

КИНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОЦЕССОВ ДИФФУЗИИ

Рассматриваются модели кинетики различных типов лекарственных препаратов, при производстве которых используются высокочастотные колебания. Предлагаются аналитические модели, основанные на уравнениях движения материальной точки в быстро осциллирующем поле и уравнении диффузии.

В процессе производства лекарственных препаратов различные ингредиенты подвергаются перемешиванию, растворению, экстракции под воздействием различных механических возмущений, например, встряхивания или вибрации. Такие режимы хорошо изучены технологически и им посвящена обширная литература. Менее известно аналитическое описание подобных процессов, поскольку даже простые ситуации редко удается формализовать.

Известно, что процессы, связанные с изготовлением различных жидких препаратов, представляют собой, с той или иной степенью огрубления, процессы диффузии. Как показали лабораторные исследования [2], помимо низкочастотных колебаний весомый вклад в процесс обработки лекарственного сырья вносят быстроизменяющиеся во времени вибрации. Обычно их высокочастотная компонента представлена весьма массивно. Есть данные [2,4] о том, что эти воздействия возникают из-за несовершенства работы оборудования и степени его изношенности (например, раковины в передающих механических звеньях), а также неизбежных помех, которые приносят в рабочий режим действующего агрегата шума в силовых кабелях и случайные электромагнитные поля.

Рассмотрим случай, когда диффундирующая частица находится одновременно под действием постоянного поля U и переменной силы

$$f = \sum_{k=1}^n f_k \sin \omega_k t + g_k \cos \omega_k t, \quad (1)$$

представляющей собой быстроменяющуюся (быстроосциллирующую) со временем функцию. Это сумма гармоник частоты, которых значительно больше, чем величина $\frac{1}{T}$, где T – период движения частицы в однородном поле U . Амплитуды f_k , g_k не малы по сравнению с силами, действующими в поле U , однако мы будем полагать малыми

колебательные движения частицы, вызываемые силой f , относительно невозмущенной траектории.

Рассмотрим уравнения движения частицы в поле U [1]:

$$m \frac{d^2 q_\alpha}{dt^2} = - \frac{dU}{dq_\alpha} + f, \quad \alpha = 1, 2, 3, \quad (2)$$

q – декартова координата.

Исходя из формулировки условия воздействия на частицу поля, видим, что ее траектория может быть представлена в виде суммы непрерывной медленноменяющейся функции $Q(t)$ и малых колебаний $\xi_k(t)$ с частотами ω_k , $k = 1, \dots, n$:

$$q(t) = Q(t) + \sum_{k=1}^n \xi_k(t). \quad (3)$$

Среднее значение функций $\xi_k(t)$ за время периодов $T_k = \frac{2\pi}{\omega_k}$,

очевидно, равно нулю, а функция $Q(t)$ за это время меняется мало. Обозначим операцию осреднения как $\bar{q}$ и выведем уравнения, характеризующие эту функцию. Подставим (3) в (2):

$$m \frac{d^2 Q}{dt^2} + m \sum_{k=1}^n \frac{d^2 \xi_k}{dt^2} = - \frac{\partial U}{\partial q} + f(q, t).$$

Разложим правую часть в ряд Тейлора по степеням ξ_i , получим

$$m \frac{d^2 Q}{dt^2} + m \sum_{k=1}^n \frac{d^2 \xi_k}{dt^2} = - \frac{\partial U}{\partial Q} - \sum_{k=1}^n \xi_k \frac{\partial^2 U(\xi_1, \dots, \xi_{k-1}, \xi_k, \dots, \xi_n, Q)}{\partial Q^2} + \\ + f(Q, t) + \sum_{k=1}^n \xi_k \frac{\partial f(Q, \xi_1, \xi_{k-1}, \xi_k, \xi_n)}{\partial Q},$$

В этом уравнении часть членов соответствуют плавному движению, а другая часть – колебаниям. Для осциллирующих членов можно

записать $m \sum_{k=1}^n \frac{d^2 \xi_k}{dt^2} = f(Q, t)$, откуда $\xi_k = - \frac{f}{m \omega_k^2}$, $k = 1, \dots, n$, величина Q считается постоянной. Для остальных членов уравнения имеем

$$m \frac{d^2 Q}{dt^2} = - \frac{dU}{dQ} - \sum_{k=1}^n \xi_k \frac{d^2 U}{dQ^2} + \sum_{k=1}^n \xi_k \frac{df}{dQ}.$$

Произведем усреднение по всем периодам ω_k , тогда

$$m\overline{\ddot{Q}} = -\frac{dU}{dQ} + \sum_{k=1}^n \overline{\xi_k \frac{df}{dQ}} = -\frac{dU}{dQ} - \sum_{k=1}^n \frac{1}{m\omega_k^2} f \overline{\frac{df}{dQ}}. \quad (4)$$

Перепишем его в виде $m\overline{\ddot{Q}} = -\frac{dU_{\text{эфф}}}{dQ}$, где $U_{\text{эфф}} = U + \sum_{k=1}^n \frac{1}{2m\omega_k} \overline{f^2}$.

Здесь член $\sum_{k=1}^n \frac{1}{2m\omega_k} \overline{f^2}$ представляет собой среднюю кинетическую энергию осцилляционного движения, т.е. усредненное по осцилляциям движение частицы происходит так, как если бы наряду с постоянным полем U действовало еще и дополнительное постоянное поле, квадратично зависящее от амплитуды переменного поля.

Рассмотрим случай, когда функция f не является конечной линейной комбинацией гармоник. Такая ситуация довольно типична и отвечает случаю, когда возмущение f имеет случайный или хаотический характер. Допустим, что f удовлетворяет условиям Дирихле и может быть разложена в ряд Фурье:

$$f = \sum_{k=1}^{\infty} f_k \cos \omega_k t + g_k \sin \omega_k t.$$

Возьмем n частичную длину этого ряда, тогда $f_n(t)$ равномерно сходится к f и при достаточно больших n мало отличается от функции f . Тем самым мы свели этот общий случай к уже рассмотренному.

Рассмотрим случай, когда движение частицы является случайным. Тогда можно считать, что при воздействии постоянного поля U также действуют и переменные силы, природа которых является случайной. Тогда можно предположить, что траектория частицы, по аналогии с (3), может быть представлена в виде суммы

$$q(t) = m(t) + \sum_k \alpha_k \sin \omega_k t + \beta_k \cos \omega_k t.$$

Здесь $m(t)$ – медленноменяющаяся функция, которая представляет собой математическое ожидание случайного процесса (результат воздействия постоянного поля) и случайных колебаний со случайными амплитудами α_k , β_k и неслучайными фазами ω_k . Математические ожидания ξ_k и η_k можно считать равными нулю.

Для такого случая общий подход с усреднением траектории остается верным и уравнение движения (4) справедливым.

Если случайные величины α_k , β_k некоррелированы, то довольно просто можно выразить корреляционную функцию случайного процесса $q(t)$:

$$K(t, t') = \sum_k D(\alpha_k) \sin \omega_k t \sin \omega_k t' + D(\beta_k) \cos \omega_k t \cos \omega_k t'.$$

Установлено [2], что если оборудование качественное и, значит, высокочастотных вибраций и случайных воздействий нет, то процесс изготовления лекарственной формы протекает в соответствии с паспортным режимом (т.е. почти детерминированно). Это означает, что промежутки времени $[s_0, t_0]$, за который происходит изготовление лекарственного препарата, можно разбить на части (например, n частей): $[s_0, s_1], [s_1, s_2], \dots, [s_{n-1}, t_0]$, в каждой из которых формируемая масса находится в определенном состоянии. Под состоянием понимается такой этап изготовления лекарственной формы, при котором ее внутренние характеристики (внутренняя температура, химический состав, степень истощения сырья, скорость кристаллизации и т.д.) находятся в заданных границах.

Чем больше n – число указанных выше промежутков времени, на которые разбит интервал $[s_0, t_0]$, тем точнее описание процесса изготовления лекарственной формы. Обозначим через $E_1, E_2, \dots, E_n$ состояния формируемой массы в промежутках времени $[s_0, s_1], [s_1, s_2], \dots, [s_{n-1}, t_0]$. С каждым таким состоянием E_k ($k=1, \dots, n$) свяжем средние значения основной фармакологической массы на соответствующем этому состоянию промежутке $[s_{k-1}, s_k]$. Далее состояние E_k ($k=1, \dots, n$) будем связывать лишь с осредненным значением основной характеристики фармакологической массы – степенью чистоты изготавливаемого лекарственного препарата.

Если высокочастотных вибраций нет, то на каждом из интервалов $[s_{k-1}, s_k]$ фармакологическая масса находится с вероятностью p_{kk} , лишь незначительно отличающейся от единицы. Если же высокочастотные вибрации присутствуют, то p_{kk} отлично от единицы, так как в промежутке $[s_{k-1}, s_k]$ фармакологическая масса может находиться (помимо состояния E_k) в состояниях E_{k-1}, E_{k+1} , в каждом из которых она бы находилась с вероятностью, близкой к единице, в том случае, если бы высокочастотных вибраций не было.

Рассмотрим исследуемый процесс на промежутке $[s_{k-1}, s_k]$. Для этого случая обозначим через p_{kk-1}, p_{kk+1} вероятности нахождения

формируемой массы в состояниях E_{k-1}, E_{k+1} ($k=1, \dots, n$). Если число n всех временных промежутков $[s_{k-1}, s_k)$ не очень велико и вместе с тем таково, что процесс описывается достаточно точно (осредненные характеристики фармакологической массы по каждому из соседних интервалов можно отличить друг от друга), то тогда стохастическая матрица процесса $P(t)$, в общем случае зависящая от времени, будет трехдиагональной. Таким образом, при наличии высокочастотных вибраций процесс изготовления лекарственной формы сводится к исследованию марковского процесса с конечным числом состояний и трехдиагональной стохастической матрицей.

Коэффициент диффузии на практике определяется либо экспериментальным путем, либо расчетными методами. В общем случае его можно найти из уравнения Эйнштейна:

$$\sigma^2 = \frac{kT}{6\pi\eta r},$$

где k – постоянная Больцмана (Дж/К); T – абсолютная температура (К); r – радиус диффундируемых частиц (м); η – вязкость жидкой среды (Па*с). Если вязкость среды изменяется во времени (например, в случае временной зависимости температуры или концентрации раствора), то инфинитезимальная матрица неоднородного марковского процесса будет зависеть от времени. Предлагаемый подход позволяет использовать марковские процессы для моделирования диффузионных процессов и их анализа с помощью методов, рассмотренных в работе [4].

В случае процесса экстракции твердые частицы лекарственного сырья находятся в потоке, обладающем переменным вектором скорости и, в зависимости от инерции частицы, скорость обтекания ее жидкостью будет неодинаковой. Если размеры частицы довольно велики и она практически остается на месте, то скорость движения жидкости и скорость обтекания будут одни и те же. При малом значении инерции, когда размер частиц небольшой, а ее плотность приближается к плотности жидкости, скорость обтекания будет весьма незначительной, так как частицы сырья движутся со скоростью потока. Вследствие этого скорость перемешивания не изменяет интенсивность процесса. Достаточно высокую скорость обтекания обеспечивают колебательные движения жидкости: вибрация, пульсация, периодические удары, импульсы, создаваемые с помощью различной аппаратуры.

Применение механических колебаний в системе твердое тело – жидкость эффективно для ускорения внешней диффузии, например при растворении лекарственных веществ, которое полностью зависит от гидродинамики среды. Для случая использования растительного или животного сырья эти процессы связаны с вымыванием из разрушенных клеток внутриклеточного содержимого и его растворением. Кинематика движения твердой частицы в пульсирующем потоке жидкости

определяется критериями M и φ , позволяющими определять те условия, при которых применение колебаний ускоряет процесс внешнего массообмена и зависит как от параметров поля механических колебаний, так и от физических характеристик среды и сырья.

Для области, когда критерий Рейнольдса $Re < 1$:

$$M = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)}{18\mu} \omega; \quad (5)$$

для области, когда критерий Рейнольдса $Re > 500$:

$$\varphi = \zeta \frac{\rho_2}{\rho_1 - \rho_2} \frac{A}{d}, \quad (6)$$

где d – диаметр частиц (мм); μ – коэффициент вязкости жидкой среды (Па*с); ρ_1 – плотность частицы (кг/м³); ρ_2 – плотность среды (кг/м³); ω – частота колебаний (Гц); ζ – коэффициент сопротивления среды (Па*с); A – амплитуда колебаний (см). С увеличением критерия M в области $Re < 1$ и уменьшением φ в области $Re > 500$, т.е. в областях, близких к ламинарному и турбулентному потокам, интенсификация процесса внешнего массообмена будет увеличиваться за счет повышения скорости обтекания частицы потоком.

При обработке лекарственного сырья (растворении, экстрагировании) в условиях, близких к условиям, создаваемым в современных приборах, используемых в фармации, значения указанных выше коэффициентов составляют: амплитуда $0.05 \leq A \leq 0.4$ см, частота $3 \leq \omega \leq 36$ Гц, диаметр частиц $0.47 \leq d \leq 1.5$ см, критерий Рейнольдса $0.8 \leq Re \leq 640$. Таким образом, для случая колебаний частиц отмечается турбулизация, которая начинается при достаточно малых Re потока. Об этом свидетельствуют экспериментальные данные [2]. В определенных режимах равновесное состояние в системе сырье – экстрагент наступает через 2 часа, а не через 6, как при настаивании без вибрации. Если воздействия на процесс учащаются, то время изготовления некоторых лекарственных препаратов можно сократить в несколько раз в сравнении с тем временем, которое необходимо потратить на процесс обычным способом. При этом процентное содержание основных компонент фармакологической массы на выходе будет удовлетворять паспортным нормам. По-видимому, этот факт подтверждает, что при изготовлении лекарственных препаратов возможно проявление s-фокусировки.

Создание аппаратов с вибрирующими рабочими органами позволяет при сравнительно невысоком расходе энергии интенсифицировать различные массообменные процессы. Одним из примеров турбулентного движения жидкости является тепловая конвекция. Математической моделью конвекции жидкости является система Лоренца [3]. На рисун-