

УДК 657.22.001

**А.П. Строкань, к.т.н., проф.
О.П. Бурмістенков, д.т.н., проф.
В.П. Місяць, д.т.н., проф.**

Київський національний університет технологій та дизайну

ЗАСТОСУВАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ ОБРОБКИ РІДКИХ І ТВЕРДИХ МАТЕРІАЛІВ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ

Показана принципова можливість використання ультразвукових технологій для обробки рідких і твердих середовищ в фармацевтичному виробництві

Вступ. У фармацевтичній промисловості ультразвук знаходить застосування при екстракції, розчиненні, отриманні емульсій, суспензій, виготовленні мікрогранул, стерилізації, виробництві ампул, тобто там, де ультразвук безпосередньо контактує через рідку фазу з молекулою речовини. Враховуючи це, ряд авторів визначали стійкість лікарських засобів до дії частотних коливань [1].

Слід зазначити, що ультразвук – не єдине джерело утворення механо-хімічних реакцій. Звичайні стадії подрібнення, перемішування, розчинення і так далі, широко вживані у фармацевтичній промисловості, можуть привести до первинних хімічних змін. Тому, розглядаючи ультразвук як чинник дії на середовище, не можна приписувати йому усі зміни, що відбуваються з молекулою речовини.

Викладення основного матеріалу. Будь-який технологічний процес знаходить широке застосування у фармацевтичній промисловості, якщо він не порушує хімічної стійкості лікарських речовин. З цієї точки зору ультразвукові хвилі дуже специфічні. Одні препарати під їх дією втрачають свої властивості, інші залишаються нейтральними, треті, навпаки, стають терапевтично активнішими. Ультразвук, проходячи через будь-яке середовище, створює в ньому за звичайних умов знакомий тиск. В результаті молекули розчинника, лікарські речовини, різні частки і включення, що знаходяться в рідині, повинні з частотою хвилі повторити її рух. Більшість лікарських речовин – це конфігураційно складні мікрооб'єкти, що складаються з хвилеподібних ланцюжків, кілець, радикалів.

Під час проходження ультразвуку через таку молекулу її легка частина коливатиметься в резонансі з частотою хвилі, а важка частина стане відставати. В результаті виникнуть зони напруженості, значні

сили тертя, що перевершують сили хімічного зв'язку, станеться розрив цілісної молекули речовини.

Таким чином, в розчині можуть спостерігатися явища хімічної деполімеризації, утворення нових макрорадикалів, гомогенізація обривків і так далі [1]. Ультразвук прискорює процеси гідролізу, розщеплення, окислення.

Процеси розчинення. Розчинення - фізико-хімічний процес, що протікає між твердою і рідкою фазами і що характеризується переходами твердої речовини в розчин. Розчиною речовиною вважається той з компонентів, який за звичайних умов знаходиться в агрегатному стані, відмінному від агрегатного стану розчинника.

У практиці хіміко-фармацевтичних фабрик, заводів, аптечних виробництв розчинення – найпоширеніший спосіб обробки сировини, напівпродуктів, отримання готової продукції [1, 2]. У заводських умовах, а також у великих аптечних установках цим способом отримують різні водні, спирто-водні, масляні розчини кристалічних речовин, розчини сухих і густих екстрактів, спирти, ароматні води, розчини колоїдів, інших високомолекулярних з'єднань. При дії на процес розчинення ультразвуком з великою інтенсивністю в рідкому середовищі виникають знакомі з'явлення звуковий тиск, сприяючий проникненню рідини в тріщини і капіляри речовини, що розчиняється, а також швидкі течії, кавітація. Інтенсифікація процесу розчинення, а рівно і коефіцієнт дифузії залежать від значень амплітуди і частоти вимушених коливань рідини. Для розчинення полідисперсних суспензій лікарських речовин, що мають різні лінійні розміри часток, найефективніше використовувати імпульсні широкосмугові коливання, тобто коливання великої інтенсивності.

При дії на середовище ультразвуку зменшується динамічна в'язкість полярних рідин; мікротріщини і пори, наявні в твердій фазі, розгалужуються, збільшуються їх розміри і глибина. Розглядаючи гідродинаміку середовища в поодинокому капілярі (тріщині), можна розрізнити три зони: з турбулентним рухом рідини, з в'язким підшаром і з дифузійним підшаром. Біля кромки відкритої мікротріщини при інтенсивному русі рідини відбуваються турбулізація мікропотоків, а потім і зрив вихорів. Тут процес розчинення твердої фази лімітується коефіцієнтом турбулентної дифузії. турбулентні пульсації, що поступають з першої в другу зону здійснюють перенесення основної маси речовини, що розчиняється. У третій зоні масообмін обумовлений хаотичним молекулярним рухом. Подовжні і поперечні розміри мікротріщин є важливим чинником в процесі розчинення. При виникненні ультразвукового змінного тиску ($\pm 5 \times 10^5$ Па) в рідині, що

знаходиться в тріщині, створюються коливальні тангенціальні зміщення мікрооб'ємів розчинника уздовж стінок, які переходять в однонапрямлений рух розчину. Молекулярна дифузія практично змінюється досить швидким конвективним масопереносом.

Таким чином, при використанні ультразвуку як засобу інтенсифікації процесу розчинення істотне значення мають мікропульсації розчинника, особливо якщо довжина хвилі рівна або менше розміру твердої частки або ж лінійних розмірів мікротріщин, пір, капілярів. Дані досліджень свідчать про те, що ультразвук на два порядки прискорює стадію розчинення розчинних речовин, в 10...30 разів – важко і повільнорозчинних препаратів, в 3...5 разів – малорозчинних. За допомогою ультразвуку при звичайній температурі 0...25 °С збільшується межа розчинності в діапазоні важко і практично нерозчинних речовин, причому концентрації насичення може перевищувати відомі константи в 5...30 разів.

Процеси екстрагування. Сьогодні дуже багато біологічно активних речовин отримують з природної сировини рослинного або тваринного походження. Кожен третій лікарський препарат, з наявних, в арсеналі сучасної медицини - продукт рослинного походження. Слід також зазначити, що в терапії окремих захворювань препарати з рослин займають домінуюче положення.

Ультразвук в напрямі від випромінювача формує в усьому «озвучуваному» об'ємі звуковий тиск, який створює загальну течію (ламінару або турбулентну), а сила тиску залежить як від інтенсивності ультразвуку, так і від параметрів середовища [1]. У докавітаційний період екстрагування сировини найчіткіше проявляється ультразвуковий ефект. Потужні ультразвукові хвилі значно збільшують швидкість просочення різних матеріалів, що мають капілярну структуру. Це пояснюється тим, що висота підйому рідини під дією ультразвуку збільшується і знаходиться в прямій залежності від діаметру капіляра і надлишкового звукового тиску. Звукокапілярний тиск незалежно від положення джерела ультразвуку завжди спрямований по нормалі до зрізу капіляра.

Час замочування залежить від швидкості витіснення повітря з клітини, тобто від значення капілярпровідності сировини. Проте багато капілярів закінчуються в пачках і волокнині, не виходячи назовні. Тут повітря утримується до тих пір, поки не розчиниться в екстрагенті. Крім того, частина повітря у вигляді повітряних бульбашок різної конфігурації залишається усередині клітини. Ультразвук, створюючи звукокапілярний ефект, не лише прискорює витіснення таких бульбашок повітря, але і створює умови для

розчинення його в рідинах. Утворюється вакуум, тобто виникає так званий ефект губки. В результаті час замочування сировини під дією ультразвуку значно скорочується.

На швидкість процесу екстрагування біологічно активних речовин з рослинної сировини за допомогою ультразвуку чинять вплив чинники, залежні як від фізико-механічного стану сировини і природи розчинника, так і від параметрів озвучування. Ефективність процесу екстракції багато в чому залежить від морфолого-анатомічної будови сировини, а у зв'язку з цим і її дисперсності. Якщо, наприклад, початковою сировиною є трава рослин, що має тонку рихлу листову пластинку з м'якими оболонками клітин і великим числом провідних тканин, міжклітинних просторів, то розмір часток, як правило, не грає істотної ролі і може коливатися від 2 до 8 мм.

З сировини природного походження ультразвуком можливо витягати практично усі відомі з'єднання, що продукуються рослинами. При використанні ультразвуку спостерігається не лише значне прискорення виробничого процесу, але і збільшення в порівнянні з іншими способами екстрагування виходу основного продукту. Якщо ж «озвучувана» сировина є групами клітин щільної структури, що сильно одеревіли, то для процесу екстракції визначальним параметром стає число зруйнованих клітин. Із збільшенням міри дисперсності часток сировини коефіцієнт віддзеркалення звукової енергії на межі розділу фаз зважаючи на швидке просочення дрібно подрібненої сировини екстрагентом буде мінімальним, інтенсивніше відбувається розчинення і вимивання вмісту із зруйнованих клітин. Отже, при озвучуванні час екстрагування скорочується.

Процеси виготовлення емульсій. Однією з основних технологічних стадій в процесі виготовлення емульсій, суспензій, лініментів (рідких мазей) є перемішування або диспергування. В умовах фармацевтичних фабрик для цього використовується різна апаратура, у тому числі акустична [3].

Отримання емульсії – досить трудомістка операція, що полягає в рівномірному розподілі однієї рідини в іншій. За своїми фармакологічними властивостями емульсії мають ряд переваг перед іншими лікарськими формами речовини: вони швидко всмоктуються в організм при будь-якому способі вступу, мають коригуючі властивості, пом'якшують дратівливу дію лікарських речовин на слизову оболонку, прискорюють процес гідролізу жирів ферментами шлунково-кишкового тракту і так далі.

Ультразвук дозволяє отримати стійкіші емульсії в порівнянні з механічним диспергуванням (у міксері) або обробкою звуковим

звичайного частотного діапазону. Частотні коливання дозволяють отримувати емульсії з широким діапазоном дисперсності емульсованих часток з рідин і речовин, які не піддаються емульгуванню. Проте важливіше інше. Отримувані ультразвуком емульсії досить стійкі при тривалому зберіганні, дроблення дисперсної фази забезпечує отримання часток з розмірами 1...0,5 мкм. Під час ультразвукового озвучування гетерогенних систем відзначається одночасне протікання двох різних процесів: утворення емульсії на межі розділу фаз і коагуляція її часток в усьому об'ємі системи. Кожен параметр ультразвуку має певне граничне значення, при якому настає рівновага між диспергуванням і агрегацією часток, сприяє утворенню однакових за розміром часток.

Коагуляція часток відбувається через низку обставин:

– якщо при інтенсивному диспергуванні змінюється цілісність адсорбційно-сольватних шарів;

– якщо під час турбулізації рідини збільшується частота зіткнень витягнутих крапель (відсутність захисних шарів тільки сприяє цьому), що розпалися;

– якщо тривалість коалесценції менша, ніж період формування захисного шару на краплі, який сприяє стабілізації емульсії.

Процеси отримання суспензій. Суспензія – це рідка лікарська форма, що є кінетично нестійкою грубодисперсною системою, де дисперсійне середовище – рідина (вода, спирт, масла), а дисперсна фаза – тонкі дисперсії твердих часток лікарських речовин розміром не менше 10^3 нм [3]. Суспензії отримують методами конденсації і диспергування. Висококонцентровані суспензії (пасти) займають проміжне положення між порошками і суспензіями, для них характерні процеси синерезису, дилатансії, оскільки це колоїдні системи з внутрішньою структурою.

Властивості суспензій близькі до властивостей ліофобних золів. Агрегатна стійкість суспензій визначається дифузними електричними шарами: концентровані електроліти їх коагулюють, проявляється електрофорез часток при накладенні поля і так далі. У статичних умовах суспензії розшаровуються на дві фази.

Подрібнення за допомогою ультразвуку можна віднести до активного подрібнення, оскільки частки руйнуються незалежно від їх розміру і щільності. Вони розриваються під дією частотних коливань і мікроударної дії ультразвукової кавітації, причому виключення великих поверхонь в робочій камері дозволяє зберегти чистоту початкового матеріалу. У основі процесу диспергування лікарських речовин в рідині лежать ті ж механізми дії на середовище і речовину,

які проявляються при розчиненні. При отриманні суспензій озвучуванням також мають місце: знакозмінний тиск, який виникає в кожен напівперіод проходження хвилі в зонах стискування і розрідження (у разі стоячої хвилі в точках максимуму тиск подвоюється); звуковий тиск, спрямований убік від випромінювача, викликає потужні течії в усьому «озвучуваному» об'ємі; значні амплітудні зміщення і прискорення, які впливають на частки середовища, викликаючи їх миттєві переміщення в просторі; розчинення повітряних бульбашок.

Стерилізація ультразвуком. Ще в 1928 р. було доведено, що оброблені ультразвуком розчини, емульсії, суспензії і відвари в перебігу деякого часу після обробки залишаються стерильними. У подальші роки стерилізуюча дія УЗ стала предметом всебічних досліджень. Були отримані численні експериментальні дані, що показали наступне.

Загибель клітки штаму при інтенсивності $0,8 \text{ Вт/см}^2$ склала 40 %, при $1,2 \text{ Вт/см}^2$ – 54,8 %. Загибель кліток підкоряється логарифмічній залежності від часу, що сильно утрудняє практичне застосування УЗ стерилізації, оскільки для повного знищення, наприклад, бактерій теоретично потрібний нескінченно довгий час [4, 5].

Масовий розпад мікробних кліток при озвучуванні відбувається у момент настання кавітації. Тривалість розпаду клітки в цей період складає $12 \cdot 10^{-2}$ с. При виборі параметрів «озвучування» перевагу слід віддавати скоріше збільшенню інтенсивності, чим збільшенню часу озвучування. Проте, варіюючи цими параметрами, можна добитися високого ступеня стерилізації середовищ, що містять патогенні і непатогенні, аероби і анаеробні бактерії. Ефект УЗ стерилізації в період кавітації істотно залежить від відстані між кавітаційною порожниною і мікроорганізмами, він зменшується обернено пропорційно до квадрата відстані.

Механізм стерилізуючої дії УЗ вельми складний і не розкритий повністю. Очевидно, кавітація є провідним чинником, що виникає в першу чергу там, де міцність рідини найменша, тобто на межі розділу середовищ клітка-рідина.

Проте бактерицидна дія УЗ не обов'язково повинна супроводжуватися явищем кавітації – утворенням нестійких газових оболонок (каверн). Порушення клітинної структури спостерігається вже під час пульсації стабільних порожнин: бульбашок газу, повітря, як правило, що завжди знаходяться в розчинах. Саме внутріклітинні руйнування, пов'язані з великим зсувним напруженням, що виникає

поблизу бульбашок, і приводять до ефекту стерилізації, хоча клітка може залишатися незруйнованою.

Висновок. Вважається загальноприйнятим, що стерилізуюча дія УЗ виявляється при інтенсивності $0,5 \text{ Вт/см}^2$ і частоті коливань 20 кГц і вище [1], що у декілька разів менше інтенсивності УЗ коливань поблизу робочого інструменту коливальної системи апарату [1]. Збільшення частоти коливань прискорює ефект стерилізації, оскільки при цьому зменшується довжина хвилі, а отже, збільшується прискорення частинок.

Проте у ряді випадків УЗ стерилізацію слід вважати ефективною, оскільки, наприклад у воді, достатньо озвучування протягом 5 хвилин, щоб була знищена майже вся мікрофлора [1]. При цьому стерилізацію можна проводити з меншими економічними витратами, економією антисептиків, зберігаючи біологічно активні речовини, ферменти, вітаміни, оскільки УЗ стерилізація проводиться при низькій температурі.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Молчанов Г.И.* Ультразвук в фармации. – М. : Медицина, 1980. – 176 с.
2. *Маргулис М.А.* Звукохимические реакции и сонолюминисценция. – М. : Химия, 1986. – 300 с.
3. *Кардашев Г.А.* Физические методы интенсификации процессов химической технологи. – М. : Химия, 1990. – 208 с.

СТРОКАНЬ Алла Павлівна – кандидат технічних наук, професор, завідувача кафедрою промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну.

Наукові інтереси:

– технологія фармацевтичної промисловості.

БУРМІСТЕНКОВ Олександр Петрович – доктор технічних наук, професор кафедри електромеханічних систем Київського національного університету технологій та дизайну.

Наукові інтереси:

– технології і обладнання для змішування сипких і рідких матеріалів.

МІСЯЦЬ Володимир Петрович – доктор технічних наук, професор, завідувач кафедри інженерної механіки Київського національного університету технологій та дизайну.

Наукові інтереси:

– технології і обладнання для подрібнення матеріалів.

Подано 07.09.2011

