

УДК 615.011:615.453.3

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОХВИЛЬОВОЇ СУШКИ ГРАНУЛ ЦЕОЛІТУ ПРИРОДНОГО ТА ЇЇ ВПЛИВУ НА ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Рибачук В.Д.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків
v.d.rybachuk@gmail.com

Техніка вологого гранулювання дуже часто використовується при приготуванні вільно сипких гранулятів при виробництві таблеток та капсул. Важливо щоб отримані за даною технологією гранули були відповідним чином висушені перед подальшою обробкою. Процес сушіння, спосіб його здійснення та тривалість впливають не тільки на кінцеві властивості гранул, а також на якість кінцевого продукту. Вкрай важливо, щоб цей процес був цілком контрольованим та керованим, а результат цілком передбачуваним [1-2].

Звичайні способи сушіння, що використовуються у фармацевтичній промисловості, переважно включають в себе сушку гарячим повітрям в сушарці поличній та сушку в умовах псевдозрідженого шару. В цих методах використовуються різні способи видалення вологи і вони відрізняються своїми можливостями. В останні роки, суттєвий інтерес науковців викликає спосіб мікрохвильової сушки як альтернатива існуючим методам [3-6]. В даному способі сушіння, вологий матеріал піддають дії високочастотних електромагнітних хвиль, під дією яких молекули води (диполі) починають робити коливальні і обертальні рухи, орієнтуючись з частотою поля по його електричних лініях. Розігрів відбувається у всьому об'ємі матеріалу, причому більш вологі ділянки отримують більше енергії. За рахунок цього відбувається рівномірне видалення вологи, сушка продукту і вирівнювання вологості в усьому обсязі продукту. Мікрохвильова сушка є особливо корисною для чутливих до вологості матеріалів якими є більшість фармацевтичних субстанцій. Крім того, технологія мікрохвильової сушки корисна для отримання лікарських форм з високим ступенем чистоти, так як цей метод забезпечує можливість сушки в тому ж самому виробничому контейнері, що зменшує ймовірність перехресного забруднення речовини та її безпосереднього контакту з персоналом [3,5].

Різні автори досліджували вплив виду та параметрів обладнання на діелектричні властивості матеріалів при мікрохвильовому сушінні. Було повідомлено, що в процесі сушки може виникнути локалізований нагрів, а для його подолання необхідно застосовувати перемішування. Було повідомлено, що різні матеріали мають різну здатність поглинати мікрохвильове випромінювання і генерувати тепло під час діелектричного нагріву, що має бути

враховане оскільки більшість фармацевтичних препаратів зазвичай багатокомпонентні за складом [7-9].

З огляду на потенційну користь мікрохвильової технології в процесі сушіння гранул, метою даної роботи явилось вивчення впливу мікрохвильового випромінювання на технологічні властивості гранул цеоліту природного в порівнянні з традиційним способом, визначення оптимальних режиму сушки та вологомісткості матеріалу.

Матеріали та методи

Гранули цеоліту природного готували методом вологого гранулювання з використанням лабораторного гранулятора НГ-12 Маріупольського заводу технологічного обладнання. До складу гранул увійшов порошок цеоліту природного та зв'язуючі речовини (7% крохмальний картопляний клейстер та 7% розчин полівінілпіролідону (ПВП)) у кількості 25% від маси сухого продукту. Отримані гранули розподіляли на дві рівні частини і піддавали висушуванню у мікрохвильовій печі та сушарці поличній.

Мікрохвильова сушка проводилася в мікрохвильовій печі (Delfa D20MW) з встановленою потужністю на рівні 119 Вт, 280 Вт, 336 Вт, 462 Вт, 595 Вт та 700 Вт. Піч складалась з одного магнетрона із статичним мікрохвильовим розсіювачем для рівномірного розподілу НВЧ. Для сушіння 500 г гранул завантажували в циліндричний НВЧ-сумісний пластиковий контейнер діаметром 225 мм і висотою 45 мм та поміщали у піч. Товщина шару гранул в контейнері становила близько 17 мм. Вміст залишкової вологості виражали як кількість грам води, що приходить на один грам сухої речовини (г.в./г.с.р.). Сушіння матеріалу проводили до отримання вологомісткості 0,01 г.в./г.с.р. або менше. Для порівняння іншу групу гранул висушували у сушарці поличній при температурі 50 °С протягом 90 хвилин.

Визначення вологомісткості гранул проводили за втратою маси при висушуванні за методикою Державної фармакопеї України (ДФУ) п. 2.2.32 [10]. Наважки близько 2 г гранул відібрані з інтервалом в 1 хв. вмішували у зважений сухий бюкс, зважували, висушували у сушильній шафі при 105°C до постійної маси та знову зважували. Вміст вологи (грам води/грам сухої речовини) визначали з врахуванням різниці маси до та після висушування.

Фракційний склад гранул визначали за допомогою стандартного набору сит з діаметром отворів 2,0; 1,0; 0,5 та 0,25 мм. Наважку 100 г вмішували на верхнє сито та струшували протягом 10 хв. За отриманими даними визначали середній розмір часток за методикою ДФУ п. 2.9.38 [10].

Крихкість гранул визначали з застосуванням фріабілятора Pharma Test PTF 10E/ER, Німеччина за методикою ДФУ п. 2.9.7 [10]. Наважку 10 г гранул з розміром від 0,5 до 1 мм, поміщали в барабан фріабілятора і піддавали випробуванню протягом 10 хв. при швидкості обертання барабану 25 обертів за хвилину. Після випробування, гранули знепилювали

за допомогою сита з розміром отворів 0,25 мм, зважували та розраховували їх крихкість у відсотках за формулою:

$$F = \frac{M_0 - M_{10}}{M_0} \times 100$$

де F - крихкість (%), M_0 та M_{10} маси наважки до та після випробування відповідно.

Для визначення щільності гранул до усадки (ρ_n) та після усадки (ρ_{yc}) наважку 100 г гранул поміщали у циліндр об'ємом 250 мл, вимірювали зайнятий ними об'єм (V_n) та струшували до постійного об'єму (V_{yc}) за допомогою лабораторного пристрою для визначення насипної щільності (Pharma Test PTF PT-TD200, Німеччина). Щільність (ρ) до та після усадки розраховували як співвідношення маси до відповідного об'єму гранул (ДФУ п. 2.9.34 [10]).

Для характеристики плинності гранул розраховували коефіцієнт Гауснера (H_R) і показник

стислості (показник Карра (I_C)) (ДФУ п. 2.9.36 [10]) за формулами:

$$H_R = \frac{\rho_{\text{обн}}}{\rho_t};$$

$$I_C = \frac{\rho_{\text{обн}} - \rho_t}{\rho_{\text{обн}}} \times 100.$$

Результати та обговорення

Вивчення впливу інтенсивності НВЧ-випромінювання на швидкість сушіння гранул целюліти природного зволоженого 7% крохмальним картопляним клейстером показало (рис.1), що рівень потужності мікрохвильового випромінювання та час витрачений на отримання певної вологомисткості знаходяться у зворотній залежності. Так при збільшенні потужності від 119 Вт до 700 Вт час витрачений на сушіння скоротився більше ніж удвічі.

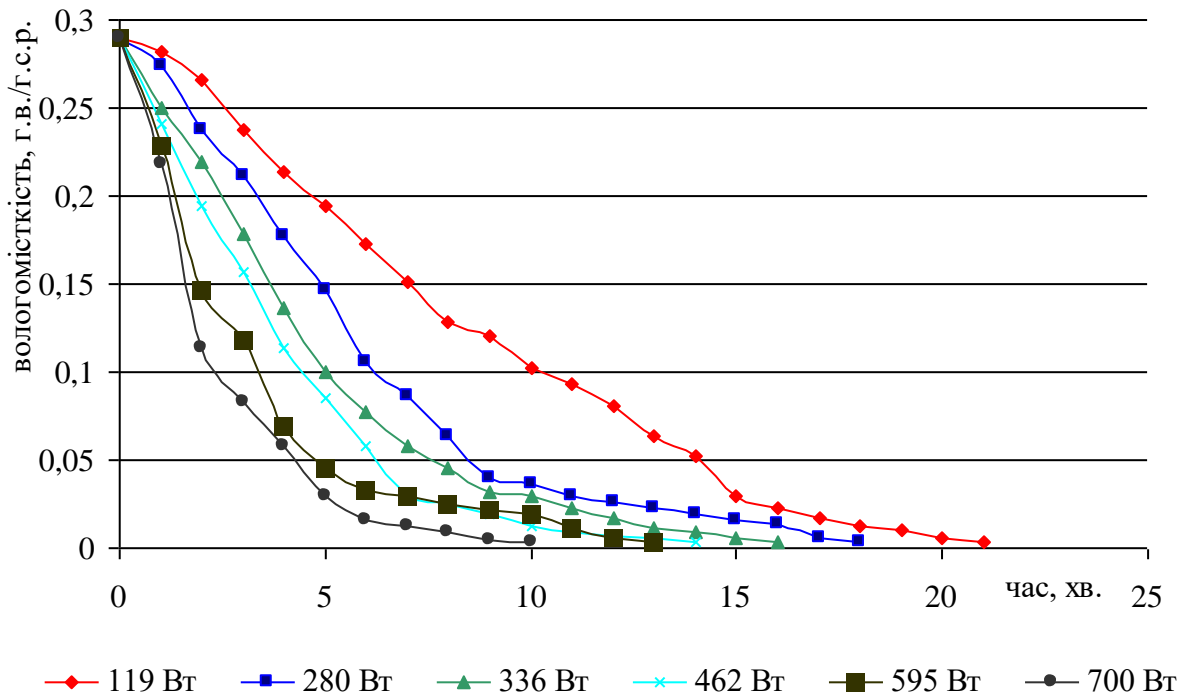


Рис.1. Залежність вологомисткості гранул від часу та потужності НВЧ-випромінювання

Аналізуючи криві змін вологомисткості матеріалу, можна умовно виділити два періода сушіння, що відрізняються своєю швидкістю. Перший період (вологомисткість 0,29-0,05 г.в./г.с.р.) характеризується майже постійною швидкістю сушіння (за рівні проміжки часу видаляється однакова кількість вологи) і в цей час видаляється переважно вільна волога, що знаходиться на поверхні гранул. Після досягнення критичного вологомистку (приблизно 0,04-0,05 г.в./г.с.р) починається другий період, під час якого видаляється волога із внутрішніх пор матеріалу. Звертає на себе увагу динаміка зміни

швидкості сушіння матеріалу (грам вологи / хвилину), яка виражається тангенсом кута нахилу дотичної проведеної до точки кривої сушки матеріалу, від рівня НВЧ-випромінювання у різні періоди (рис 2). Для першого умовного періоду характерна залежність швидкості видалення вологи від обраного режиму сушки, а значення відповідних параметрів для мінімальної та максимальної потужностей різняться більш ніж в чотири рази. Швидкість сушіння під час другого періоду майже не змінюється зі збільшенням НВЧ-випромінювання (рис.2).

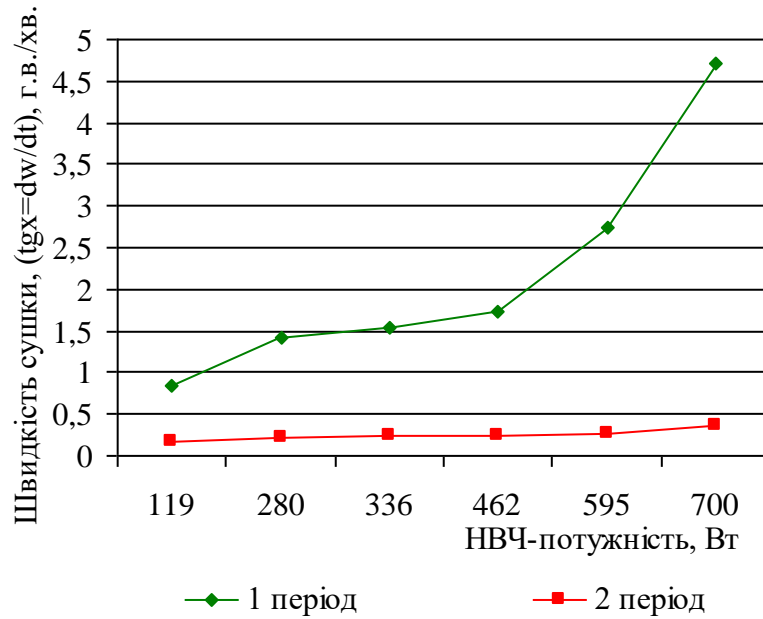


Рис.2. Крива швидкості сушки

Розподіл гранул, що висушені у сушарці полицній та мікрохвильовій печі, за середніми розмірами часток, наведено на рис. 3. Середні діаметри гранул після НВЧ-сушки можна порівняти з діаметрами гранул (одного і того ж складу)

висушених загальноприйнятим методом. Незначне зменшення середнього розміру часток в межах 3-4% є несуттєвим з технологічної точки зору. Зміна рівня мікрохвильового випромінювання також істотно не вплинула на зернистість матеріалу (рис. 4).

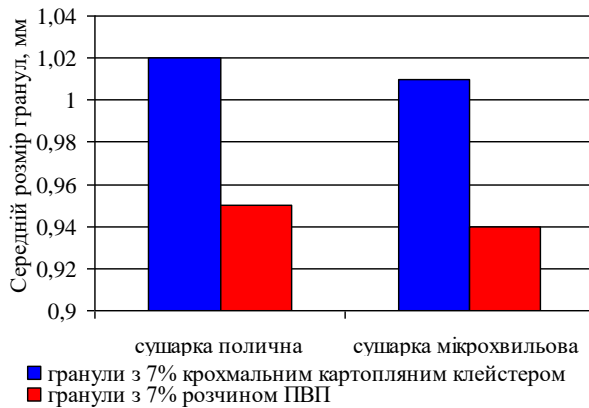


Рис.3. Середній розмір гранул

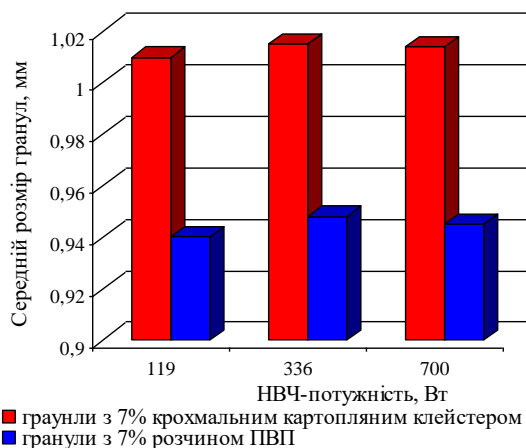


Рис.4. Середній розмір гранул в залежності від потужності НВЧ-сушки

Різні способи сушіння також не чинять негативного впливу на динамічні властивості гранул, що підтверджується значеннями індексу Карра та

коефіцієнту Гауснера (табл. 1). Обидва індикатори показали, що всі серії отриманих гранул, мали дуже добру плинність.

Таблиця 1. Динамічні властивості гранул висушених різними методами

Вид сушки	Зволожувач	I _c	H _R
В сушарці поличній	7% крохмальний	9,21	1,08
Мікрохвильова сушка	картопляний клейстер	9,43	1,10
В сушарці поличній	7% розчин ПВП	2,07	1,01
Мікрохвильова сушка		2,27	1,02

Вивчення впливу значення вологомісткості на механічну міцність гранул та таблеток отриманих на їх основі наведено на рис. 5. Отримані експериментальні дані свідчать, що гранули отримані із застосуванням обох зволожувачів мали приблизно однакову механічну міцність в межах вмісту вологи 0,02-0,06 г.в./г.с.р., а в межах вологомісткості 0,06-0,09 г.в./г.с.р. найбільшу стійкість до стирання продемонстрували гранули з крохмальним клейстером. Проте слід зазначити, що сучасним вимогам відповідають лише гранули вологомісткості яких не перевищувала 0,05 г.в./г.с.р. Після пресування зазначеного грануляту в таблетки діаметром 12 мм та визначення стійкості таблеток до роздавлювання встановлено, що вимогам ДФУ [10] відповідають таблетки отримані з гранул

вологомісткості яких становила 0,03-0,07 г.в./г.с.р. Враховуючи дані оптимальної вологомісткості гранул і таблеток слід зробити висновок, що найоптимальнішим його рівнем, який може бути рекомендований як для гранул так і для таблеток на їх основі є діапазон 0,03-0,05 г.в./г.с.р. Знання оптимальних меж вологомісткості дозволяє запропонувати режими потужності НВЧ-випромінювання та час сушки гранул цеоліту природного для кожного з режимів (табл.2). Як свідчать дані таблиці, час необхідний для висушування гранул цеоліту природного до оптимальної вологомісткості НВЧ-сушінням становить від 3 до 14 хв, що є набагато швидшим ніж при використанні звичайних методів висушування [3].

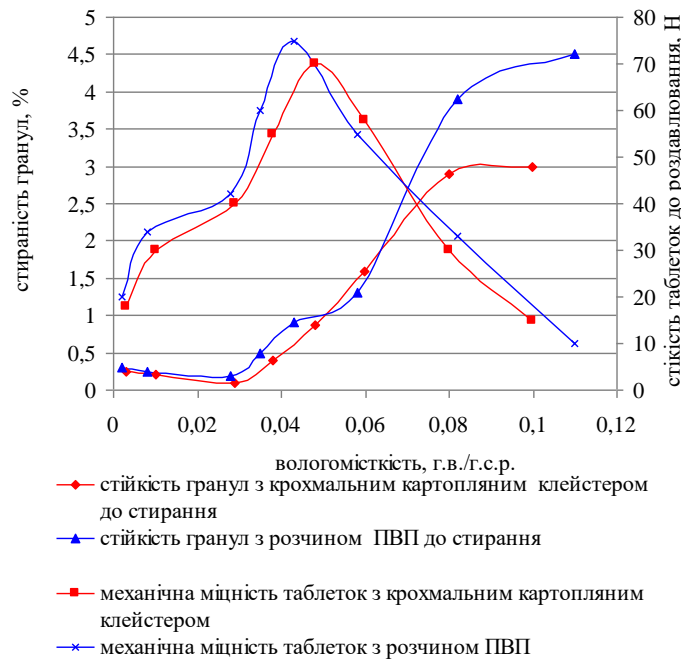


Рис. 5. Механічна міцність гранул та таблеток на їх основі.

Таблиця 2. Параметри мікрохвильової сушки гранул цеоліту природного

Потужність НВЧ-випромінювання, Вт	119	280	336	462	595	700
Час сушки, хв.	11-14	7-11	5-10	5-7	4-7	3-5

Висновки

1. Досліджено вплив мікрохвильового випромінювання на динаміку сушки гранул цеоліту природного, значення їх технологічних властивостей,

та доведена доцільність використання даного способу сушіння матеріалу в технології отримання лікарських форм на основі цеоліту природного.

2. Визначено оптимальний рівень вологомісткості для гранул і таблеток цеоліту природного на рівні 0,03-0,05 г.в./г.с.р.
3. На підставі аналізу одержаних даних обґрунтована тривалість процесу сушки в залежності від потужності НВЧ-випромінювання 119-700 Вт потягом 3-14 хв.
4. Доведено, що використання мікрохвильової сушки в технології твердих лікарських форм цеоліту природного дозволяє отримувати продукцію високої якості, а сам метод, водночас зі своєю простотою у відтворенні, відрізняється значною швидкістю у порівнянні зі звичайними методами сушки.

References

1. Comparative study of the effect of drying temperatures and heat-moisture treatment on the physicochemical and functional properties of corn starch [text] / P. Malumbam etc. // Carbohydr. Polym. – 2010. – №79. – P.633-641.
2. Avula P.R. Influence of dependent variables on granule formulation using factorial design: microwave irradiation as one of the factor / P.R. Avula, H. Veeramani // Int. Current Pharm. J. – 2013. – 2013. – №2(7). – P. 115-118
3. Schiffmann R. F. Microwave and Dielectric Drying / R. F. Schiffmann. // In: Mujumdar A.S. (ed.). Handbook of Industrial Drying. 4rd ed. – Taylor and Francis Group, 2015. – P. 283-303.
4. Corredor, C. C. Comparison of near infrared and microwave resonance sensors for at-line moisture determination in powders and tablets / C. C. Corredor, D. Bu, D. Both // Analytica Chimica Acta. – 2011. – № 696. – P. 84-93.
5. Wani Snehal., D. Microwave and its role in pharmaceutical sector: a review / D. Wani Snehal., A. Khot Nitiin // Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci. – 2014. – №5. – P. 1128-1135.
6. Hapse, S. Effect of microwave drying in improving granule characteristics of tablets / S. Hapse, B. Babasaheb, K. Preeti // IJRPC. – 2012. – №2(1). – P. 22-26.
7. Berteli1, M. N. Study of the microwave vacuum drying process for a granulated product / M. N. Berteli1, E. Rodier, A. Marsaioli Jr. // Brazilian J. of Chem. Engineering. – 2009. – №2. – P. 317 – 329.
8. Barbaa A.A. Microwave assisted drying of cellulose derivative (HPMC) granular solids / A.A. Barbaa, Dalmora A. // Powder Tech. – 2013. – №237. – P. 581-585.
9. Heng, P.W.S. Dielectric properties of pharmaceutical materials relevant to microwave processing: effects of field frequency, material density and moisture content / P.W.S. Heng, Z. Loh, C.V. Liew, C. Lee // J. of Pharm. Sc. – 2010. – №9. – P. 941-957.
10. The State Pharmacopoeia of Ukraine : in 3 Volumes / State Enterprise "Scientific and Expert pharmacopoeia Centre". – 2nd ed. - Kharkov: State Enterprise "Scientific and Expert pharmacopoeia Centre", 2015. - Volume 1. - 1128 p.

UDC 615.011:615.453.3

RESEARCH OF MICROWAVE DRYING OF NATURAL ZEOLITE GRANULES AND ITS INFLUENCE ON THE TECHNOLOGICAL PROPERTIES

Rybachuk V.D.

Introduction. The wet granulation technique is often used in the preparation of free-flowing granules in the manufacture of tablets and capsules. It is very important that granules obtained by this technology be dried before further processing. And also, it is important that the method of drying is entirely controlled and managed and the result is quite predictable. In recent years, microwave drying of granules make a considerable interest. Microwave drying is especially useful for moisture sensitive materials which are mostly pharmaceutical substances. Microwave drying technology is useful for dosage forms with high purity, since this method provides the possibility of drying in the same container production, which reduces the chance of cross contamination of matter and its direct contact with staff. The aim of this work was to study the effect of microwave radiation on the technological properties of natural zeolite peets compared to traditional convection method and to determine the optimal drying modes and specific humidity of the material. **Material & methods.** Granules were prepared by wet granulation technology by using a laboratory granulator NG-12. As the humidifier we used potato starch gel and PVP in an amount of 25% by weight of the dry product. The resulting granules were divided into two equal parts and subjected to drying in a microwave oven (Delfa D20MW) of installed capacity (119 W, 280 W, 336 W, 462 W, 595 W and 700 W) and shelf dryer to a residual moisture level of 0.01 g.w./g.d.m. or less. Determination of the specific humidity of granules was carried out by mass loss on drying. Fractional composition of granules was determined using a standard set of sieves with the diameter of the holes 2.0; 1.0; 0.5 and 0.25 mm. The friability of the granules was determined using friabilator Pharma Test PTF 10E / ER, Germany. To characterize the fluidity of granule Carr's indicator (I_C) and coefficient Hausner (H_R). **Results & discussion.** The results of experimental studies have shown a significant impact of intensity microwave radiation on the rate of drying material. With an increase in power from 119 watts to 700 watts time spent on drying decreased more than twice. Changing the speed of drying material took place in two periods. In the first period (humidity of 0,29-0,05 g.w./g.d.m.) free moisture located mainly on the surface of the granules is removed in the first period, in the second period (0,04-0,05 g.w./g.d.m.) moisture from the inner pores of the material is removed. Type of drying does not significantly affect the distribution of particle size. Different amounts of microwave radiation also not significantly affect the size and rheological properties of the granules. The last one was confirmed by values of Carr's index and coefficient of Hausner. Both indicators showed that all series of obtained granules have very good flowability. Study of the influence of specific humidity values on the mechanical strength of granules and tablets obtained on the basis showed that its most optimal level, which can be

recommended both for granules and for tablets, is based on their range of 0,03-0,05 g.w./g.d.m. Knowing the limits of specific humidity allows to choose optimal modes of power microwave radiation for drying a natural zeolite granules. **Conclusion.** The effect of microwave radiation on the dynamics of natural zeolite pellets drying on the value of their technological properties. Optimal levels of specific humidity for granules and tablets, providing the best technological properties, is 0,03-0,05 g.w./g.d.m. On the basis of data obtained, the reasonable duration of the process of drying, depending on the power of the microwave radiation, is 3-14 minutes.

Keywords: natural zeolite, granules, microwave drying, humidity, technological properties