

## Целенаправленное измельчение таблеток

Исследование гранулометрического распределения микрокристаллической целлюлозы в овальных таблетках в процессе измельчения или деагломерации посредством конической просеивающей мельницы CONIKA с размерами отверстий сита 5 мм, 2,5 мм, 1 мм и 0,6 мм.

Как любая другая продукция, таблетки могут быть дефектными. Слишком твердая или слишком мягкая консистенция может напрямую повлиять на действие основного вещества таблетки в организме пациента. Для потребителей важны такие характеристики, как форма и цвет. При наличии недостатков – деформации, изменения цвета или воздушных карманов – таблетка считается дефектной, и пациент может отказаться ее принимать. Рассматриваемые в данной статье овальные таблетки из прессованной микрокристаллической целлюлозы, смазанные тальком и покрытые оксидом железа или диоксидом титана, в проведенной серии тестов не содержали, конечно же, каких-либо активных ингредиентов. Цель данного исследования заключается в определении того, как эти таблетки могут быть наиболее эффективно переработаны в форму, способствующую утилизации компонентов таблетки.

## Подготовка и проведение тестов

Для измельчения и деагломерации овальных таблеток использовалась коническая просеивающая мельница CONIKA 6 с круглыми ситами, размер отверстий которых составлял 5 мм, 2,5 мм, 1 мм и 0,6 мм. Мощность двигателя данной модели – 4 кВт. Хотя скорость ротора конической просеивающей мельницы CONIKA 6 регулируется, для минимизации переменных данных теста, а также для улучшения интерпретации результатов была установлена фиксированная скорость вращения ротора 2000 оборотов в минуту. Расстояние от ротора до сита также регулируется, но было зафиксировано на уровне 1 мм.

Процедура испытания была всегда одинакова: в воронку конической просеивающей мельницы загружалось 5 кг овальных таблеток, и только затем запускалась сама машина. Полученный продукт собирался в мешок, прикрепленный к конической просеивающей мельнице, и непосредственно после каждого испытания оценивалось гранулометрическое распределение.



5 мм



2,5 мм



1 мм



0,6 мм

Тестовым материалом послужила микрокристаллическая за, прессованная в форме овальных таблеток длиной 15 мм, общей высотой 5 мм и шириной 5 мм. Из-за покрытия оксидом железа и диоксидом титана таблетки имеют цвет от желтоватого до бежевого.

При разламывании таблетки внутри видна белая микрокристаллическая целлюлоза, а по краю – соответствующее желтое или бежевое покрытие.



Для определения размера частиц продукта и, таким образом, влияния различных размеров отверстий сита на процесс измельчения (деагломерации), было разработано и проведено семь тестов. Каждая серия тестов начиналась с исследования сырья, т.е. с таблеток в их первоначальном виде. На каждом последующем этапе всегда использовался продукт, полученный на предыдущей стадии процесса.

### Использованные сита с размером отверстий, указанным в мм

Тестовая серия	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4
1.	5	2,5	1	0,6
2.	5	1	0,6	
3.	5	0,6		
4.	2,5	1	0,6	
5.	2,5	0,6		
6.	1	0,6		
7.	0,6			

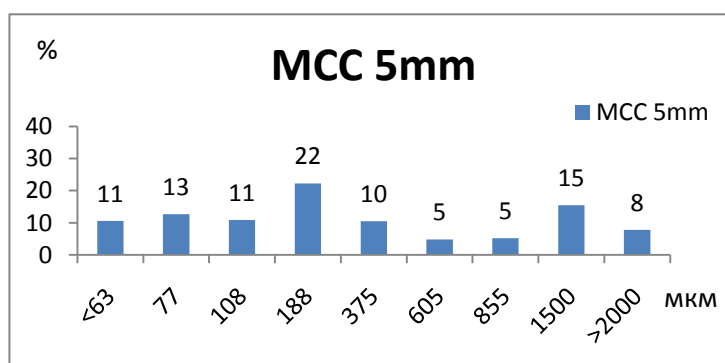
При интерпретации данных результаты, полученные на ситах с одинаковым размером отверстий, сравниваются непосредственно друг с другом с учетом регулируемых параметров. Это касается каждого размера, за исключением сита с наибольшим диаметром отверстия (5 мм). Поскольку из-за особенностей конструкции сит конической просеивающей мельницы некоторый остаток продукта может застревать в измерительном сите при измерении гранулометрического распределения, процентные значения меньше 1 всегда округляются до нуля. При построении графика результатов доли процента после запятой не учитывались, поэтому общая сумма не всегда составляет 100 процентов.

## Проведение тестов и оценка результатов

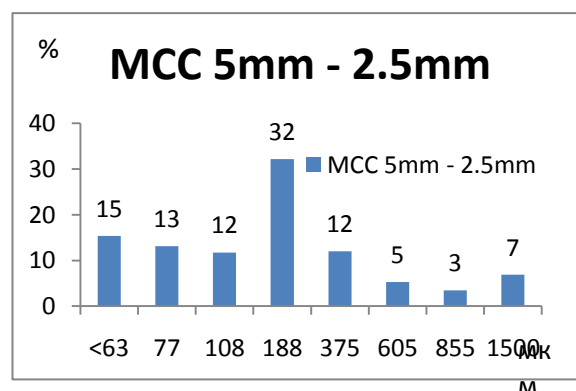
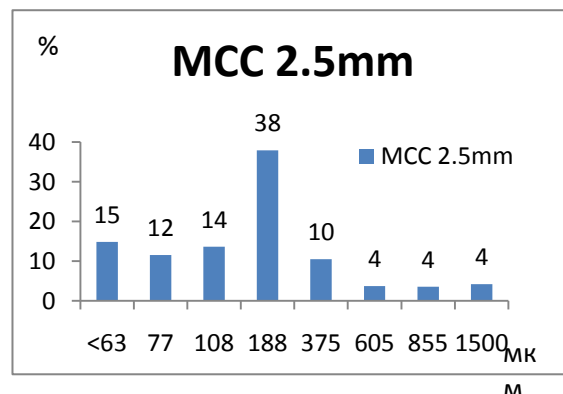
Тестовая серия 1, этап 1: При использовании сита с отверстиями диаметром 5 мм таблетки разламываются, но внутренняя часть не отделяется от покрытия полностью. Таким образом, "вскрытый продукт" состоит из микрокристаллической целлюлозы, которая пока еще прочно связана с покрытием таблетки. Для полного дробления 5 кг таблеток так, чтобы в сите не оставалось сырья, конической просеивающей мельнице CONIKA 6 требуется 1



мин 24 с. Как видно на приведенном графике, получаются частицы самых разных размеров. Наибольшая доля частиц при гранулометрическом распределении имеет размер 188 мкм (22%). Большой по сравнению с другими ситами диаметр отверстий напрямую указывает на то, что размер примерно 23% полученных частиц по-прежнему заметно превышает 1 мм.



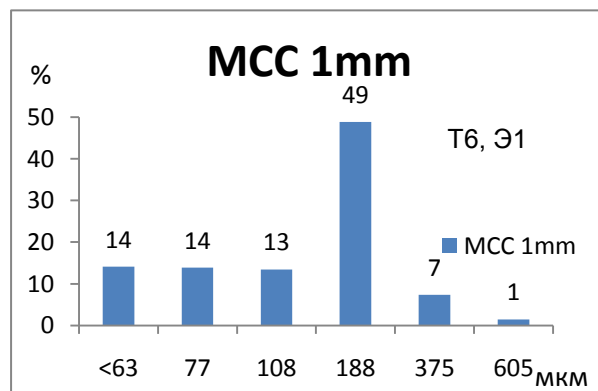
Тестовая серия 4, этап 1 (Т4, Э1): При изначальном использовании сита с отверстиями 2,5 мм микрокристаллическая целлюлоза отделяется от покрытия. Появляются крупные хлопья материала покрытия, а прессованная микрокристаллическая целлюлоза принимает форму линзы. Кроме того, существенно возрастает доля мелких фракций микрокристаллической целлюлозы и покрытия. После 2-минутного процесса измельчения 7,2 г исходного материала остались в сите. Как видно на графике, в полученном продукте больше нет частиц, чей размер превышает 2 мм. Доля частиц размером 1,5 мм уменьшилась вчетверо при непосредственной обработке с помощью сита 2,5 мм, а при предварительной подготовке с помощью сита 5 мм и последующей обработке ситом 2,5 мм уменьшилась вдвое. Больше всего вырос процент фракции размером 188 мкм. Для этого этапа конической просеивающей мельнице CONIKA 6 потребовалось 2 мин.



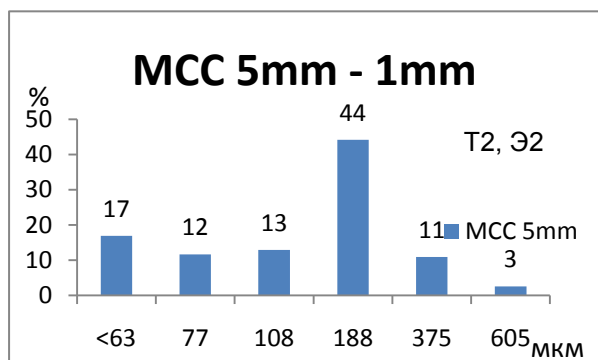


Тестовая серия 1, этап 2 (Т1, Э2): Сравнивая этап процесса, когда измельчение происходит сразу с помощью сита 2,5 мм, с двумя этапами серии тестов, когда сначала используется сито 5 мм, а затем сито 2,5 мм, можно увидеть, что при прямом измельчении с помощью сита 2,5 мм доля крупных фракций становится меньше, которые непосредственно проявляются в пике с размером частиц 188 мкм. При этом время, затраченное на перемалывание с помощью сита 2,5 мм при предшествующем измельчении ситом 5 мм, составило всего 18 секунд.

Для сита с диаметром отверстий 1 мм были проведены три различных теста. В первом тесте сырьевой материал измельчался непосредственно 1 мм ситом без предварительной обработки (Т6, Э1). Во втором тесте, сырьевой материал был предварительно обработан с помощью сита с диаметром отверстий 5 мм. В третьем тесте оваловые таблетки были предварительно подготовлены с помощью сита 2,5 мм.

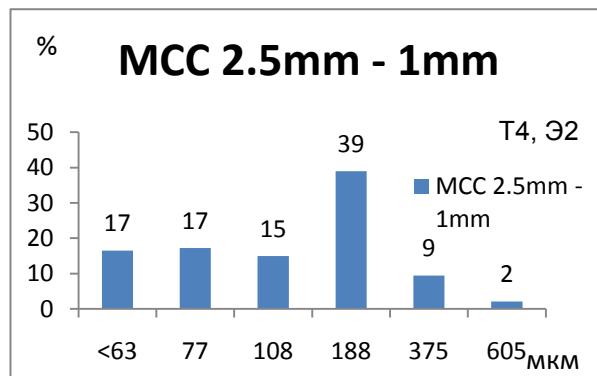


Интересно отметить, что при предварительной обработке таблеток с помощью сита 5 мм (продолжительность процесса 1 мин 24 с) и сита 2,5 мм (продолжительность процесса 2 мин 00с) следующий этап, т.е. применение сита 1 мм, длился 40 секунд в обоих случаях. При непосредственном измельчении таблеток с помощью сита 1 мм процесс длился 2 мин 15 с. Доля продукта, оставшегося от 5 кг исходного сырья в сите на момент окончания процесса, составляла около 60 г во всех вариантах.



При рассмотрении гранулометрического распределения обращают на себя внимание отчетливые различия результатов при использовании сит с разными диаметрами отверстий.

Непосредственное использование сита 1 мм без предварительной подготовки продукта с помощью сита с отверстиями другого диаметра показывает, что в этом случае обнаруживается наименьшая – по сравнению с другими тестовыми сериями – доля крупных фракций в получаемом продукте. Основной пик – 49%, а доля частиц, размер которых превышает 188 мкм, составляет в общей сложности всего лишь 8%. Количество частиц, размер которых меньше 188 мкм, т.е. <63 мкм, 77 мкм и 108 мкм, примерно одинаково.



Несмотря на то, что при предварительной обработке ситом 5 мм с последующим использованием сита 1 мм отмечена более высокая доля очень мелкой фракции, составляющая 17% для размера <63 мкм (прирост плюс 3%), основной пик падает до 44% (снижение минус 5 %), а доля частиц размером более 188 мкм возрастает на 6%.



Хотя в гранулометрическом распределении продукта при предварительной подготовке сырья с помощью сита 2,5 мм основной пик имеет значение 39% (по сравнению с распределением частиц без предварительной обработки разница составляет 10%), но зато общая доля частиц, размер которых меньше 188 мкм, в общей сложности увеличивается на 8%. Доля фракций, размер которых превышает 188 мкм, увеличивается незначительно – на 3%.

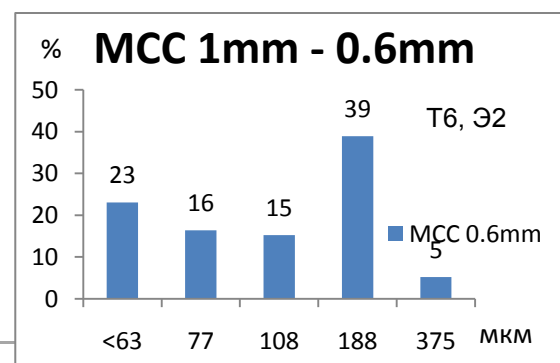
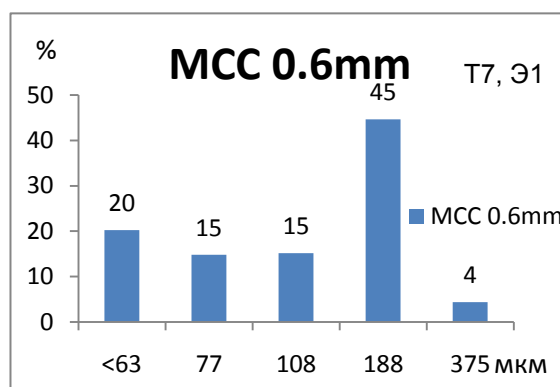
Такое распределение показывает очевидное влияние размера отверстий сита на гранулометрическое распределение.

При использовании сита 0,6 мм существенную роль играет то, были ли таблетки предварительно обработаны на конической просеивающей мельнице CONIKA 6 и какое сито при этом использовалось.

Впрочем, результаты обработки таблеток без предварительного процесса тоже превосходные.

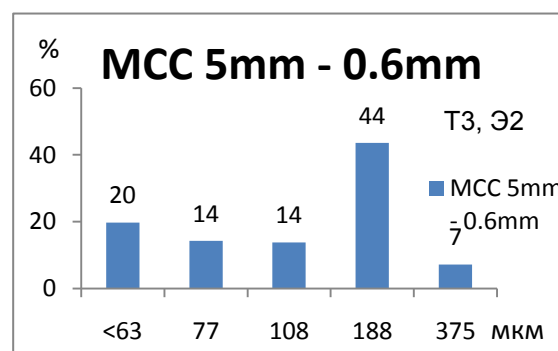
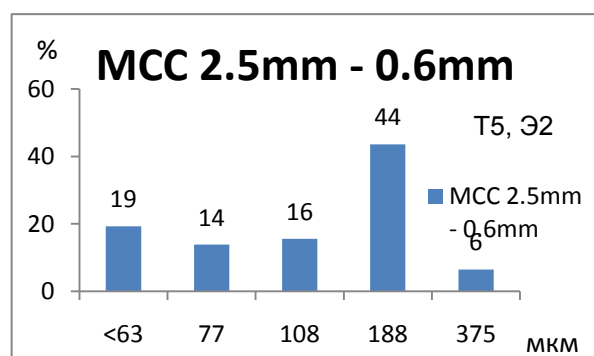
Основной пик приходится, как обычно, на долю частиц размером 188 мкм, при этом доля наиболее крупных частиц размером 375 мкм составляет всего лишь незначительные 4%. Доля частиц размером менее 63 мкм достаточно велика – 20%, в то же время на долю частиц других размеров меньше 188 мкм приходится по 15%. Конечно, процесс занимает некоторое время, пока сырьевой материал не станет достаточно мелким. В проведенном тесте для измельчения 5 кг потребовалось 2 мин 11 с. Возможным недостатком этого процесса может быть температура, которая возрастает во время процесса. Поскольку из-за узости отверстий сита выделяется много тепла, вызванного трением, с температурой, доходящей в проведенных измерениях до 40,9°C, это может (только при очень чувствительных материалах таблетки) оказать соответствующий эффект на продукцию. Здесь также отмечена наибольшая доля материала, оставшегося в сите (остаток в сите = 300 г).

Если продукт заранее обработан с помощью сита 1 мм, результат также получается очень хороший. При предварительном измельчении сырья процесс занимает



почти столько же времени, сколько при измельчении с помощью сита 0,6 мм, а затем еще 40 секунд для деагломерации продукта сита 1 мм с помощью сита 0,6 мм. Тем не менее, в этом случае удастся избежать возможного сильного нагрева продукта ( $T = 29^{\circ}\text{C}$  после измельчения ситом 0,6 мм). Кроме того, удастся получить более высокую долю частиц размером  $<63$  мкм и 77 мкм – рост на 3% и 1% соответственно. При этом основной пик снижается до 39%, и на один процент увеличивается доля частиц с наибольшим измеренным диаметром 375 мкм. В этом варианте в рабочей камере осталось всего около 60 г остаточного продукта.

При предварительной обработке продолговатых таблеток с помощью сита 5 мм или сита 2,5 мм было обнаружено, что для конечного продукта, т.е. продукта после обработки ситом 5 мм и ситом 2,5 мм с последующим использованием сита 1 мм, имеет место лишь небольшое различие в гранулометрическом распределении. Основной пик в обоих случаях имеет значение 44%. Доля крупных частиц размером 375 мкм, составляющая от 6% до 7%, довольно высока по сравнению с процессами, описанными ранее.



## Вывод

Как это часто бывает в науке и технике, не существует панацеи, позволяющей решить все задачи с помощью одного единственного процесса и одного-единственного инструмента. Тем не менее, отчетливо видно, что с помощью продуманного применения сита можно повлиять на продолжительность процесса, гранулометрическое распределение, температуру и даже на форму микрокристаллической целлюлозы и покрытия продолговатых таблеток.

В зависимости от поставленной задачи может быть целесообразно задуматься о правильном выборе сита, чтобы произвести наилучший продукт:

Если требуется продукт с максимальным количеством частиц размером  $<63$  мкм, может быть правильным сначала предварительно обработать сырье с помощью сита 1 мм, а затем окончательно измельчить с помощью сита 0,6 мм.

Если желательно осуществить всё в пределах одного этапа процесса, чтобы температура не играла при этом никакой роли, тогда правильным решением будет в рамках одного этапа использовать сразу сито 0,6 мм.

Или, если гранулометрическое распределение должно соответствовать кривой Гаусса, а максимальная доля частиц иметь размер 188 мкм, тогда первым этапом процесса может стать использование сита 5 мм, а вторым этапом – применение сита 1 мм.

В конечном счете, процесс определяет, какое именно сито необходимо использовать; хорошо, что есть выбор!