживаемость. В результате трения измельчаемого материала с рабочими деталями и корпусом измельчающих машин образуются электрические заряды, приводящие или к пылеобразованию, или к прилипанию материала к поверхности оборудования.

Большая площадь поверхности измельченного материала приводит к ускорению всасывания. В результате с одной стороны повышается биодоступность, становится возможным снижение терапевтической дозы лекарственного вещества и побочного ulcerогенного действия, а с другой — проявляются побочные эффекты, связанные с наличием пиковых концентраций лекарственного вещества в крови. Иногда микронизирование может привести и к снижению терапевтической активности, например, в результате снижения стабильности лекарственного вещества в присутствии пищеварительных соков. Дисперсность должна быть приемлемой и с позиций технологии: она влияет на качество смешивания и сыпучесть, которая, как правило, ухудшается для микрочастиц.

В связи с этим важное значение имеет нормирование дисперсности лекарственного вещества. С биофармацевтических позиций это прежде всего актуально для веществ мало, медленно и плохо растворимых.

Классы измельчения порошков

Размер частиц измельченного продукта характеризуется его гранулометрическим составом, в зависимости от которого Государственная фармакопея классифицирует порошки по измельченности (см. табл. 2.1).

В зарубежных фармакопеях выделяют также ультратонкий порошок, не менее 95% которого должны составлять частицы менее 10 мкм.

Измельчение, особенно «мелкое», требует большого расхода энергии, поэтому при проведении процесса основываются на принципе «не дробить ничего лишнего». Для этого перед процессом с помощью сит отделяют мелкий материал, размеры которого соответствуют размерам частиц конечного продукта — так избегают перегруза оборудования и «переизмельчения» материала. Как правило, при проведении «крупного» и «среднего» измельчения материал измельчают однократно.

При «тонком» измельчении мельница работает с ситовым классификатором, который отделяет измельченный материал, а крупный материал возвращает в мельницу для повторного измельчения. Это позволяет снизить энергетические затраты на бесполезную работу по дроблению уже измельченной фракции и избежать «переизмельчения», приводящего к когезии частиц.

Сверхтонкое измельчение проводят поэтапно, с использованием различных типов оборудования, потому что за один заход измельчить материал от крупных частиц до очень мелких невозможно. Для этой цели на производстве komponуют в одну установку сразу несколько измельчающих машин. В ходе одной операции измельчения получают продукт с частицами разного размера. Полученный продукт классифицируют (отсеивают) и крупные частицы повторно направляют на измельчение. В процессе измельчения образуется много пыли, поэтому измельчающие машины обычно закрыты. Выходящий оттуда воздух направляют на очистку в циклонах и фильтрах.

Теоретические основы измельчения

Измельчения тел достигают, применяя деформирующие усилия.

Можно выделить три условных стадии измельчения:

- ▶ упругой деформации;
- ▶ пластической деформации;
- ▶ разрушения тела.

Стадия упругой деформации. Деформируемое тело под влиянием приложенной силы подвергается деформации сжатия. При этом проис-

ходит смещение частиц вещества относительно друг друга (сближение частиц по вертикали и увеличение расстояния между ними по горизонтали). Вследствие нарушения внутренней структуры тела возникает сила упругости, противодействующая деформации. Каждому телу присущ определенный предел напряжения, называемый пределом упругости, при достижении которого тело теряет свои упругие свойства. Когда *предел упругости* пройден, тело изменяется необратимо, наступает пластическая деформация.

Стадия пластической деформации выражается в изменении формы тела. При напряжении, превышающем предел упругости, появляются остаточные деформации. После прекращения действия силы тело сохраняет вновь приобретенную форму. Затраченная работа на этой стадии не вызывает разрушения тела и превращается в тепло.

Стадия разрушения тела наступает, когда превзойден предел прочности. При этом напряжение в материале превышает внутренние силы сцепления частиц и тело распадается на мелкие части.

В реальных условиях отдельно выделить стадии нельзя.

Измельчаемые тела имеют различные характеристики хрупкости и пластичности, различаются прочностью на разрыв и сопротивлением скольжению.

У хрупких тел *предел прочности* не превышает предела упругости, разрушение наступает вслед за упругой деформацией, стадия пластичной деформации отсутствует. Сопротивление на разрыв в хрупких телах можно уменьшить за счет эффекта расклинивающего действия жидкостей (правило Дерягина).

В пластичных телах легче сдвинуть частицы и труднее их разорвать, упругая деформация небольшая. Вязкие пластичные тела измельчать трудно, поэтому их приводят по свойствам к хрупким — охлаждают. Так, например, измельчают камеди, воск, высушенные соки, каучук, перед измельчением сырье животного происхождения замораживают.

В зависимости от характера прилагаемой силы различают объемное и поверхностное измельчение.

При **объемном измельчении** приложенные силы перпендикулярны к поверхности измельчаемого тела, при этом оно испытывает деформации сжатия, растяжения, изгиба, кручения и др.

При **поверхностном дроблении** на тело действуют две силы: одна — перпендикулярно к поверхности тела; другая — параллельно поверхности тела. В стадии разрушения с поверхности тела срываются, слущиваются тонкие пластинки, и измельченный продукт, в отличие от объемного дробления, имеет вид тонкого порошка.

Основные способы измельчения показаны на рис. 2.1.

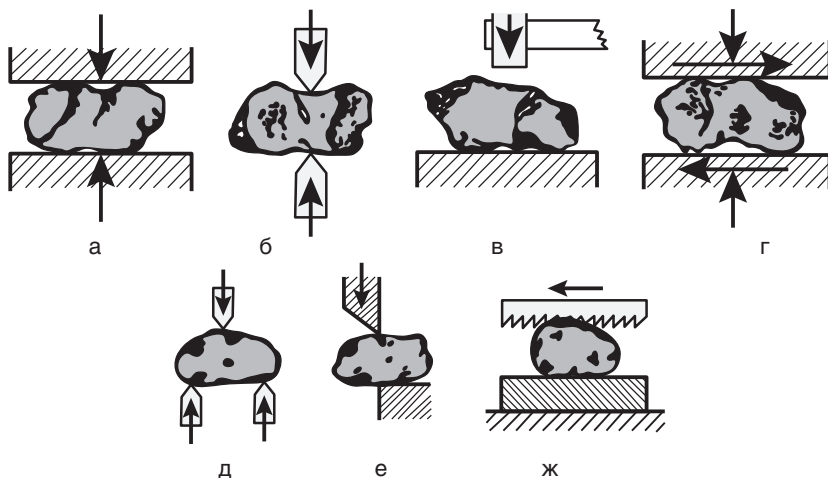


Рис. 2.1. Способы измельчения: а — раздавливание; б — раскалывание; в — удар; г — истирание; д — разламывание; е — изрезывание; ж — распиливание

Процессы измельчения связаны со значительной затратой энергии, расход которой оценивают исходя из существующих теорий.

Теория поверхностного измельчения предложена в 1867 г. *П. Риттингером*. Согласно этой теории, необходимая для измельчения работа пропорциональна вновь образуемой поверхности измельчаемого материала:

$$A_n = \sigma \Delta F,$$

где A — работа образования новой поверхности при измельчении (Дж); σ — коэффициент пропорциональности, равный работе, затраченной на образование единицы новой поверхности твердого тела, образуемой при измельчении; он зависит от свойств измельчаемого материала и определяется опытным путем (Дж); ΔF — величина вновь образованной поверхности (м^2).

Гипотеза *П. Риттингера* применима для приближенного определения полной работы при мелком и тонком измельчении, затрачиваемой на образование новой поверхности.

Теория объемного измельчения, предложенная в 1874 г. *В.Л. Кирпичевым* и позднее, в 1885 г., *Ф. Киком*, исходит из того, что при измельчении работа расходуется на деформацию материала, предшествующую разрушению, то есть пропорциональна изменению (уменьшению) объема его кусков перед измельчением:

$$A_D = \kappa \Delta V,$$

где A_D — работа упругого деформирования разрушаемого куска (Дж); κ — коэффициент пропорциональности, равный работе упругой и пластичной деформации единицы объема твердого тела (Дж); ΔV — изменение объема (деформированный объем) разрушаемого куска (м^3).

При этом полную работу измельчения можно определить приближенно лишь для среднего и крупного измельчения, поскольку формула учитывает только работу деформирования объема.

В реальных условиях обычно сочетаются объемное и поверхностное измельчение. Это нашло отражение в теории измельчения, предложенной *П.А. Ребиндером*, согласно которой расходуемая на измельчение материала энергия определяется суммой работ, затрачиваемых на деформацию измельчаемых тел и на образование новых поверхностей.

$$A = \sigma \Delta F + \kappa \Delta V,$$

где A — работа измельчения (Дж); σ — коэффициент пропорциональности, равный работе, затраченной на образование единицы новой поверхности твердого тела, образующейся при измельчении; зависит от свойств измельчаемого материала и определяется опытным путем (Дж); ΔF — величина вновь образованной поверхности (м^2); κ — коэффициент пропорциональности, равный работе упругой и пластичной деформации единицы объема твердого тела (Дж); ΔV — изменение объема (деформированный объем) разрушаемого куска (м^3).

При длительном помолу наступает предел измельчения и укрупнения продукта вследствие агрегации высокодисперсных частиц. Кроме того, с увеличением числа мелких частиц значительно увеличивается бесполезная работа на преодоление сил трения, поэтому измельчающие машины часто сочетают с ситами для непрерывного вывода из сферы измельчения частиц нужного размера.

Мерой процесса измельчения считают **степень измельчения** (n). Ее рассчитывают как частное от деления среднего размера частиц измельчаемого порошка (D) и среднего размера частиц измельченного порошка (d); это безразмерная величина:

$$n = D/d.$$

В зависимости от величины степени измельчения различают классы измельчения (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Классы измельчения в зависимости от измельченности частиц до и после измельчения

Класс измельчения	Размеры частиц материала	
	До измельчения (<i>D</i>), мм	После измельчения (<i>d</i>), мм
Крупное (дробление)	1500–150	250–40
Среднее (дробление)	250–40	40–6
Мелкое (дробление)	25–3	6–1
Тонкое (размол)	10–1	1–0,075
Сверхтонкое (размол)	12–0,1	0,075–0,0001

Оборудование для измельчения

В настоящее время существует большое количество измельчающих машин, различающихся по различным характеристикам. Наиболее существенными считают классификации машин по признакам, указанным в табл. 2.3.

Таблица 2.3. Основные классификации измельчающих машин

По способу измельчения	По степени измельчения	По характеру рабочего инструмента
<ul style="list-style-type: none"> • Изрезающие. • Истирающие. • Раздавливающие. • Ударного действия. • Ударно-центробежные 	<p>Дробилки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • крупного дробления; • среднего дробления; • мелкого дробления. <p>Мельницы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тонкого помола; • сверхтонкого измельчения 	<ul style="list-style-type: none"> • Дисковые. • Шаровые. • Роторные

Если степень измельчения определяется необходимыми размерами частиц готового продукта, то способы измельчения определяются структурой измельчаемого материала. В табл. 2.4, 2.5 приведены классификации измельчающих машин в зависимости от этих характеристик.

Таблица 2.4. Классификация измельчающих машин в зависимости от способа измельчения

Способ измельчения	Типы машин
Изрезывание	Траво- и корнерезки
Раздавливание	Валковые дробилки
Истирание и раздавливание	Дисковые мельницы, валки, вибрационные мельницы
Удар	Молотковые мельницы, шаровые, дезинтеграторы, дисмембраторы, струйные мельницы
Удар, истирание	Шаровые, вибрационные мельницы

Таблица 2.5. Классы измельчения в различных типах машин

Класс измельчения	Типы машин
Среднее дробление	Конусные и валковые дробилки, траво- и корнерезки
Мелкое дробление	Валковые, молотковые, ударно-центробежные мельницы
Тонкое измельчение	Ударно-центробежные, шаровые мельницы
Сверхтонкое измельчение	Вибрационные, струйные, коллоидные мельницы, криогенные

Критерии выбора измельчающего оборудования

При выборе измельчающего оборудования учитывают в первую очередь физико-химические свойства измельчаемого материала (хрупкость, твердость, волокнистость для сырья с клеточной структурой, влажность, требуемые размеры частиц). В зависимости от характеристик материала рекомендовано использовать тот или иной способ разрушения, а следовательно, и соответствующее оборудование. Связь структурно-механических свойств материалов и рекомендуемых методов измельчения представлены в табл. 2.6.

Таблица 2.6. Рекомендуемый метод измельчения в зависимости от физико-химических свойств материалов

Вид материала	Способ измельчения
Твердый и хрупкий	Раздавливание, удар
Твердый и вязкий	Раздавливание, истирание
Хрупкий, средней твердости	Удар, раскалывание и истирание
Вязкий, средней твердости	Истирание или удар
Волокнистый с клеточной структурой	Изрезывание, истирание

Устройство и принцип работы измельчающих машин

Изрезывающие машины с рабочими частями в виде ножей различной формы применяют для измельчения лекарственного сырья до размера частиц 2–8 мм. Нож или система ножей совершает возвратно-поступательное или вращательное движение.

На рис. 2.2 изображена *корнерезка с гильотинными ножами*. Ее применяют для измельчения плотных частей растений (корни, корневища, коры). Растительное сырье подают с помощью транспортера (2),

представляющего собой брезентовую ленту или металлическую сетку, натянутую на два валика, из которых один совершает вращательное движение, обеспечивающее перемещение ленты. Транспортер помещается в глубоком лотке (1) для создания направления движения материала. Прессующие и направляющие валики с рифленой поверхностью (3), которых бывает две или три пары, вращающиеся навстречу друг другу, создают компактный слой материала и продвигают его на определенную длину. Электродвигатель приводит во вращение маховик (5) кривошипного вала (4). Кривошип приводит в движение гильотинный нож (6), совершающий возвратно-поступательное движение; растительное сырье подается между нижним неподвижным (7) и верхним (6) падающим ножом, разрезается на куски определенной регулируемой величины.

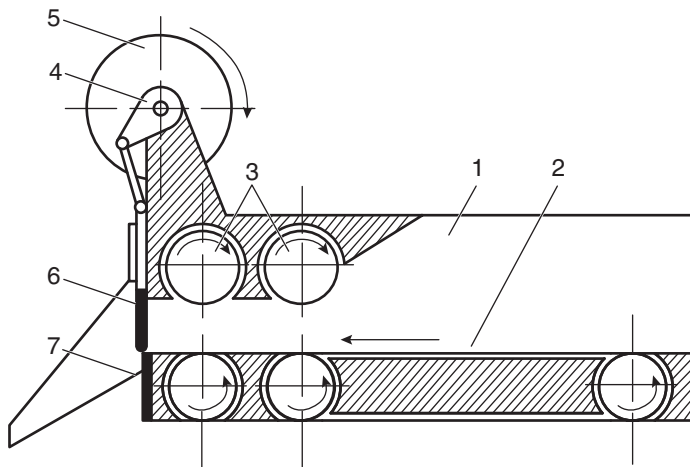


Рис. 2.2. Корнерезка с гильотинными ножами. Объяснение в тексте

Истирающие и раздавливающие машины

Валковую дробилку (рис. 2.3) относят к машинам раздавливающего и истирающего действия. Применяют для измельчения кристаллического материала, хрупких частей растительного сырья (например, плодов боярышника).

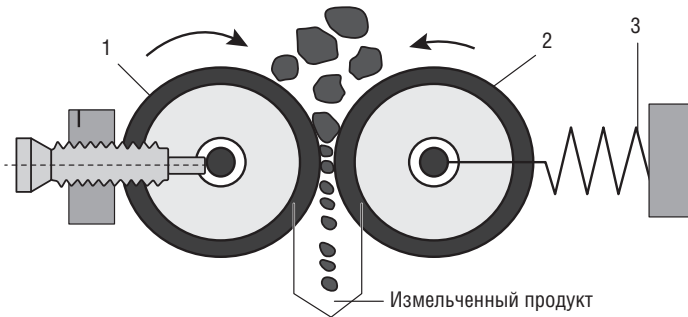


Рис. 2.3. Валковая дробилка. Объяснение в тексте

Валковая дробилка состоит из двух параллельных цилиндрических валков, которые вращаются навстречу друг другу и измельчают материал. Валки размещены на подшипниках в корпусе, причем валок (1) вращается в неподвижно установленных, а валок (2) — в скользящих подшипниках, которые удерживаются в заданном положении (в зависимости от требуемой ширины зазора) с помощью пружины (3). При попадании в дробилку куса материала чрезмерной твердости ее пружины сжимаются, подвижный валок отходит от неподвижного, и кусок выпадает из дробилки. При этом устраняется возможность ее поломки.

В промышленности используют валковые дробилки, отличающиеся по числу, форме и скорости вращения валков, окружная скорость которых составляет 2–4,5 м/с. Наибольший размер кусков измельчаемого в валковой дробилке материала зависит от диаметра валков и зазора между ними. Для того чтобы куски измельчаемого материала вследствие трения втягивались между гладкими валками, их диаметр должен быть приблизительно в 20 раз больше диаметра максимального куса измельчаемого материала, поэтому гладкие валки применяют только для среднего и мелкого измельчения.

Для хрупких материалов применяют зубчатые валковые дробилки, которые измельчают их раскалыванием и частично раздавливанием и могут захватывать куски размером $1/4$ – $1/2$ диаметра валков.

Валковые дробилки компактны и надежны в работе. Вследствие однократного сжатия материал не переизмельчается. Они наиболее эффективны для материалов умеренной твердости.

Ударные и ударно-центробежные мельницы

Молотковая мельница (рис. 2.4) используется для среднего и мелко-го дробления. В ней материал измельчается за счет прямых и обратных ударов между пальцами, насадками, кулаками, молотками под действием центробежных усилий. По конструкции такие мельницы относят к дисковым, по характеру рабочего инструмента — к молотковым, они предназначены для хрупких высушенных материалов.

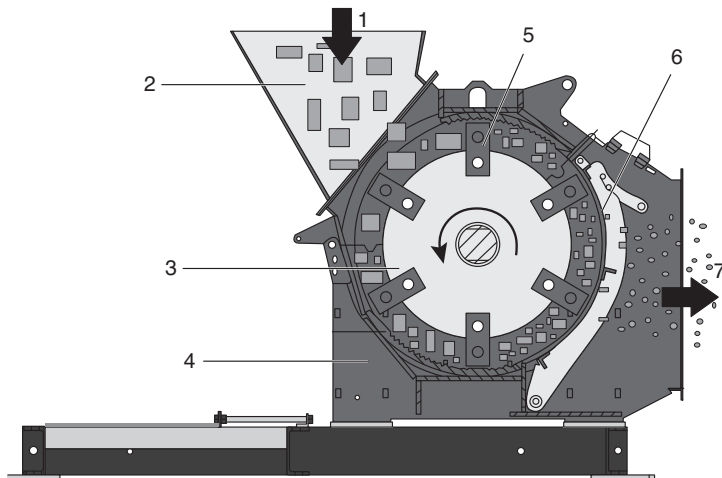


Рис. 2.4. Молотковая мельница: 1 — измельчаемый материал корпус; 2 — загрузочный бункер; 3 — ротор; 4 — корпус; 5 — молоток; 6 — колосниковая решетка; 7 — измельченный материал

Ротор (3) с шарнирно закрепленными молотками (5) вращается со скоростью 500–2500 об./мин. Корпус мельницы изнутри покрыт броневыми плитами. Если ротор не вращается, молотки висят вниз. При вращении они ориентируются по радиусу, и материал измельчается вследствие ударов о молотки и корпус мельницы. В нижней части расположена колосниковая решетка (6), через которую измельченный материал выводится из рабочей зоны. Расстояние между молотками и решеткой обеспечивает дополнительное измельчение путем раздавливания и истирания.

Дезинтегратор (рис. 2.5, 2.6) предназначен для среднего и мелкого помола. Дезинтегратор имеет рабочие части в виде двух входящих друг в друга, вращающихся со скоростью до 1200 об./мин в противоположном

направлении дисков (1) и (2) с пальцами (3). Каждый ряд пальцев одного диска входит между двумя рядами пальцев другого. Число пальцев в окружностях увеличивается к периферии. Каждый диск (ротор) закреплен на отдельных валах (5) и (6), которые приводятся во вращение от индивидуальных электродвигателей. Материал подается в машину сбоку через воронку (4) вдоль оси дисков, отбрасывается к периферии центробежной силой, возникающей при вращении роторов, подхватывается пальцами (3) и, подвергаясь многочисленным ударам, измельчается и удаляется через разгрузочную воронку (7) в нижней части корпуса.

Дисмембратор также имеет рабочие части в виде двух дисков с пальцами. Один из дисков (ротор) вращается, второй (статор) — неподвижен (рис. 2.6).

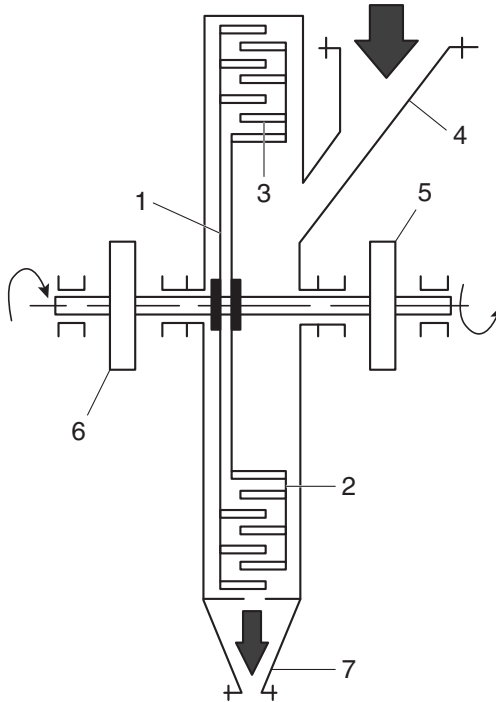


Рис. 2.5. Дезинтегратор. Объяснение в тексте

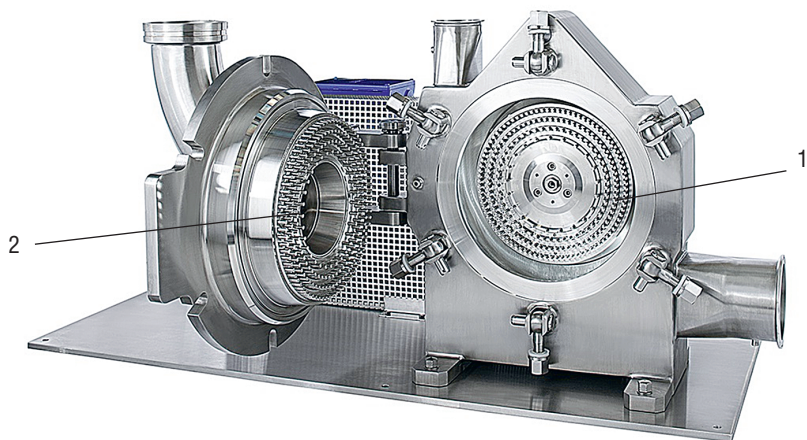


Рис. 2.6. Внешний вид мельницы дисмембратора: 1 — ротор; 2 — статор

Мельницы для сверхтонкого помола

Вибрационная мельница инерционного типа (рис. 2.7) предназначена для сухого помола и может быть использована для измельчения в присутствии влаги (пасты, суспензии). При работе достигается высокая дисперсность и большая однородность размеров частиц измельченного продукта.

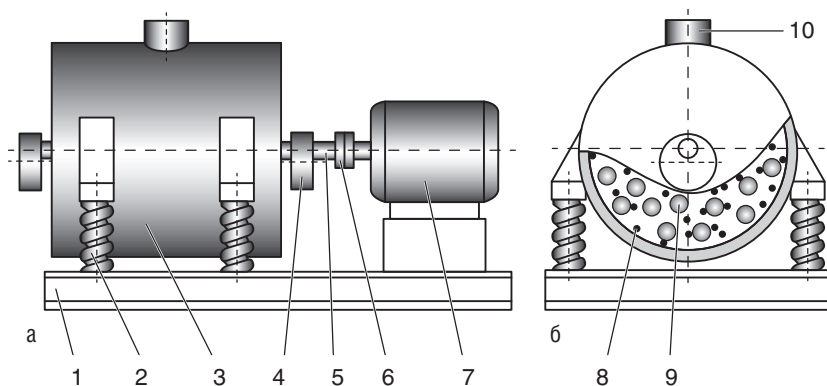


Рис. 2.7. Вибрационная мельница инерционного типа: а — вид сбоку: 1 — станина, 2 — пружины, 3 — корпус (помольная камера), 4 — дебаланс, 5 — вал, 6 — упругая муфта, 7 — электродвигатель; б — вид в разрезе: 8 — измельчаемое вещество, 9 — мелющие тела (шары), 10 — загрузочное отверстие

Электродвигатель (7) приводит в движение вал (5) с дебалансами (4). В результате создаются колебания с частотой 1500–3000 колебаний в минуту и амплитудой 3–4 мм. Регулировка параметров вибрации (амплитуды, формы колебаний) осуществляется с помощью дебалансов. Камера мельницы заполнена на 80–85% мелющими телами. В зависимости от измельчаемого материала мелющие тела (9) могут быть изготовлены из металла или керамики и иметь различную форму (шары, цилиндры, конусы и т.д.). В процессе работы рабочая камера совершает сложные пространственные колебания, которые передаются загруженным в него мелющим телам и измельчаемому материалу. Мелющие тела перемещаются относительно друг друга, соударяются, в результате загруженный материал дробится и истирается.

Достигается высокая дисперсность (до нескольких микрометров) и однородность размера частиц измельченного материала.

Струйная мельница с плоской помольной камерой (рис. 2.8). Измельчение частиц материала в струйных мельницах происходит при их движении в высокоскоростном газовом потоке внутри рабочей камеры за счет удара и истирания частиц при их соударениях друг с другом и со стенками камеры. Такое оборудование используют для измельчения материала до частиц размером в несколько микрометров. Предварительно материал измельчают до размера частиц 0,1–0,5 мм на каком-либо другом оборудовании.

Газовый поток (воздух, инертный газ, перегретый пар) подают в мельницу со скоростью, достигающей нескольких сотен метров в секунду. Газовый поток из распределительного коллектора (2) через сопла (3) отдельными струями поступает в помольно-разделительную камеру (4). Оси сопел расположены под углом относительно соответствующих радиусов камеры, вследствие чего струи газа внутри камеры пересекаются. Материал на измельчение подают через штуцер (1), он увлекается струями газа и измельчается под действием многократных соударений и частично истиранием частиц в точках пересечения струй. Так как струи энергоносителя входят в зону измельчения под некоторым углом, вся масса пылегазовой смеси приобретает вращательное движение в направлении струй. В результате такого движения частицы оказываются в поле центробежных сил и разделяются на фракции. При этом более крупные концентрируются в периферийной части зоны измельчения, а мелкие отесняются к центру. Измельчившись до определенных размеров (1–6 мкм), частицы вместе с нисходящим газовым потоком, непрерывно вращаясь, вытекают из зоны измельчения в корпус циклона-осадителя (4), осаждаются на его внутренней поверхности и удаляются в приемник (5). Наиболее мелкие частицы, содержание которых 5–10%, увлекаются восходящим потоком обработанного воздуха, уносятся через штуцер (6) и улавливаются в дополнительных циклонах или матерчатых

фильтрах. Производительность струйных мельниц с горизонтальной камерой составляет от 0,25 (для лабораторных мельниц) до 3000 кг/ч.

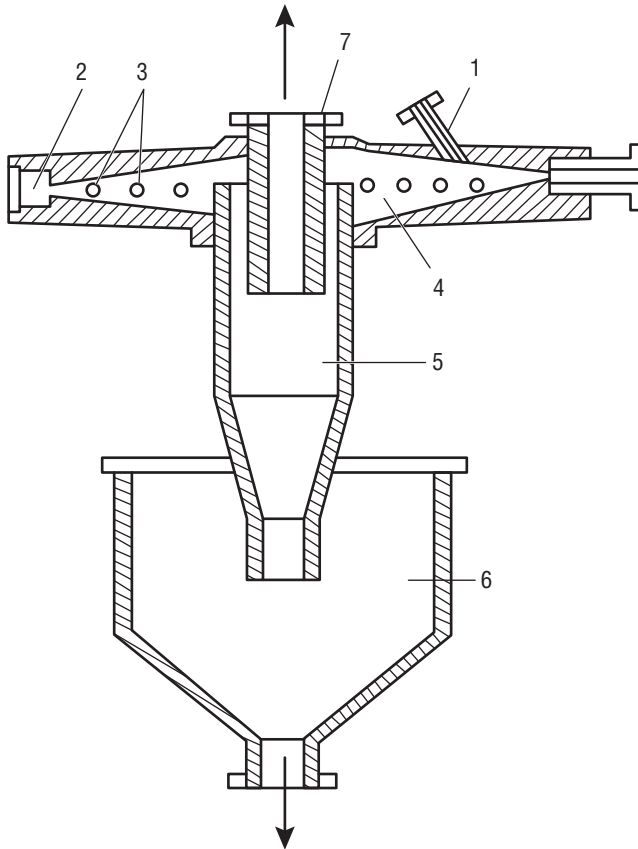


Рис. 2.8. Струйная мельница. Объяснение в тексте

2.1.2. Разделение измельченных материалов по дисперсности

При измельчении твердых материалов далеко не всегда удается за один производственный цикл получить материал с частицами заданных

размеров, для дальнейшей переработки из него приходится выделять определенную фракцию.

Размеры исходных частиц лекарственных и вспомогательных веществ, а также размеры полупродуктов (например, гранулята) в таких лекарственных формах, как порошки, сборы, таблетки, влияют на стабильность, эффективность, безопасность, стандартность и технологию лекарственной формы.

Очевидно, что разделение исходных продуктов на фракции с целью использования фракции с определенным диапазоном размеров — очень важная часть управления производственным процессом и качеством выпускаемой продукции.

Для фракционирования продуктов на фармацевтическом производстве используют классификации:

- ▶ механическую (ситовую);
- ▶ гидравлическую;
- ▶ пневматическую.

В *механических классификаторах* движение материала осуществляется вдоль разделяющей поверхности. В *пневмокласификаторах* несущей средой служит газ, в *гидравлических классификаторах* — жидкость. В отдельных типах классификаторов гидравлическое или пневматическое перемещение материала сочетается с механическим. Выбор классификатора обусловлен в первую очередь размерами разделения, а также производительностью с учетом приемлемых затрат мощности и габаритах.

Следует различать промышленные способы разделения материалов на фракции и аналитические методы определения гранулометрического состава. В настоящее время разработано и используется большое количество приборов для анализа размеров частиц и гранулометрического состава порошкообразных материалов. В основе действия этих приборов несколько принципиально различающихся методов: ситовой, микроскопический, кондуктометрический, фотометрический, лазерный, седиментационный, основанный на определении удельной поверхности.

Механическая (ситовая) классификация

Массы сыпучих частиц на фракции наиболее часто разделяют с помощью сит (рис. 2.9).

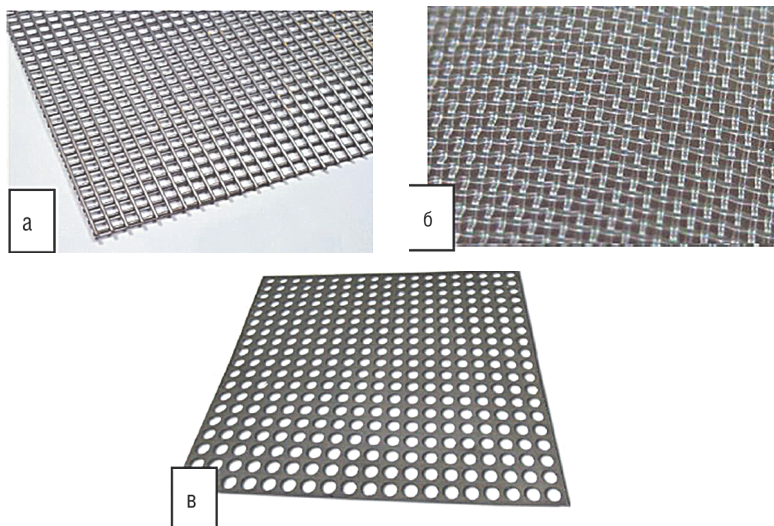


Рис. 2.9. Виды сеток сит: а — плетеная металлическая сетка; б — плетеная капроновая сетка; в — штампованная (пробивная) пластина

Плетеные сита получают переплетением тонких нитей или проволок. Используют натуральный шелк, синтетические материалы (капрон), специальные сорта нержавеющей стали, латунь, фосфористую бронзу. Плетеные сита малопрочны, их сетки легко вытягиваются, нити сдвигаются, в результате чего нарушается первоначальная правильность размеров отверстий. Для повышения прочности проволочные сетки подвергают прессованию под большим давлением, в результате чего в местах перекрещивания проволока сминается и закрепляется. В некоторых случаях тонкую проволоку и шелковые нити подкрепляют более прочной и с более крупными отверстиями металлической сеткой.

Нумерация типовых сит в зависимости от размеров отверстий приведена в ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ».

Штампованные сита — это сита в виде металлических листов (см. рис. 2.9, в) толщиной 2–12 мм с проштампованными (пробивными) отверстиями круглой, овальной или квадратной формы размером 5–50 мм. Они отличаются прочностью и широко применяются в промышленности, однако имеют довольно крупные отверстия — не менее 0,3 мм.

Для ситового разделения мелких порошков применяют плетеные сита, позволяющие отделять наименьшие частицы; для растительного

сырья — штампованные сита; для отделения измельченного продукта в мельницах используют наиболее прочные колосниковые сита.

Факторы, влияющие на эффективность просеивания

При просеивании частицы материала перемещаются по поверхности сетки, ожидая момента, когда те из них, которые по размеру могут пройти через ячейки сетки, упадут сквозь них под действием силы тяжести. То есть само просеивающее устройство не оказывает никакого воздействия на материал, который пассивно перемещается по поверхности сита. Именно поэтому с увеличением длины пути материала на сите качество фракционирования должно повышаться. Однако в процессе просеивания *ячейки сит забиваются материалом*. Кроме того, в результате трения возможна *электризация сита и порошка*, что может создавать препятствия для проведения процесса. В этом случае проводят просеивание в присутствии антистатика. Для очистки сетки разработано большое количество устройств — щетки, воздушные и ультразвуковые системы.

Эффективность процесса просеивания зависит также от *характера движения порошка на сите*, поскольку кристаллы не изометрической формы способны «забивать» ячейки сит. В этом случае используют вращательно-вибрационное сито, движение которого за счет вала с дебалансами обеспечивает движение материала не только в горизонтальной, но и в вертикальной плоскости, как бы встряхивая его.

На скорость и качество просеивания влияет не только характер движения сита, но также *свойства просеиваемого материала*: влажность, толщина слоя, способность к агрегации. Важен правильный подбор ситового полотна: размеры ячеек должны соответствовать размерам частиц материала.

Ситовую классификацию можно проводить одновременно через несколько сит с ячейками различной величины. Причем расположение сит может обеспечивать просеивание от мелкого к крупному и от крупного к мелкому. В первом случае качество рассеивания может быть ниже из-за возможной адгезии мелких частиц на крупных.

Оборудование для ситовой классификации

Промышленные ситовые классификаторы (грохоты) отличаются по конструкции и характеру движения сита. При небольших объемах производства используют *качающиеся грохоты*. Наиболее производительными считают *вибрационные*. Вибрации создаются за счет эксцентри-

ков, или дебалансов, либо системой высокочастотных электромагнитов, приклеенных к сетке. Конструкция современных виброгрохотов предусматривает наличие адаптеров, усиливающих вибрацию в 200–400 раз и преобразующих ее из гармонической одночастотной в многочастотную.

Качающиеся сита (рис. 2.10). Эти механизмы совершают принудительное качание сита, которое обеспечивается жесткой связью коленчатого вала, шатунно-кривошипного или эксцентрикового механизмов с корпусом сита. Сито устанавливают в горизонтальном или наклонном положении ($7\text{--}14^\circ$) на роликах (3),двигающихся по направляющим (4); иногда их крепят иным способом. Число качаний в минуту составляет 50–400, а амплитуда колебаний 5–200 мм; материал движется в горизонтальной плоскости.

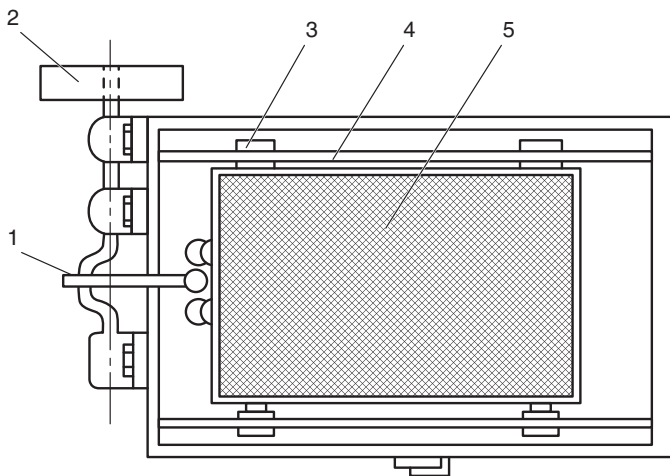


Рис. 2.10. Качающееся сито. Объяснение в тексте

Материал через бункер поступает на сито (5), просеивается и поступает в сборник, расположенный под ситом. Сито приводит в колебательные движения электродвигатель, соединенный шкивом (2) с коленчатым валом (1).

Достоинства качающихся сит — компактность, удобство обслуживания, малое крошение материала, высокая производительность.

Вибрационные сита обладают высокой производительностью и эффективностью просеивания, поэтому их широко применяют на производстве.

При помощи специального механизма (вибратора) вибрационные сита совершают частые колебания с небольшой амплитудой. Число вибраций сита находится в пределах 900–1500 в минуту (иногда до 3600) при амплитуде колебаний 0,5–12 мм. При высокой частоте колебаний сита его отверстия почти не забиваются, так как сортируемый материал непрерывно подбрасывается на сетке, совершая движения не только в горизонтальной, но и в вертикальной плоскости. Кроме того, два мотора, встроенные по обе стороны вибросита (рис. 2.11), в сочетании с пружинами позволяют проходить большому потоку материала и придают ему трехмерное движение: материал движется не только вдоль поверхности сетки, но и подбрасывается, в результате происходит эффективный отсев материала и ячейки сита не забиваются.

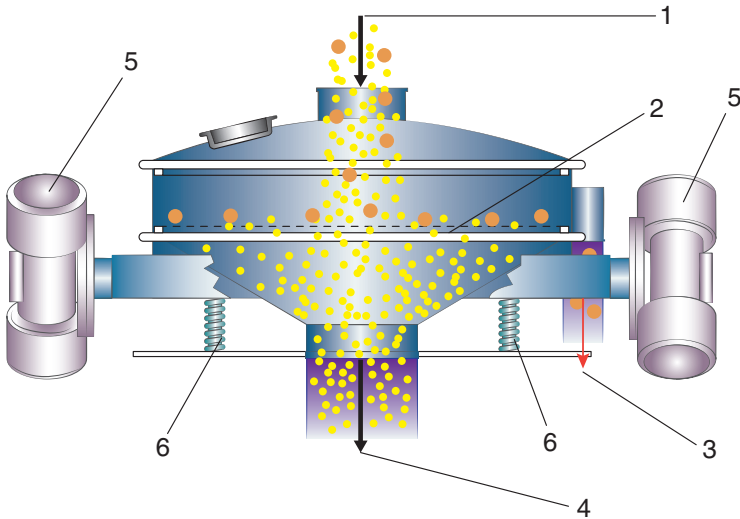


Рис. 2.11. Вибросито: 1 — загрузка материала; 2 — ситовая поверхность; 3 — патрубок для вывода отсева; 4 — патрубок для вывода просева; 5 — электродвигатели; 6 — пружины

Вибрационное электромагнитное сито (рис. 2.12) работает по следующему принципу: материал из бункера (2) подается на сито (3), которое имеет три яруса с уменьшающимся размером ячеек. Поверхность сита имеет наклон 20–40°, который можно регулировать. Электромагнитный генератор колебаний (4) обеспечивает возбуждение точек ткани сита, не приводя в движение всего корпуса (1) аппарата. Каждая фракция просеянного материала выводится отдельно (5–7). Такое сито характеризуется высокой производительностью и точностью разделения.

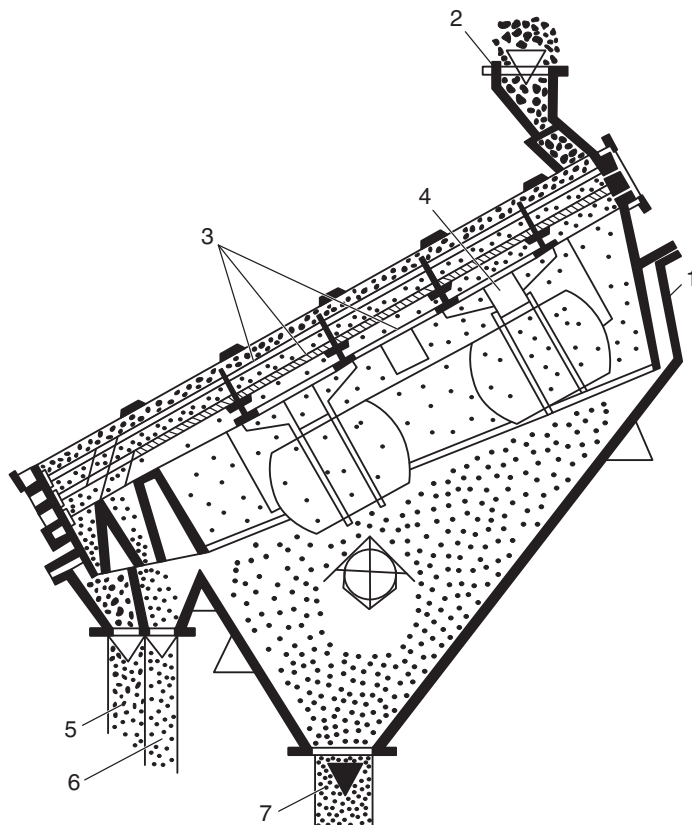


Рис. 2.12. Вибрационное электромагнитное сито. Объяснение в тексте

Центробежный ситовой классификатор (рис. 2.13) — универсальный высокопроизводительный, компактный и экономичный центробежный классификатор, который используют для фракционирования порошков или гранулированных материалов. Кроме того, аппарат может работать в режиме сепарации суспензий.

Разделяемый материал подают в аппарат самотеком или с помощью пневмотранспорта. Плетеное сито для классификации может быть выполнено из нейлона или металла. Зазор между лопастью и цилиндрическим ситом минимален, он обеспечивает очистку сита от засорения и увеличивает производительность. Материал вводится через патрубок (1) самотеком или с воздушной струей и направляется в цилиндрический отдел (2) для разделения. Вращающиеся винтовые лопасти (3)

подают материал на сито (4), разбивая комки. Крупные частицы выводятся через патрубок (5), мелкие — через патрубок (6).

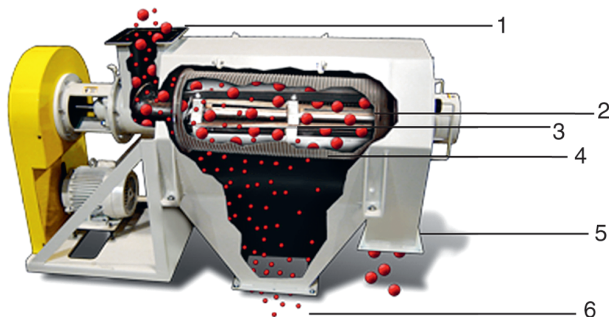


Рис. 2.13. Центробежный ситовой классификатор. Объяснение в тексте

Вращательно-вибрационный ситовой классификатор (рис. 2.14) — набор вибрационных центробежных (вращающихся) сит инерционного типа в кожухе, предотвращающем распыление. Для интенсификации процесса в аппарате предусмотрены ультразвуковые усилители потока материала. Установка предназначена для сухой или влажной классификации по размеру частиц порошков и гранул; ее можно также использовать для сепарации суспензий с получением обезвоженной твердой фракции. Многоярусное сито позволяет получить до 6 фракций с размерами от 50 мм до 37 мкм. Амплитуда вибрации — около 6 мм.

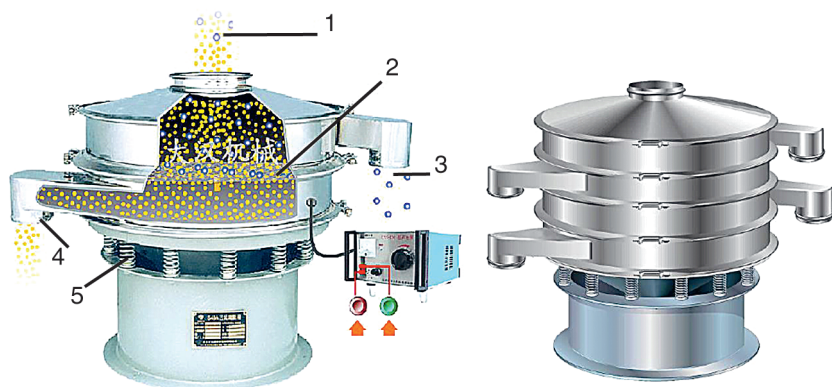


Рис. 2.14. Устройство и внешний вид вращательно-вибрационного ситового классификатора: 1 — подача материала; 2 — сито; 3 — отсев; 4 — просев; 5 — пружины

Сита выполнены из малоуглеродистой или нержавеющей стали. Аппарат снабжен устройством, отключающим электроэнергию при открытии крышки или двери доступа к двигателю и гирационному устройству.

Пневматическая классификация

Пневматическое разделение осуществляют в воздушном потоке; при этом тяжелая, более крупная, фракция осаждается или выводится, а легкая — мелкая — уносится потоком воздуха в циклон, который скомпонован вместе с сепаратором. Пневматическую классификацию используют при измельчении на мельницах для отделения мелкой фракции и возврата крупных частиц для повторного измельчения, а также в пневматических сушилках для разделения более легких высушенных частиц от недосушенных. В результате материал делится на крупную и мелкую фракции. Порог разделения регулируют за счет изменения скорости воздуха. Пневматическую классификацию используют для разделения сухих мелкозернистых сыпучих материалов с крупностью от 3 мкм до 5 мм.

Работа циклонов (рис. 2.15) основана на действии центробежных и гравитационных сил. Воздушный поток (3), попадая в корпус (1), движется вдоль его стенок по нисходящей спирали (4). При сужении в конической части циклона он изменяет свое направление и движется вверх (2). Твердые частицы, имеющие более высокую в сравнении с воздухом плотность, выбиваются из потока и оседают в бункер (5). Циклоны применяют для очистки большинства видов загрязнений воздуха, за исключением капельной фазы.

2.1.3. Смешивание

Смешивание — это механический процесс, в результате которого исходные отдельные компоненты равномерно распределяются в объеме и

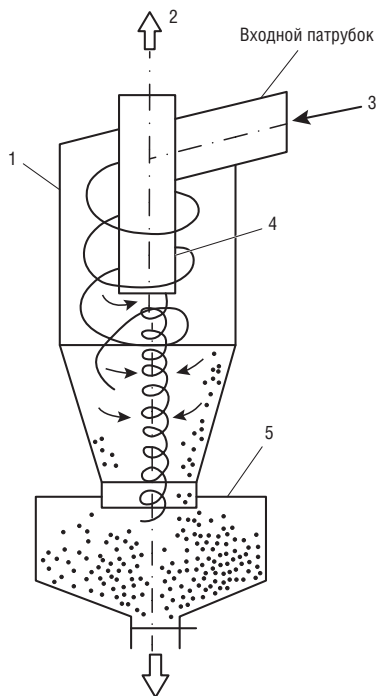


Рис. 2.15. Устройство циклона. Объяснение в тексте

образуют однородную смесь. Смешивание широко используют в фармацевтической технологии при переработке сухих сыпучих материалов. При получении лекарственной формы равномерное распределение компонентов в полученной смеси обеспечивает однородность дозирования, что крайне необходимо при производстве лекарственных средств, поэтому качество смешивания — важная характеристика производственного процесса, которая зависит от правильно подобранного оборудования, размеров частиц исходного сырья, длительности проведения процесса и др.

Для перемешивания сыпучих продуктов применяют способы:

- ▶ гравитационный — под действием сил тяжести в барабанных, лотковых и бункерных смесителях;
- ▶ механический — в шнековых и лопастных смесителях;
- ▶ пневматический — в условиях псевдооживления;
- ▶ вибрационный — под действием вибраций.

Смесители с вращающимся корпусом, псевдооживленным слоем пригодны для смешивания сыпучих твердых материалов. Смесители с вращающимися лопастями и вибрационные используют как для сыпучих, так и увлажненных (вязко-пластичных) масс.

Оборудование для смешивания сыпучих и увлажненных масс

Смесители с вращающимся корпусом предназначены для перемешивания сыпучих материалов при вращении корпуса. Внутри барабанов могут быть установлены насадки в виде перегородок, полок. Скорость вращения составляет, как правило, 6–28 об./мин. Смесители просты по устройству, но требуют значительного времени для смешивания. На рис. 2.16 показаны *V-образный* и *двухконусный смесители* периодического действия, которые предназначены для смешивания сыпучих продуктов при относительно небольшом расходе энергии и малом времени смешивания.

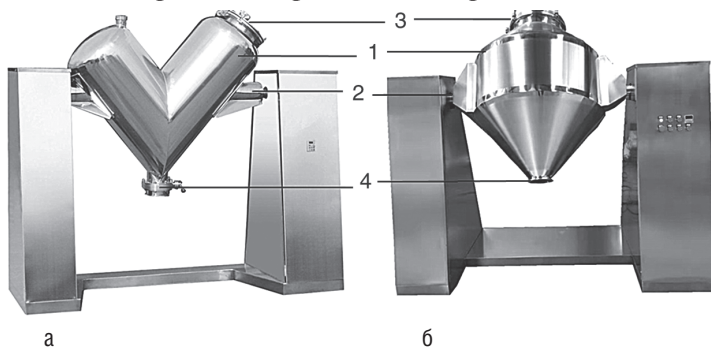


Рис. 2.16. V-образный (а) и двухконусный (б) смесители. Объяснение в тексте

Смесители представлены емкостями (1), вращающимися на горизонтальном валу (2). Исходный материал засыпают в бункер (3), где он тщательно и бережно смешивается за счет вращения корпуса и действия ребер, укрепленных внутри него. Смесь выгружают через люк (4), находящийся внизу смесителя.

Лопастные и шнековые смесители применяют для сыпучих и пастообразных масс. Смешивание продукта происходит за счет вращения лопастей различной конфигурации, закрепленных на горизонтальном валу или шнеков. На рис. 2.17 показан смеситель с сигмообразными лопастями: это емкость с двумя мощными лопастями, вращающимися с разными скоростями (17–24 и 8–10 об./мин) в противоположных направлениях. Такие смесители применяют в производстве таблеток для смешивания увлажненной порошковой массы.

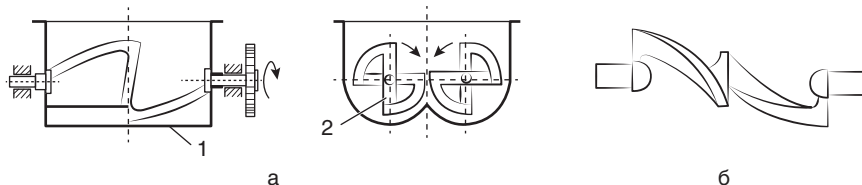


Рис. 2.17. Смеситель с сигмообразными лопастями: а — общий вид; б — конструкция сигмообразных лопастей: 1 — корпус; 2 — вал

У **пневматических смесителей** процесс смешения достигается за счет протекающего воздушного потока. Примером такого смесителя служит аппарат, действующий по принципу псевдоожиженного слоя (рис. 2.18).

Как правило, такие смесители используют в установках, предназначенных не только для смешивания, но и для других технологических операций, проводимых после смешивания. Например, в установках для гранулирования. Такие смесительные установки имеют в большинстве случаев форму вертикального цилиндра, в нижней части которого предусмотрено либо перфорированное днище, либо сопло, через которое воздух вдувается в сыпучий материал, вследствие чего тот переходит в разрыхленное, псевдоожиженное состояние.

Поток газа (см. рис. 2.18, 2) проходит через слой частиц, и при достижении определенной величины скорости газа сопротивление слоя материала становится равным его весу, слой твердых частиц приобретает текучесть и переходит в псевдоожиженное состояние. Твердые

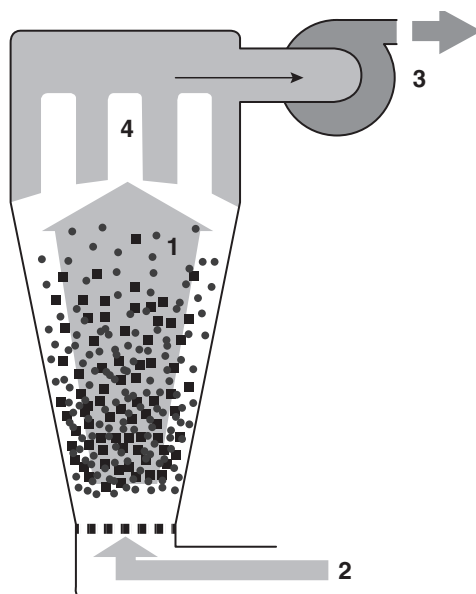


Рис. 2.18. Пневматический смеситель, действующий по принципу псевдооживленного слоя:
1 — сушильная камера; 2 — подача воздуха; 3 — вентилятор; 4 — рукавный фильтр

частицы движутся в потоке газа, напоминая кипящую жидкость (1). При дальнейшем увеличении скорости поток газа начинает уносить твердые частицы материала. Воздух выводится из аппарата с помощью вентилятора (3) через фильтр (4).

Вибрационное смешивание сыпучих, пастообразных и жидких продуктов

Вибрационное воздействие на перемешиваемые материалы и рабочие органы смесителя значительно увеличивает производительность процесса и снижает энергоемкость. Процесс перемешивания с наложением вибраций сопровождается дополнительным измельчением. В промышленных смесителях камера смешения совершает круговые в вертикальной плоскости или пространственные (объемные) колебания. Компоненты смеси совершают устойчивое циркуляционное движение вокруг оси, расположенной в центре.

Смеситель центробежного действия приведен на рис. 2.19.

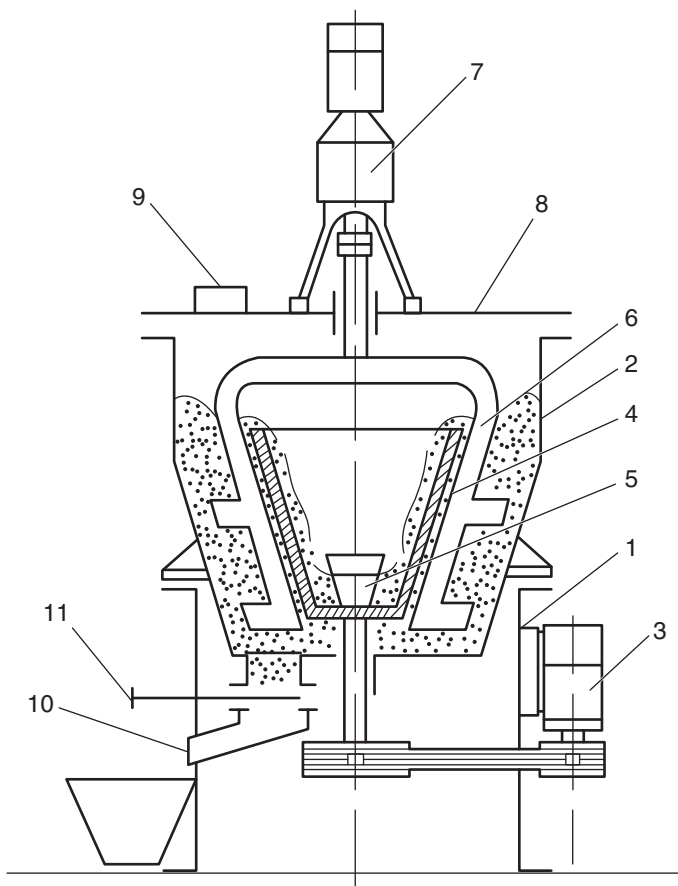


Рис. 2.19. Схема смесителя центробежного действия: 1 — корпус; 2 — емкость; 3 — двигатель; 4 — полый конус; 5 — окна; 6 — мешалка; 7 — привод; 8 — крышка; 9 — люк; 10 — лоток; 11 — шибер

Материал подается через люк (9). При вращении конуса (4) материал движется при помощи центробежной силы по внутренней поверхности конуса вверх, выбрасывается, образует взвешенный слой, тем самым смешиваясь. Лопасти рамной мешалки (6), установленной соосно конусу, дополнительно перемешивают материал и направляют его через окна (5) обратно в конус. Готовая смесь выгружается через лоток (10), снабженный шибером (11).

Достоинства смесителей центробежного действия — хорошее смешивание сыпучих материалов; малая длительность смешивания; высокая производительность.

2.2. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ИЗМЕНЕНИИ ФАЗОВОГО РАВНОВЕСИЯ, МАССО- И ТЕПЛОБМЕНЕ

2.2.1. Массообменные процессы фармацевтической технологии

Массообменные процессы основаны на переходе (диффузии) вещества из одной фазы в другую при непосредственном соприкосновении обеих фаз. Движущая сила самопроизвольных массообменных процессов — разность концентраций веществ, участвующих в массообмене. Перенос вещества прекращается при достижении равновесия между фазами, скорость массообменных процессов определяется скоростью массопередачи, которая зависит от механизмов переноса вещества в каждой фазе.

Массообменные процессы занимают важное место в фармацевтической технологии. Основными массообменными процессами в этой области — экстракция, сушка, концентрирование, адсорбция, абсорбция, ректификация, кристаллизация, ионообменные процессы и мембранное разделение.

Экстракцией называют процесс разделения, основанный на извлечении вещества из твердой или жидкой фазы экстрагентом. Пример экстракции компонентов из твердой фазы — экстрагирование БАВ из растительного или животного сырья при получении экстракционных фитопрепаратов. В этом случае массообмен имеет особенности, обусловленные клеточной структурой сырья и его состоянием (свежее сырье или высушенное). Эти аспекты рассмотрены в главе, посвященной технологии получения лекарственных препаратов из нативного сырья. Пример экстракции компонентов из жидкой фазы — жидкостная экстракция, применяемая для очистки извлечений из лекарственного растительного сырья в ходе производства максимально очищенных препаратов и препаратов индивидуальных веществ.

Сушкой называют процесс удаления влаги из твердых влажных материалов путем ее испарения. Сушку широко применяют в фармацевтической технологии на разных этапах производства: от подготовки сырья и синтеза субстанций до завершающих этапов получения лекарственных форм,