УДК 532.696:541.182.644
DOI

РОЗРОБКА ІННОВАЦІЙНОГО ТЕПЛОМАСООБМІННОГО ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Грабова Т. Л., к.т.н., пров.наук.сп., Шматок О.І., к.т.н., пров.наук.сп.,
Сильнягіна Н.Б., ст. наук. сп.

Інститут технічної теплофізики НАН України (ІТТФ НАНУ), м. Київ

Анотація. В роботі досліджено вплив комплексу гідродинамічних ефектів, які реалізуються у роторно-пульсаційних апаратах дисково-циліндричного типу, на реологічні, структурні та текстурні характеристики дисперсних систем зі структурами складного коагуляційного і конденсаційно-коагуляційного типу. Досліджувані системи мають міцну високорозвинену структуру з аномальною реологічною поведінкою, яка полягає в співіснуванні різних режимів течії в досліджуваному діапазоні швидкостей зсуву. Виявлено, що системи з коагуляційною структурою здатні до повного тиксотропного відновлення після зняття навантаження, а системи зі змішаною структурою – тільки частково. Останні є чутливими до зсувних деформацій, вплив яких різко зростає в процесі структуроутворення і призводять до втрати плинності системи, що ускладнює технологію отримання таких систем. Виявлено, що при гідродинамічній обробці, з одного боку зростає дисперсність, а з іншого – відбуваються текстурні перебудови, що призводить до зміни функціональних властивостей, в тому числі адсорбційної здатності.

Часові і просторові фактори впливу на систему залежать від конструктивних особливостей апаратів та повинні бути узгоджені з фізичними і фізико-хімічними властивостями компонентів системи. Для отримання структурованих дисперсних систем було запропоновано проточні апарати з двома роторно-статорними парами у вертикальному виконанні і з трьома парами в горизонтальному виконанні, які можуть бути задіяні як в одному циркуляційному контурі, так і працювати в автономних режимах. За результатами досліджень запропоновано технологічне обладнання для отримання структурно однорідних функціональних продуктів, зокрема ентеросорбційні пасти і аплікаційні гелі.

Ключові слова: нанодисперсні системи, структурування, роторно-пульсаційний апарат, реологічна поведінка.

DEVELOPMENT OF INNOVATIVE HEAT AND MASS EXCHANGE EQUIPMENT FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES

Grabova T. PhD, Leading Researcher, Shmatok O. PhD, Leading Researcher,
Silnyagina N., Senior Researcher

Institute of Engineering Thermophysics (IET of NASU), Kyiv

Abstract. The influence of the complex of hydrodynamic, hydroacoustic and vibrational effects realized in rotary-pulsation disk-cylindrical apparatus on the rheological, structural and texture characteristics of disperse systems with structures of complex coagulation and condensation-coagulation type is investigated in the work. The researched systems have a strong, highly developed structure with abnormal rheological behavior, which consists in the coexistence of different flow regimes in the studied range of shear rates. It was discovered that a system with a coagulation structure is capable of full thixotropic recovery after removal of the load and a system with a mixed structure only partially. The last is sensitive to shear deformations, the influence of which sharply increases in the process of structuring and leads to loss of fluidity of the system, complicating the technology for producing such systems. It was determined that during hydrodynamic processing dispersion increases on the one hand and textural changes, in particular, the redistribution of the porous space occur on the other, which leads to a change in functional properties including adsorption capacity.

The time and spatial factors of influence on the system depend on the design features of the apparatuses and must be agreed with the physical and chemical properties of the system components. Flow apparatuses with two rotor-stator pairs in a vertical version and with three pairs in a horizontal version, which can be used both in one circulation circuit and operate in autonomous modes were proposed to obtain structured disperse systems. The installation was developed and created for obtaining structurally homogeneous functional products such as enterosorption pastes and application gels as the result of the research. Technologicality of the proposed installation is the possibility to carry out a complete cycle of operations for obtaining the finished product.

Key words: nanodispersed systems, structuring, rotary-pulsation apparatus, rheological behavior.

Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими та практичними завданнями. За даними міжнародних експертів настає “золота ера інновацій в області досліджень та розробці нових лікарських засобів”. Однак, аналіз ринку фармацевтичного обладнання і техніко-технологічного оснащення виробництв фармацевтичної галузі України свідчить про те, що більш ніж 95 % є імпортом [1]. В зв'язку з цим, є незаперечна необхідність у запровадженні вітчизняних технологій та обладнання.

Фахівці Інституту технічної теплофізики НАН України (ІТТФ НАНУ) мають вагомий досвід у розробці, створенні та впровадженні інноваційного обладнання, в тому числі для потреб фармацевтичної промисловості (рис. 1). Для здійснення та інтенсифікації процесів, таких як гомогенізація, диспергування, структурування, деагрегація і деагломерація, екстрагування та інше, в технологічних схемах застосовуються роторно-пульсаційні апарати дисково-циліндричного типу (РПА), в яких реалізується комплекс гідродинамічних, гідроакустичних та механічних впливів на рідинне середовище. Апарати відрізняються виконанням, конструктивними особливостями робочих елементів та комбінацією статорно-роторних пар. Все це впливає на гідродинамічні параметри збурень потоку рідинного середовища, яке проходить через РПА [2-4].

Рис. 1 – Карта впровадженнь тепломасообмінного обладнання для фармацевтичної промисловості

Розробка нових продуктів зумовлює рішення широкого спектру теоретичних та експериментальних задач: від вивчення властивостей окремих компонентів системи і системи вцілому до розробки технології та обладнання для продукування готового продукту з заданими функціональними властивостями.

Зазвичай, технологічне обладнання проектується індивідуально під кожен виробничий процес в залежності від типу рідких або м'яких лікарських форм і властивостей їх компонентів. Широкий спектр суспензійних або суспензійно-емульсійних лікарських засобів являє собою структуровані або зв'язано-дисперсні системи: мазі, гелі, пасти та концентрати. Технологічний процес при отриманні таких систем ускладнений у зв'язку з тим, що дисперсна система в процесі обробки проходить широкий спектр станів – від істинно рідинних через структуровані рідини, гелі до твердоподібних систем. Виникнення структур і їх взаємні перетворення в дисперсних системах при зміні концентрації, температури, складу та ін. в значній мірі визначаються характером міжмолекулярних взаємодій у системі, просторовою будовою структурних одиниць, особливостями теплового руху частинок, інтенсивністю і часом зовнішнього впливу [1, 5-8].

Для визначення шляхів і особливостей управління технологічними процесами, вибору оптимальних умов гідродинамічної обробки при отриманні структурованих систем із заданими функціональними

властивостями в ІТТФ НАНУ розроблено пілотну установку (рис. 2). Складовою одиницею установки є реактор 1 з кришкою, оснащений оригінальним перемішуючим пристроєм 2 зі шкребками і регульованою швидкістю обертання, сорочкою для нагрівання/охолодження і термостатування. Відмінною рисою запропонованої установки є те, що у циркуляційному контурі передбачено оригінальний дисково-циліндричний апарат (ДЦА) у вертикальному виконанні 4, який безпосередньо приєднаний до конусного реактора 3. Реактори між собою з'єднанні системою трубопроводів та запірно-регулюючою апаратурою. Циркуляція системи по контуру здійснюється насосом 6. Крім того, для інтенсифікації технологічних процесів, особливо на етапі коли у дисперсійній системі починаються глибинні процеси структуроутворення і середовище втрачає плинність, в циркуляційній схемі передбачено ДЦА у горизонтальному виконанні 5.

а) принципова схема установки; б) пілотна установка
1 – реактор з сорочкою; 2 – перемішуючий пристрій (M1); 3 – конусний реактор; 4 – вертикальний ДЦА (G2); 5 – горизонтальний ДЦА (G1); 6 – роторний насос (P2); 7 – електронагрівач (E1)

Рис. 2 – Установка для отримання структурованих високодисперсних систем

Пілотна установка пройшла апробацію в процесах отримання структурованих систем, таких як ентеросорбційні пасти та аплікаційні гелі.

Матеріали та методи експериментальних досліджень.

Складовими для ентеросорбційної пасти є гідрогель метилкремнієвої кислоти (ТОВ “Креома-Фарм”, Україна) та вода у співвідношенні 7:3.

Гідрогель метилкремнієвої кислоти (ГГМКК) являє собою вологі (вологість 96...98 %) полідисперсні гранули (до 20 мм). Просторовий каркас структури складається з наноструктурованих глобул, а пори заповнені іммобілізованою водою. На поверхні глобули розміщені органічні радикали, за рахунок чого гідрогель є гідрофобним ($\approx 75\%$), а за рахунок несконденсованих гідроксильних груп – гідрофільним ($\approx 25\%$) [9, 10].

Стояло завдання запропонувати технологію та обладнання для отримання паст з високими адсорбційними властивостями з дисперсністю понад $3,33 \cdot 10^3 \text{ м}^{-1}$.

Складовими іншого продукту є нанорозмірний діоксид кремнію SiO_2 Орисил®300 (виробник ТОВ “ЗАВОД ДК ОРІСІЛ”, Україна), карбомер Floigel® 860 (SNF FLOERGER, Франція) та суміш водо-спиртових рослинних екстрактів. Орисил®300 має розміри частинок 5...20 нм і карбомер Floigel® 860 – 5...25 мкм.

Для такої системи поставлене завдання запропонувати технологічне обладнання для отримання структурно однорідних гелів пролонгованої дії.

Про появу і характер структур, які утворюються в системах, судять на основі вивчення структурно-механічних властивостей, текстурних характеристик та мікроскопічних досліджень.

Структурно-механічні властивості та вплив зсувних напруг на процеси структурування вивчались на ротаційних віскозиметрах типу “RHEOTEST” у режимі неперервної деформації за методом Сирле. Дослідження проводили при ступеневому збільшенні швидкості зсуву D_r з наступним ступеневим зниженням. Час експозиції визначався виходячи зі специфіки систем, що досліджувались. Результати досліджень представлено у вигляді реограм напруження деформації від швидкості зсуву $\tau = f(D_r)$.

Текстурні характеристики (питома поверхня, об'єми і діаметри пор, розподіл пор за розмірами) вивчалися шляхом неспецифічної адсорбції-десорбції н-гексану на зразках (комплекс NovaWin2, Quantochrome Instrument Corp.): величина питомої поверхні визначалася методом Brunauer-Emmett-Teller (BET) і питомого обсягу пор – методом Barrett-Joyner-Halenda (BJH), які базуються на теорії капілярної конденсації.

Морфологію поверхонь систем досліджено за допомогою електронного растрового мікроскопу JSM-9490LV (Японія).

Гідродинамічну обробку здійснювали в дисково-циліндричних апаратах (ДЦА), в яких передбачена можливість варіювання кількістю, комбінацією та конструкцією статорно-роторних пар, швидкістю обертання рухомих робочих елементів (табл. 1).

Таблиця 1

Основні технічні характеристики ДЦА

Тип ДЦА	Виконання	Продуктивність (по воді)	Максимальна кількість статорно-роторних пар, од.	Частота генеруючих пульсацій, Гц	Швидкість зсуву, γ , с	Середня окружна швидкість, м/с
ДЦД-4	горизонтальне	до 100 л/хв.	4	3500	до $200 \cdot 10^3$	до 17
ЛДЦДМ-850	вертикальне	до 40 л/хв.	3	200...4000	$9,4 \cdot 10^3$ ... $47 \cdot 10^3$	4,6...23

Результати досліджень та обговорення.

Всі структури в нанодисперсних системах за класифікацією П.О. Ребіндера поділяються на два типи: коагуляційні та конденсаційно-кристалізаційні. Але різноманітність структур у реальних дисперсних системах не дозволяє чітко поділити їх на типи [8, 11]. Тому підтвердженням є дисперсні системи розглянуті в роботі.

Для першої системи “ГТМКК-вода” характерний змішаний тип структури (коагуляційно-конденсаційний). З одного боку гранули ГТМКК мають конденсаційну структуру, а у воді утворюються ще й коагуляційні контакти. Гранули ГТМКК мають досить високі показники еластичності (0,55), пластичності (1,6 с) і період релаксації становить 7700 секунд [9, 12].

На рис. 3 представлено криві течії досліджуваних систем в режимі “навантаження-розвантаження”. а)

Рис. 3 – Реограми (а-б) та схема будови (в) наноструктурованих систем

Дослідження показали, що вихідна система (рис. 3, а) більш чутлива до зсувних деформацій, ніж система, яка пройшла гідродинамічну обробку (рис. 3, б). Поступове накладення зсувних напружень, а потім їх зняття призводить до незворотних деформацій. Для системи після гідродинамічної обробки в режимі “розвантаження” відбувається різке зниження зсувних напружень (у 2 рази).

Відновлення зруйнованих зв'язків структури системи після зняття навантаження відбувається частково лише за рахунок коагуляційної взаємодії, а зруйновані конденсаційні зв'язки не відновлюються.

Характер реологічної поведінки таких структурованих систем залежить не тільки від типу структур і дисперсності, а і від способу та часу гідродинамічної обробки. Тому підтвердженням є результати досліджень текстурних характеристик вихідної системи та систем, які пройшли 1 і 10 циклів обробки (рис. 4).

Рис. 4 – Текстурні характеристики наноструктур

Розподіл сорбційного об'єму пор за радіусами після нетривалого впливу гідродинамічних ефектів на систему свідчить, що граничний сорбційний об'єм пор V_{sm} збільшився у 1,8 рази у порівнянні з вихідною системою 1 (рис. 4), при цьому розмір і діапазон пор лишився майже незмінним r_{ef} . Для зразка, який пройшов 10 циклів обробки, помітне зменшення V_{sm} в 1,5 рази у порівнянні зі зразком 2, при цьому діапазон розміру пор і розмір максимального r_{ef} збільшився у 1,5 рази.

Гідродинамічна обробка призводить до зменшення питомої міжфазної поверхні дослідних систем: для зразків 2 і 3 – у 3,5 рази.

Мікрорельєф досліджуваних систем підтверджує і деякою мірою пояснює отримані результати текстурних і реологічних досліджень (рис. 5). Так, у процесі гідродинамічної обробки відбувається подрібнення пружних гранул ГТМКК без порушення шорсткості (рис. 5, б). При збільшенні тривалості обробки росте дисперсність, але при цьому збільшується в'язкість системи через зміцнення гранул за рахунок утворення гідратних оболонок і коагуляційного структуроутворення.

Все це призводить до великих зсувних напружень в оброблюваній системі і, як результат, відбувається згладжування шорсткості поверхні, ущільнення гранул і перерозподіл порового простору з впливаючими звідси змінами структурно-сорбційних властивостей (рис. 5, в). Адсорбційна здатність тим більше, чим більше розвинена поверхня. Питома поверхня обумовлена розмірами глобул і дисперсністю гранул, а V_s і r_{ef} – щільністю упаковки глобул і гранул.

Іншій системі, яка розглянута авторами, “діоксид кремнію SiO_2 -карбомер-суміш екстрактів” притаманний коагуляційний тип структури. Але характер взаємодії між структурними одиницями системи неоднаковий через те, що SiO_2 має сферичні структурні одиниці, а карбомер у дисперсійному середовищі – анізотропний. Тому така система має особливості з точки зору структурно-механічних властивостей.

Для визначення технологічних параметрів отримання готового продукту окремо вивчено характер течії дисперсій з структурними елементами: SiO_2 та карбомеру (рис. 6, а, б). Для двох дисперсій характерні незначні гістерезисні явища та притаманні властивості тиксотропії, але якщо дисперсія SiO_2 (рис. 6, а) стає плинною відразу після накладення деформації, то інша система (рис. 6, б) стає плинною після досягнення в структурі напруження понад 18 Па.

а) вихідного ГГМК; б) системи “ГГМК-вода”, яка пройшла 1 цикл гідродинамічної обробки; в) система “ГГМК-вода”, яка пройшла 10 циклів обробки

Рис. 5 – Мікрофотографії морфології поверхонь наноструктур

а) система “ SiO_2 -вода”; б) систем “карбомер-вода”; в) система “ SiO_2 -карбомер-суміш рослинних екстрактів”

Рис. 6 – Реограми та схеми будови структурованих систем

Зовсім інший характер течії для системи, яка складається з цих двох дисперсій (рис. 6, в). Початок руйнування структури починається при напруженні понад 700 Па.

Реологічна поведінка такої системи складна, так як в різних діапазонах швидкостей деформації існують різні режими течії. В діапазоні низьких швидкостей спостерігається знакозмінні зміни напруження зсуву у вигляді S-подібних ділянок на кривій, зі збільшенням швидкості течія стабілізується і переходить до режиму зсувного загушення.

Для отримання структурованих гелів пролонгованої дії необхідно реалізувати низку технологічних процесів: гомогенізація і диспергування дисперсних фаз у дисперсійному середовищі, набухання та розгортання полімерних структур, структуроутворення в багатокомпонентній системі. Від тривалості і послідовності реалізації цих процесів істотно залежить функціональні властивості готового продукту.

Висновки.

- Знання реологічних характеристик необхідне для вирішення гідродинамічних задач, конструювання робочих елементів обладнання, визначення режимів отримання та для прогнозування стабільності системи.
- Отримані в роботі дані можуть бути використані для розробки нових технологій одержання структурованих лікарських та косметичних засобів з покращеними властивостями.
- Запропонована установка для отримання структурованих систем є ефективною з точки зору гнучкості технологічного процесу. Установка дозволяє розширити технологічні можливості і збільшити асортимент готових продуктів.
- На запропоновану установку розроблена технічна документація. Виготовлена та пройшла апробацію пілотна установка. Випробування показали високу продуктивність та якість, отриманих структурованих продуктів, таких як ентеросорбційні пасти і апікаційні гелі.

References

1. Pharmaceutical Industry Review. (2016-2019). Retrieved from: <http://promoboz.com/archive>.
2. Dolinskij, A. A. (2015). Mikro- i nanourovnevye processy v tehnologiyah DIVE: Tematicheskij sbornik statej. K.: Akademperiodika, 464.
3. Grabova, T. L., Stepanova, O. Ye. (2015). Stvorenniya ta vprovadzhenniya effektivnih tehnologij ta ustatkuvannya dlya virobnictva likarskih zasobiv. Chastina 1. Promislova teplotehnika, 37(4), 31–43.
4. Grabov, L. M., Mershiy, V. I., Zhileyev, V. T. (2002). Patent UA 20698. Reaktronnij gomogenizator.
5. Promtov, M. A., Stepanov, A. Yu., Aleshin, A. V. (2015). Metody rascheta harakteristik rotornogo impulsnogo apparata. Tambov: FGBOUVPO "TGTU", 148.
6. Kirsanov, E. A., Matveenkov, V. N. (2016). Nenyutonovskoe povedenie strukturirovannyh sistem. M.: Tehnosfera, 384.
7. Dolinsky, A. A., Avramenko A. A., Tyrinov, A. I., Grabova, T. L. (2015). Study of the Dynamics of Formation of Spatial Nanostructures. Nanoplasmonics, Nano-Optics, Nanocomposites, and Surface Studies, Springer Proceedings in Physics, 223–232.
8. Uriev, N. B. (2017). Technology of Dispersed Systems and Materials: Physicochemical Dynamics of Structure Formation and Rheology. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 192.
9. Shevchenko, Yu. N., Belyaeva, O. A. (1997). Perspektivy sozdaniya preparatov sorbcionno-detoksikacionnogo dejstviya na osnove poristyh kremnijorganicheskikh matric. Persha nauko-vo-praktichna konferenciya "Biosorbciyni metodi i preparati v profilaktichnij ta likuvalnij praktici". Kiyiv. 10-15.
10. Shevchenko, Yu. M. ta inshi. (1995). Patent UA №7472 A. Gidrogeli metilkremniyevoj kisloti "Enterogel-super", yak adsorbent seredno-molekulyarnih metabolitiv ta sposib yih oderzhannya.
11. Rebinder, P. A. (1979). Poverhnostnye yavleniya v dispersnyh sistemah. Izbrannye trudy. M.: Nauka, 368.
12. Gricenko, O. M., Bucka, V. E. ta inshi. (1997). Perspektivni kompoziciyni preparati z vikoristannyam yak formoutvoryuvacha gidrogelyu metilkremniyevoj kisloti. Persha naukovo-praktichna konferenciya "Biosorbciyni metodi i preparati v profilaktichnij ta likuvalnij praktici". Kiyiv, 21–23.

Отримано в редакцію 14.04.2019
Прийнято до друку 21.06.2019

Received 14.04.2019
Approved 21.06.2019