

Л. В. Неумывакин¹, Н. И. Постюк², В. Я. Зубцов²

ПОЛУАВТОМАТ ДЛЯ ДОЗИРОВАННОГО РОЗЛИВА ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹ Институт молекулярной генетики РАН, Москва,

² ФГУП НИИ электромеханики, Московской обл., Истра-2.

Публикация описывает разработку, устройство и внедрение дешевого и надежного прибора для дозированного розлива пептидных препаратов — полуавтомат дозированного розлива ПР-3. Дозатор хорошо зарекомендовал себя в малосерийном производстве. Приводятся сравнительные характеристики работы различных дозаторов в малом производстве лекарственных препаратов.

Разработка и освоение промышленного выпуска лекарственных препаратов на основе природных пептидов является одной из наиболее перспективных областей современной фармакологии. В Институте молекулярной генетики РАН были разработаны ноотропные лекарственные препараты Семакс раствор 0,1 %, Семакс капли назальные 1 %, Минисем (Семакс раствор 0,01 %) [1–3], основой этих препаратов является фрагмент 4–10 адренкортикотропного гормона (АКТГ) человека. Производство препаратов было организовано в Центре биомедицинских технологий ИМГ РАН.

Настоящая публикация описывает разработку, устройство и внедрение дешевого и надежного прибора для дозированного розлива пептидных препаратов — полуавтомат дозированного розлива ПР-3.

В состав лекарственной формы всех трех препаратов семейства семакс входит гептапептид семакс и нипагин.

В качестве растворителя используется вода очищенная в объеме 3 мл на флакон. Таким образом, дозируемое вещество является практически водным раствором пептида.

Для розлива лекарственной формы использовались 2 вида дозирующих устройств: дозатор автоматический поршневой медицинский А-2 (изготовитель “Медлабортехника”, Одесса) и ДЖВ-1 (изготовитель ОАО “Контур”, Санкт-Петербург). Однако все они обладали либо низкой производительностью, либо недостаточной точностью дозировки объема, не соответствующей ОСТ 64-992–85 [4].

Дозатор А-2 со стеклянной градуированной камерой наполнения и металлическим поршнем применяли в начале освоения производства препаратов, т.к. объем производства не превышал 10000 флаконов в месяц, что отвечало производительности и точности данного дозатора (15 ± 2 цикла/мин; около 10^3 доз по 3 мл/ч).

При увеличении объема производства этот дозатор перестал удовлетворять технологическим требованиям в связи со своей низкой скоростью дозировки, увеличением объема дозирования в процессе длительной работы и низкой надежностью.

При использовании дозатора системы ДЖВ-1, основой которого является перистальтический насос для перекачивания жидкости, скорость дозирования была выше, чем у А1, но подаваемая им доза неравномерна по объему. Кроме того дозатор, несмотря на простоту устройства, имеет целый ряд конструктивных недостатков, основным из которых является быстрое изнашивание трубочки дозирования.

Полуавтомат розлива ПР-3 был сконструирован для нашего мелкосерийного производства ФГУП НИИЭМ в г. Истра, Московской обл.

Конструктивные параметры ПР-3

Поставленная задача была решена следующим образом: разработан специальный малогабаритный дозирочный насос с приводом для перемещения его плунжера (рис. 1). Особенностью данного насосного устройства является конструкция камеры вытеснения А, которая образована корпусом 1, упругой дозирочной диафрагмой 2 с центральным отверстием и взаимодействующей с ней торцевой частью плунжера 3. Диафрагма 2 с центральным отверстием и плунжер 3 одновременно являются входным клапаном насосного устройства.

Вход в насос имеет упругую дополнительную диафрагму 4, которая центральной частью закреплена на плунжере и выполняет функцию всасывания жидкости, что исключает влияние изменения давления на входе в насос на точность его работы.

Точность работы насоса данной конструкции зависит от точного позиционирования плунжера в его крайних положениях. Ошибка позиционирования на 0,05 мм приводит к изменению объема порции на 1 %. Для того, чтобы добиться высокой точности позиционирования плунжера была применена кинематическая схема с минимальным числом элементов, имеющих люфты. В качестве привода насоса применен шаговый двигатель 6, на валу которого с эксцентриситетом расположен подшипник толкателя плунжера.

Начальное положение вала двигателя в конце фазы выброса определяется оптическим датчиком 9. Вращению вала двигателя в одном направлении соответствую-

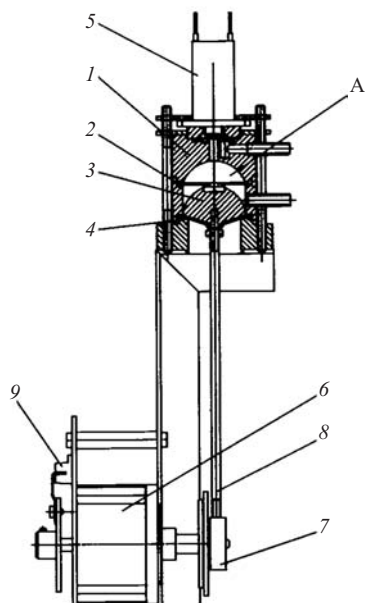


Рис. 1. 1 — корпус дозатора, 2 — упругая дозировочная диафрагма, 3 — торцевая часть плунжера, 4 — упругая дополнительная диафрагма, 5 — выходной клапан, 6 — шаговый двигатель, 7 — эксцентриситет с подшипником, 8 — плунжер, 9 — оптический датчик, А — камера вытеснения.

ет фаза всасывания, в другом направлении — фаза выброса.

Поворот вала двигателя на 180° соответствует 200 шагам. Эксцентриситет рассчитан таким образом, что для рабочего хода плунжера требуется 150 шагов. Путем изменения числа рабочих шагов двигателя корректируется величина порции.

Электронная схема полуавтомата обеспечивает алгоритм управления шаговым двигателем и выходным клапаном. Алгоритм управления включает в себя временные задержки, исключающие влияние переходных процессов в работе насоса на его точность.

Детали насоса, контактирующие с лекарственным препаратом, изготовлены из нержавеющей стали и силиконовой резины, легко снимаются для промывки,

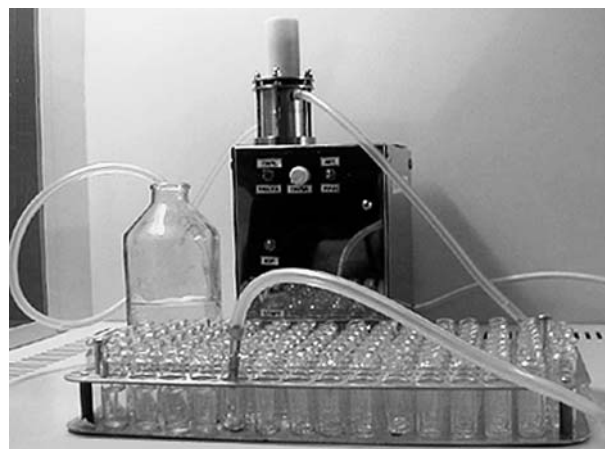


Рис. 2. ПР-3 в рабочем состоянии. Компактность прибора позволяет свободно размещать его внутри ламинарной камеры с вертикальным воздушным потоком.

стерилизации или замены [5]. Технические характеристики ПР-3 приведены в табл. 1

Испытания полуавтомата розлива ПР-3.

При испытаниях величина порции определялась весовым методом с применением электронных весов ACCULAB, имеющих чувствительность 0,001 г, класс точности F1.

Проводились измерения каждой порции в начале испытаний с дальнейшим увеличением интервала между измерениями.

Сравнительные результаты измерений приведены в табл. 2.

Приведенные в табл. 2 данные показывают, что при розливе 30000 доз ПР-3 допускает ошибку не более 50 мг, в то время как остальные дозаторы дают более значительную ошибку в дозировании, что приводит к потерям лекформы и дорогостоящей субстанции.

Хуже всего зарекомендовал себя дозатор типа ДЖВ-1. Ошибка при дозировании составила 25 %, а в некоторых флаконах и до 50 %.

Долговременные испытания полуавтомата розлива ПР-3 (более полугода) показали, что при первом включении или при включении после длительного перерыва

Таблица 1

Технические характеристики ПР-3

Наименование параметра	Показатели
Способ дозирования	Объемный
Объем дозы в мл	В диапазоне 1 – 25
Точность дозы, % (не хуже)	± 1
Производительность (количество доз в час):	
при объеме дозы 1 мл	2500
при объеме дозы 25 мл	300
Коррекция дозы, %	± 3 (дискретная)
Величина шага коррекции, %	0,65
Число шагов коррекции	9
Электропитание (В, Гц)	220, 50
Потребляемая мощность (Вт)	100
Масса (кг)	5
Габаритные размеры (мм)	220 × 125 × 250

Таблица 2

Сравнение точности дозирования трех дозаторов различной конструкции

Порядковый номер измерений	Общее число порций на момент проведения измерений	Величина измеренной порции (г)		
		ДЖВ-1	А-2	ПР-3
1	1	3,005	3,001	3,002
2	100	3,031	3,005	3,025
3	150	3,033	3,008	3,025
4	300	3,042	3,012	3,029
5	1000	3,184	3,015	3,032
6	5000	3,391	3,043	3,041
7	10000	3,423	3,065	3,043
8	20000	3,608	3,158	3,045
9	30000	3,725	3,246	3,049

ва в работе за первые 100 – 300 доз происходит увеличение взвешиваемой порции примерно на 1 %, затем происходит линейное увеличение взвешиваемой порции на 2 % за 70 – 85 тыс. порций до износа дозирочной диафрагмы. При износе дозирочной диафрагмы может происходить как увеличение, так и уменьшение порции. Время “жизни” диафрагмы зависит как от конструктивных факторов (качества изготовления соответствующих деталей), так и от физико-химических свойств препарата.

Заложенная в конструкцию прибора возможность произвести коррекцию порции препарата как при первом включении, так и при дальнейшей эксплуатации позволяет устранить этот недостаток.

Таким образом, сконструированный ФГУП НИИЭМ (г. Истра) и испытанный в производстве пептидных препаратов в ИМГ РАН дозатор ПР–3 (рис. 2) может быть с успехом использован для малых производств

лекарств и в аптеках для розлива водных растворов лекарственных форм.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра биомедицинских технологий ИМГ РАН за помощь в проведении испытаний полуавтомата розлива ПР 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакопейная статья ФС 42–3919–00 “Раствор семакса 0,1 %”.
2. Фармакопейная статья предприятия ФСП 42–0172–1610–01 “Семакс капли назальные 1 %”.
3. Фармакопейная статья предприятия ФСП 42–0172391303 “Минисем® капли назальные 0,01 %”.
4. ОСТ 64–992–85 “Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование”.
5. Н. И. Постоюк, Л. С. Салова, В. П. Чехонин, А. с. СССР № 1086215, *Бюлл. изобрет.*, № 14 (1984).

Поступила 15.09.05

A SEMI-AUTOMATIC MACHINE FOR DOSED BOTTLING OF PEPTIDE PREPARATIONS

L. V. Neumyvakin¹, N. I. Postoyuk², and V. Ya. Zubtsov²

¹ Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 123182 Russia

² Institute of Electromechanical Research, Town of Istra, Moscow Region

This idea, design, and implementation of the PR-3 semi-automated machine, which is a low-cost and reliable mechanism intended for dosed bottling of peptide preparations. This dosing and filling machine has proved effective in small-scale production of pharmaceutical preparations. Comparative characteristics of various dosing machines are considered.