

УДК 615.011:615.453.3

ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ УТВОРЕННЯ ГРАНУЛ ЦЕОЛІТУ ПРИРОДНОГО ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ГРАНУЛЮВАННЯ

Рибачук В.Д.

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

Діючі та допоміжні речовини, що використовуються при виробництві препаратів в формі таблеток, в більшості випадків, володіють поганими технологічними властивостями. Даний факт у більшості випадків обумовлює необхідність здійснення попереднього гранулювання маси перед її таблетуванням. На сьогоднішній день існує багато різних способів гранулювання, які поділяються на декілька груп: сухе, вологе та структурне. У грануляторах різноманітних розмірів і конструкцій, що працюють за різними режимами, здійснюються процеси утворення, зростання і ущільнення часток матеріалу, які призводять до отримання гранул різної форми та розміру. На геометричні параметри отриманих гранул впливають як властивості вихідних речовин, що гранулюються, так і спосіб гранулювання, тривалість процесів змішування та обробки гранул в грануляторі, вид та кількість доданого зволожувача тощо [1, 3-5].

З даних літератури відомо, що при гранулюванні найчастіше отримують гранули двох форм: ізодіаметричної та анізодіаметричної. До першої групи форм часток належать як частки правильної шароподібної форми з гладкою поверхнею так і частки іншої форми, у яких довжина, товщина та висота приблизно однакові. Вони, як правило виготовляються гранулюванням у псевдозрідженому шарі, розпилювальним висушуванням, пелеталізацією та обкатуванням у дражувальних когках. Гранули анізодіаметричної форми, в яких довжина у декілька разів перевищує товщину та висоту, отримують найчастіше методами екструзії та компактування [3].

Форма та розмір гранул, з технологічної точки зору, виступають ключовими факторами що обумовлюють, крім органолептичних характеристик продукту, його технологічні властивості такі як фракційний склад, насипний об'єм, здатність матеріалу до усадки, пористість, плинність, механічну міцність тощо. Правильно обраний для конкретних умов спосіб гранулювання забезпечує отримання готового продукту із заданими технологічними показниками в залежності від потреб виробництва [7].

З огляду на вищевикладене, метою даної роботи явилось вивчення впливу способу та умов гранулювання на кінетику гранулоутворення цеоліту

природного та деякі якісні характеристики отриманих гранул.

Матеріали та методи

В якості об'єктів дослідження слугували гранули цеоліту природного отримані з використанням 3%, 5%, 7% і 10% крохмального картопляного клейстеру та розчину полівінілпіролідону (ПВП)

Гранули цеоліту природного готували методом вологого гранулювання з використанням лабораторного роторного гранулятора НГ-12 Маріупольського заводу технологічного обладнання, екструзією за допомогою лабораторного двошнекового екструдера, в лабораторному високошвидкісному змішувачі-грануляторі та у лабораторному дражувальному котлі НСД А-0.25 Маріупольського заводу технологічного обладнання.

Мікроструктуру та форму часток гранул встановлювали за допомогою мікроскопу електронного растрового з камерою низького вакууму та системою енергодисперсійного мікроаналізу РЕМ-106.

Фракційний склад та середній розмір гранул визначали за допомогою стандартного набору сит з діаметром отворів 2,0; 1,0; 0,5 та 0,25 мм. За отриманими даними визначали середній розмір часток за методикою ДФУ п. 2.9.38 [6].

Пористість (Π) визначали, виходячи із значень щільності після усадки (ρ_{yc}) і дійсної щільності (ρ) за формулою:

$$\Pi = \left(1 - \frac{\rho_{yc}}{\rho}\right) \cdot 100$$

Визначення щільності гранул після усадки (ρ_{yc}) проводили за допомогою лабораторного пристрою для визначення насипної щільності (Pharma Test PTF PT-TD200, Німеччина). Щільність (ρ) після усадки розраховували як співвідношення маси до відповідного об'єму гранул (ДФУ п. 2.9.34 [6]).

Фактор форми розраховували як відношення довжини частки гранули до її ширини [3]. Міцність гранул оцінювалась за їх здатністю витримувати навантаження при стисканні [2].

Результати та їх обговорення

Першим етапом наших досліджень було вивчення впливу способу гранулювання на форму гранул. Отримані електронні фотографії окремих часток гранул наведені на рис. 1-4.

Отримані різними способами гранули характеризуються неоднорідною пористою поверхнею. Гранули отримані за допомогою вологого гранулювання у роторному грануляторі та двошнековому екструдері мають анізодіаметричну форму часток з фактором

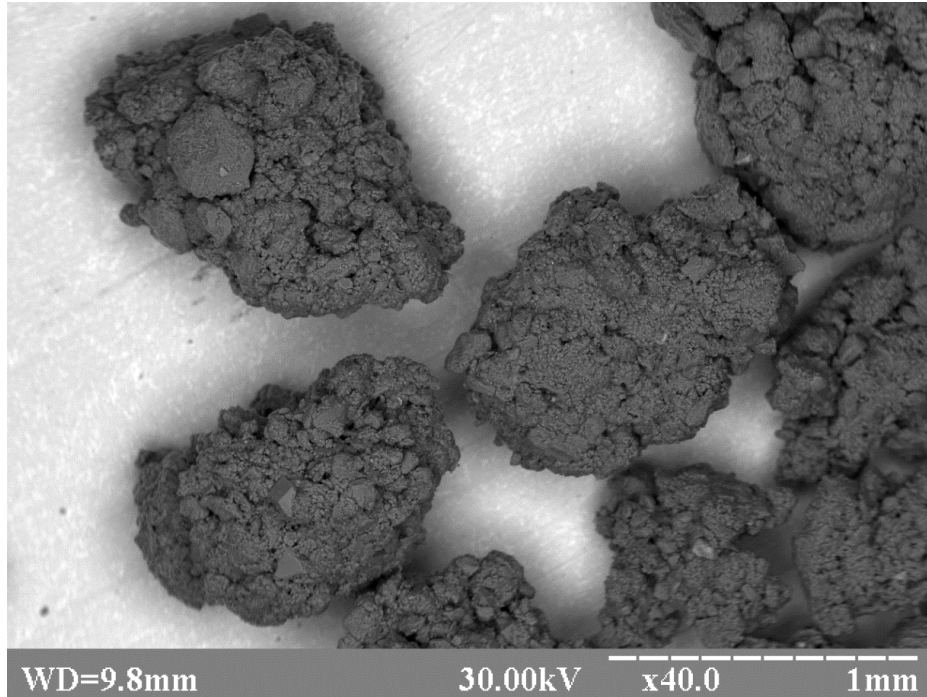


Рис.1: Гранули цеоліту зволожені 7% крохмальним картопляним клейстером отримані у лабораторному роторному грануляторі

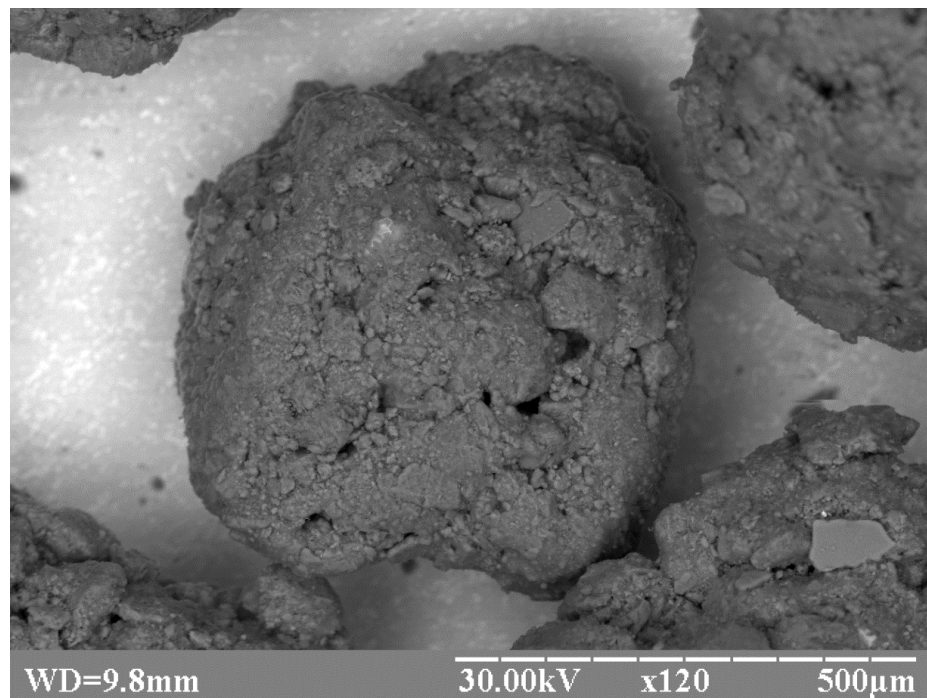


Рис.2: Гранули цеоліту зволожені 7% крохмальним картопляним клейстером отримані у високошвидкісному змішувачі-грануляторі.

форми 1,6-1,7 та 2,5-2,8 відповідно. Гранули отримані у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та окатуванням у дражувальному котлі мали майже округлу анізодіаметричну форму з фактором форми 1,1-1,2. Оскільки існує тісний зв'язок між призначенням гранул та їх формою слід зробити висновок, що для отримання гранул цеоліту природного як проміжного продукту при виробництві

таблеток та капсул найбільш придатними є грануляція у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та у дражувальному котлі, оскільки саме дана форма гранул забезпечує найкращу плинність матеріалу, а для отримання гранул як готової лікарської форми – гранулювання у двошнековому екструдері та роторному грануляторі.

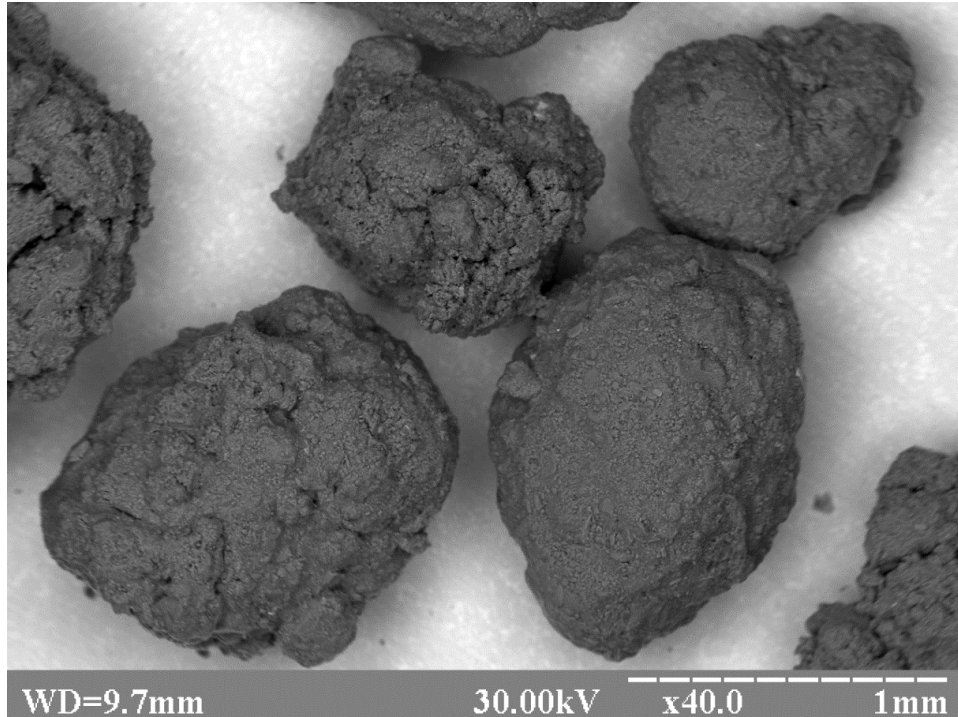


Рис.3: Гранули цеоліту зволожені 7% крохмальним картопляним клейстером отримані окатуванням у дражувальному котлі.

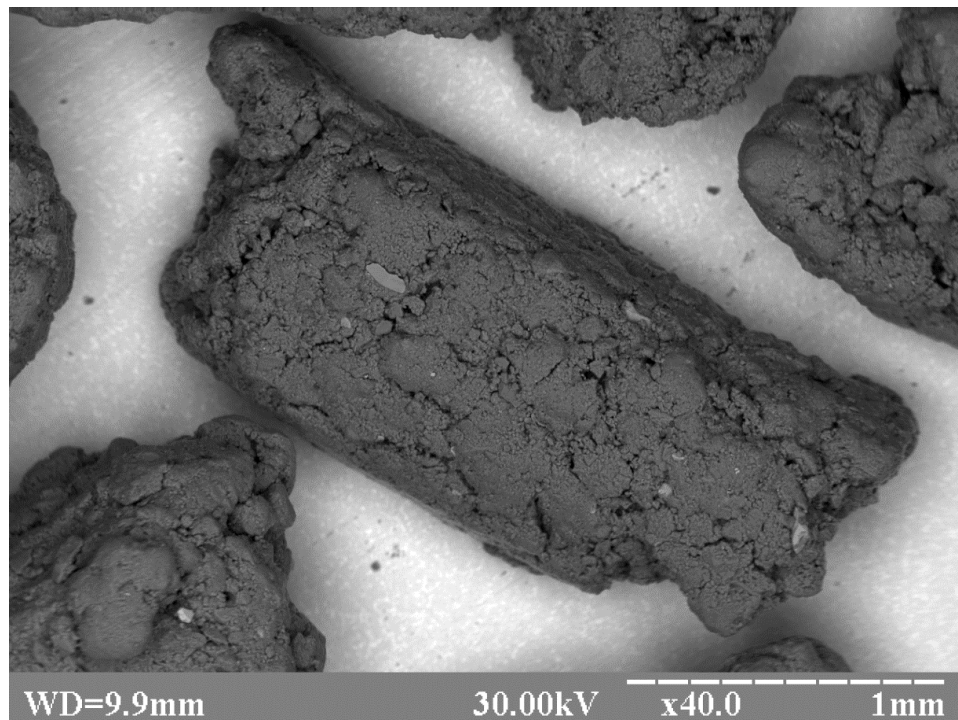


Рис.4: Гранули цеоліту зволожені 7% крохмальним картопляним клейстером отримані у лабораторному двошнековому екструдері.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення впливу виду та концентрації зволожувача, а також способу гранулювання на середній розмір гранул. Результати аналізу (рис. 5-6) показали, що на розмір отриманих гранул впливають обидва даних параметра. Зі збільшенням концентрації крохмального картопляного клейстеру з 3% до 10% спостерігалось збільшення середнього розміру гранул в залежності від методу в середньому в 3-5 разів, про що свідчило збільшення вмісту фракцій з більшим

розміром часток (рис.5). При використанні 3% клейстеру процес гранулоутворення був практично відсутній або відбувався в незначній мірі, про що свідчать значення середнього розміру часток, а перші його суттєві ознаки спостерігались при додаванні з'вязуючої речовини у концентрації більше 5%. Також встановлено, що при використанні крохмального клейстеру в концентраціях 3% та 5% середній розмір отриманих гранул практично не залежав від способу гранулювання, за виключенням

гранул отриманих в дражувальному котлі. Найбільший середній розмір мали гранули отримані у лабораторному дражувальному котлі, а найменший – у високошвидкісному змішувачі-грануляторі.

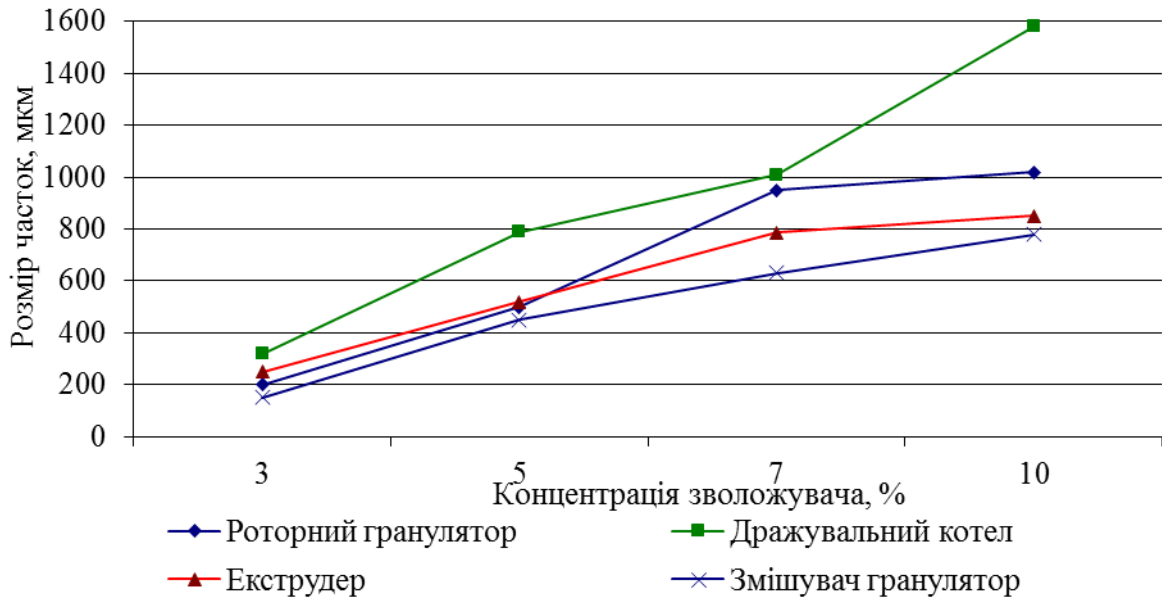


Рис. 5: Середній розмір часток гранул зволжених крохмальним картопляним клейстером

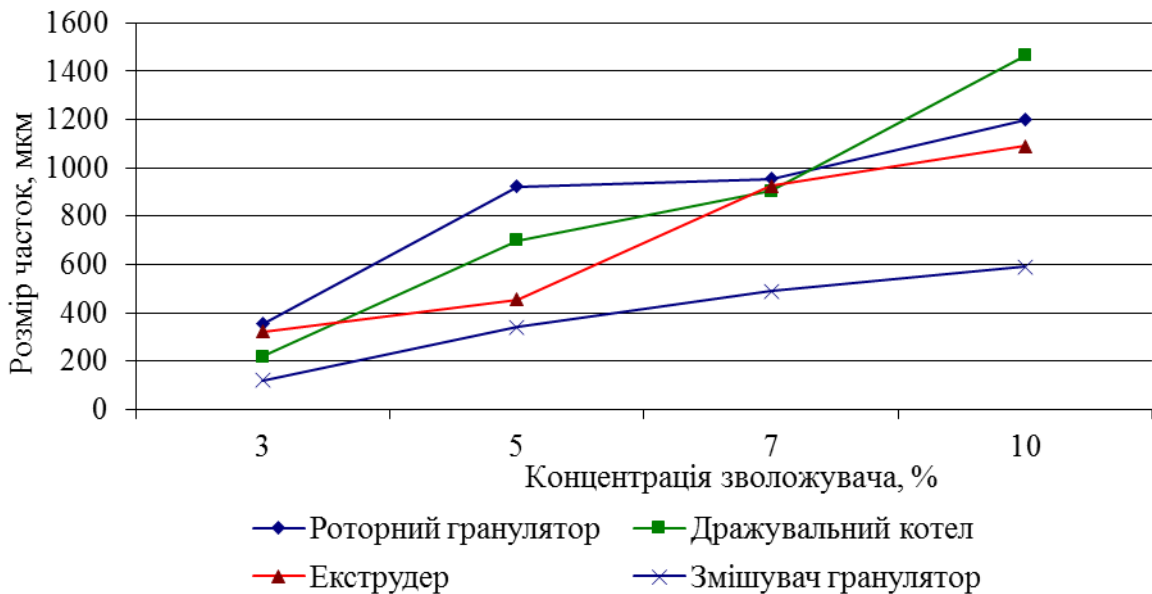


Рис. 6: Середній розмір часток гранул зволжених розчином ПВП

При використанні розчину ПВП різних концентрацій середній розмір гранул змінювався залежно від способу гранулювання в межах 120-1464 мкм. Отримані експериментальні дані також свідчать, що для даної зв'язуючої речовини більш характерна залежність між середнім розміром гранул, концентрацією зволожувача та способом гранулювання.

Фракційний розподіл гранул за розміром в залежності від концентрації зволожувача, що використовувався, нами також аналізувався шляхом розрахунку процентилів d_{10} , d_{50} та d_{90} на прикладі модельних серій гранул отриманих вологим гранулюванням у лабораторному роторному грануляторі. Отримані результати (рис. 7-8)

підтвердили, що помітний процес гранулоутворення починається при використанні зволожувачів у концентраціях вищих 5%, про що свідчить зменшення вмісту дрібної фракції індикатором чого є зміна значення показника d_{10} від 75-135 мкм до 780-1150 мкм, та збільшення вмісту часток великого розміру, про що свідчать значення процентилю d_{90} . Найбільшу зв'язуючу здатність проявили розчини ПВП, що підтверджується більшими значеннями розмірів гранул при однакових концентраціях зволожувачів. Збільшення концентрації обох зволожувачів понад 10% є недоцільною, оскільки призводить до отримання великих за розміром часток гранул. Підсумовуючи експериментальні дані представлені на рис. 5-8 слід зазначити, що в залежності від потреб

виробництва змінюючи концентрацію зволожувача та заданого розміру. спосіб гранулювання можливо отримувати гранули

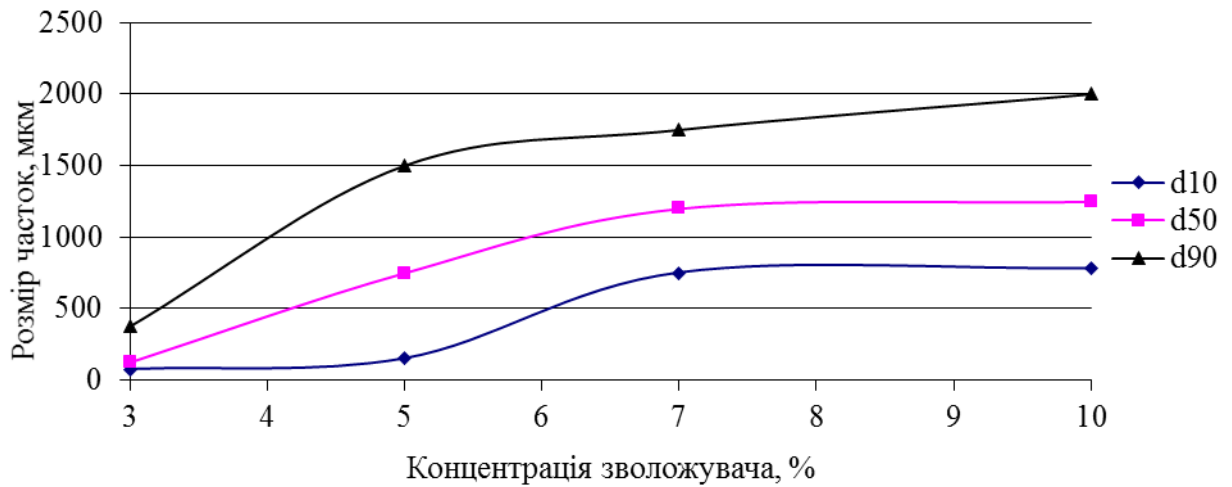


Рис. 7: Фракційний склад гранул зволжених картопляним крохмальним клейстером

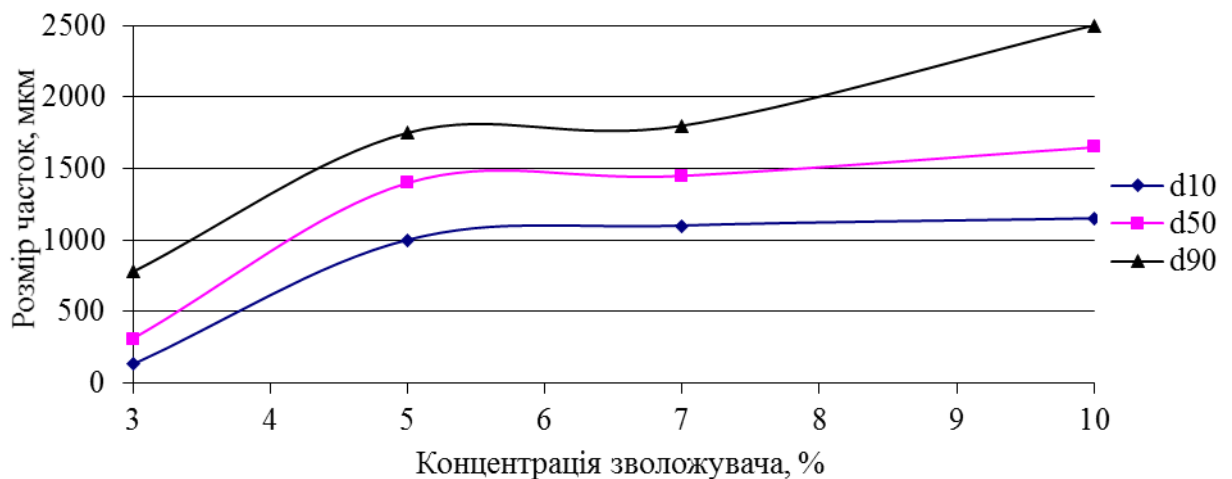


Рис. 8: Фракційний склад гранул зволжених розчином ПВП

Важливим фактором, що також може вплинути на середній розмір гранул є кількість доданого зволожувача. Для дослідження даного параметру та встановлення його оптимальних значень, нами за допомогою роторного гранулятора виготовлялись серії гранул з додаванням крохмального клейстеру та розчину ПВП у кількості від 15% до 35%. Результати розрахунку середнього розміру отриманих гранул (рис. 9) свідчать, що процес гранулоутворення практично відсутній у сумішах що містять зволожувальну речовину в кількостях 15-20%. Найбільш оптимальним вмістом зволожувача для отримання гранул слід вважати межі 25-30%, що дозволяють отримувати гранули з середнім розміром від 450 мкм до 1350 мкм, а

подальший зріст його вмісту призводить до отримання дуже в'язкої маси, що важко гранулюється.

Наступним показником, який також зазнає змін в залежності від зміни концентрації зволожувача та способу гранулювання є пористість. Даний технологічний параметр впливає на механічну міцність гранул і потребує свого вивчення для подальшого прогнозування та варіювання властивостей гранул у відповідності до потреб виробництва. Отримані значення пористості гранул зволжених крохмальним картопляним клейстером та розчином ПВП наведені на рис. 10-11.

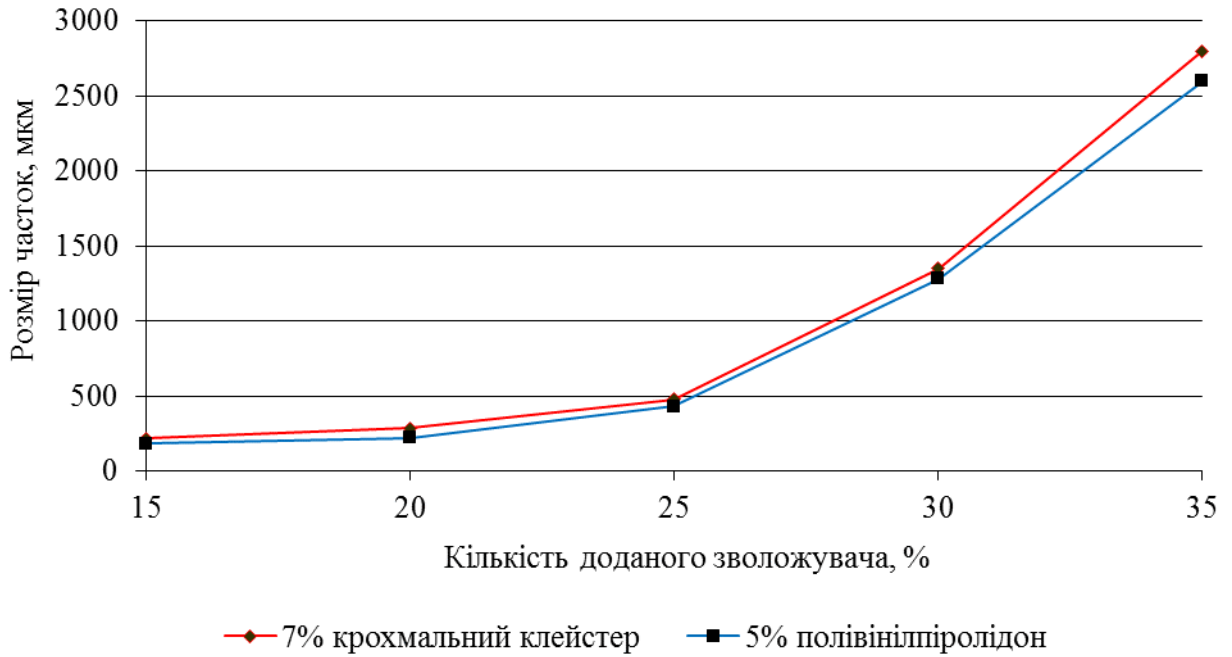


Рис. 9: Середній розмір гранул в залежності від кількості доданого зволожувача

Отримані експериментальні дані свідчать, що при збільшенні концентрації зв'язувальних речовин відбувається збільшення показника пористості, який знаходиться в межах 50-70%. Вплив способу гранулювання на показники пористості матеріалу має для обох речовин різний характер. Так при використанні крохмального картопляного клейстеру найменшими значеннями даного показника характеризуються гранули отримані гранулювання в роторному грануляторі та двошнековому екструдері, а найбільшими – в змішувачі грануляторі та в дражувальному котлі. У випадку використання розчину ПВП найменшу пористість мали гранули отримані в дражувальному котлі, найбільшу – гранулюванням в двошнековому екструдері. Дана

відмінність у значеннях пористості пояснюється особливостями перебігу процесу грануляції та властивостями допоміжних речовин і повинна бути врахована в подальшому при здійсненні грануляції целюліту природного.

Останнім показником, який аналізувався в ході наших досліджень була статична міцність отриманих за різними способами гранул. Експериментальні дані наведені на рис. 12-13 свідчать, що дана властивість знаходиться в зворотній залежності від пористості. Гранули виготовлені з використання розчину ПВП продемонстрували більшу механічну міцність в порівнянні з гранулами що містили крохмальний картопляний клейстер.

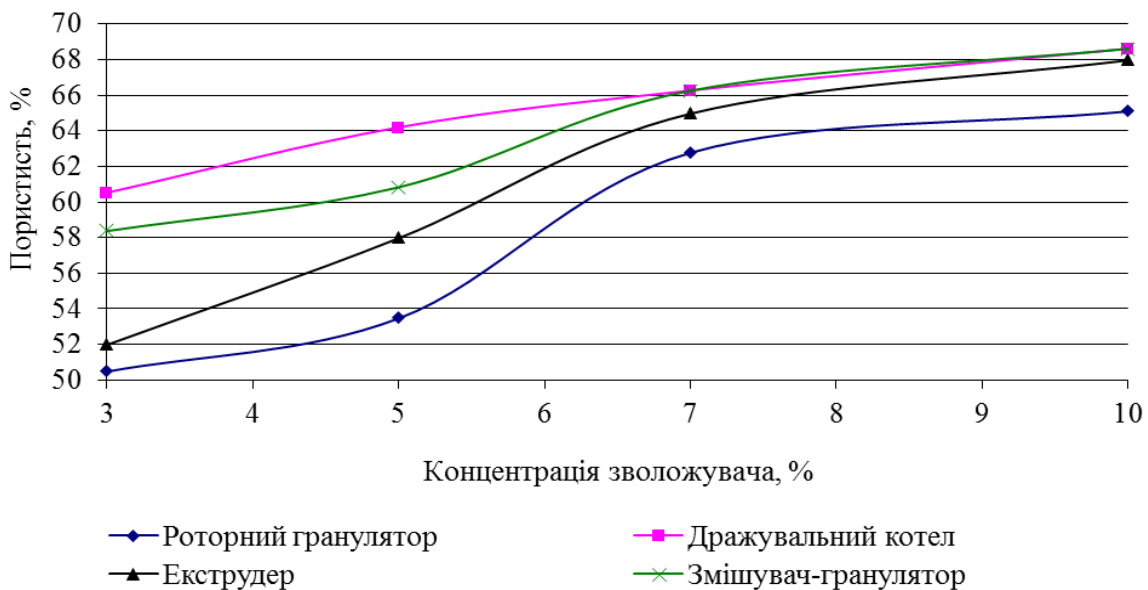


Рис. 10: Пористість гранул отриманих зволоженням крохмальним картопляним клейстером

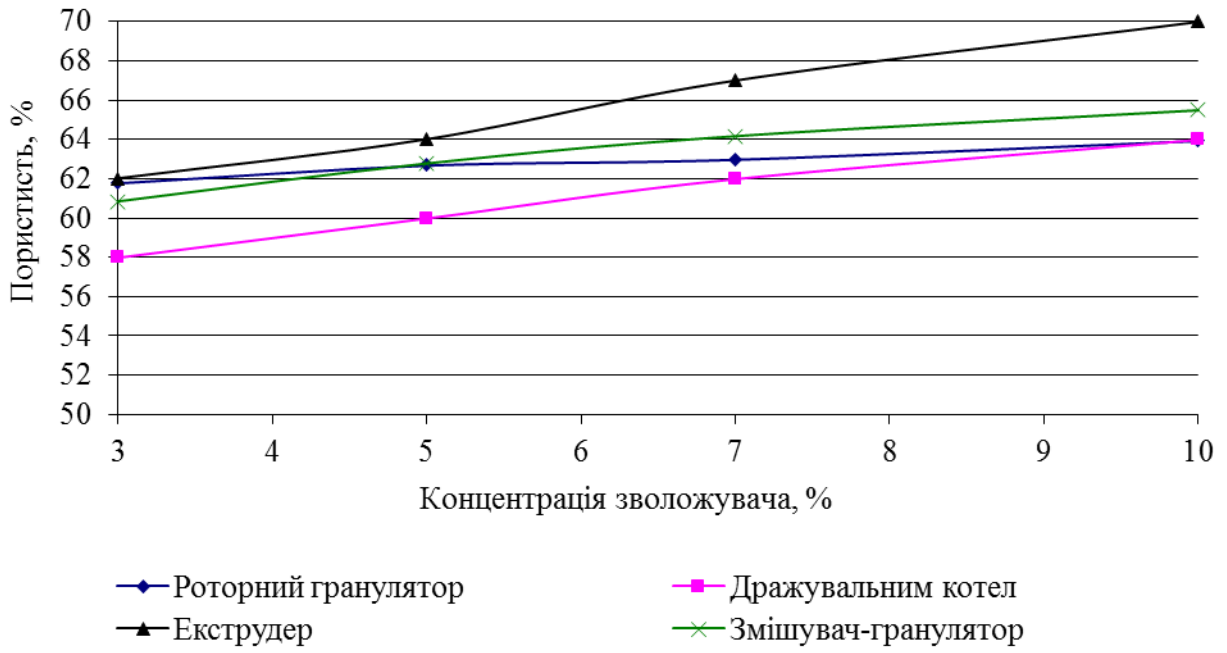


Рис. 11: Пористість гранул отриманих зволоженням розчином ПВП

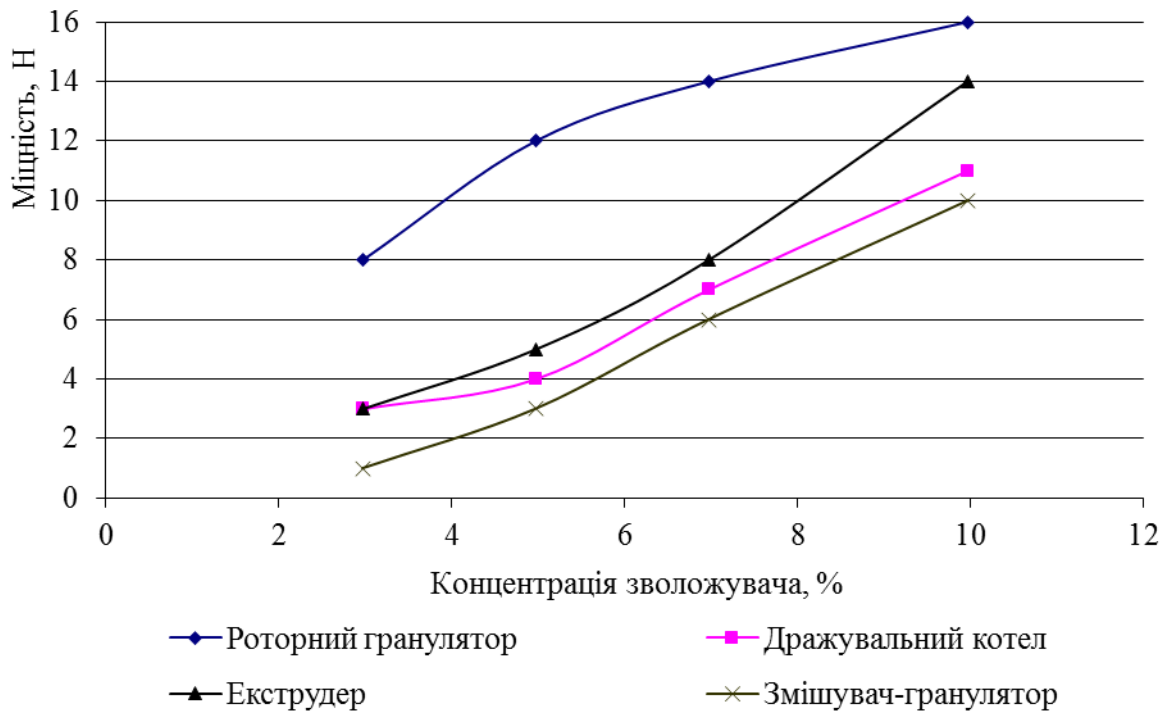


Рис. 12: Стійкість до роздавлювання гранул отриманих зволоженням крохмальним картопляним клейстером

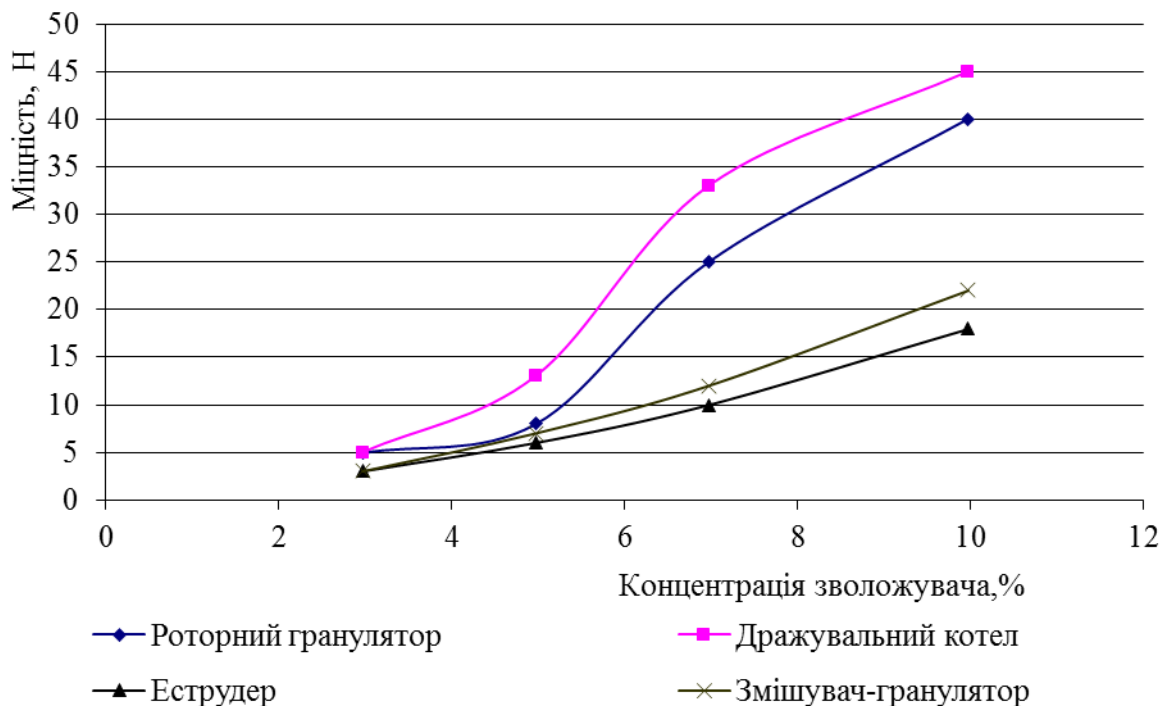


Рис. 13: Стійкість до роздавлення гранул отриманих зволоженням розчином ПВП

Висновки

Досліджено вплив виду та концентрації зволожувача, а також способу гранулювання на кінетику утворення гранул целюліту природного та доведено вплив даних перемінних технологічного процесу на розмір, пористість та механічну міцність гранул. На підставі даних експериментальних досліджень визначено оптимальні концентрації крохмального картопляного клейстеру і розчину полівінілпіролідону, як зв'язуючих речовин для гранулювання целюліту природного, на рівні 5-10%. Встановлено вміст зволожувача в загальній масі, що гранулюється, на рівні 25-30%. Результати експериментальних досліджень використані при розробці складу та технології таблеток, що містять целюліт природний як основний діючий компонент.

References

1. Chen Y.C. Physical and dissolution characterization of cilostazol solid dispersions prepared by hot melt granulation (HMG) and thermal adhesion granulation (TAG) methods / Y. C. Chen, H.O. Ho, J.D. Chiou, M.T. Sheu // *Int. J. Pharm.* – 2014. – №473. – P. 458-468.
2. Dorogyi E.V. Methods of measuring the strength of granules of pelletized sinter charge. / E.V. Dorogyi // *Bulletin of Azov State Technical University.* – 2013. – №27. – P. 7-12.
3. Ennis B. J. Theory of Granulation: An Engineering Perspective / B. J. Ennis // In: Parikh D.M. (ed.) *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology.* 2nd ed. – Taylor & Francis Group, 2005. – P. 7-79.
4. Lin H.L. Process and formulation characterizations of the thermal adhesion granulation (TAG) process for

- improving granular properties / H.L. Lin, H.O. Ho, C.C. Chen etc. // *Int. J. Pharm.* – 2008. – №357. – №206-212.
5. Mangwandi C. High shear granulation of binary mixtures: Effect of powder composition on granule properties / C. Mangwandi, J. Liu, A. B. Albadarin etc. // *Powder Technology.* – 2015. – №270. – P. 424-434.
6. 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.
7. Wade J.B. Feasibility assessment for a novel reverse-phase wet granulation process: The effect of liquid saturation and binder liquid viscosity / Wade J.B., Martin G.P., Long D.F. // *Int. J. Pharm.* – 2014. – №475. – P. 450-461.

UDC: 615.011:615.453.3

THE STUDY OF THE KINETIC OF NATURAL ZEOLITE GRANULES GROWTH AT DIFFERENT WAYS OF GRANULATION

Rybachuk V.D.

Introduction. Active substances and excipients used in the manufacture of medicines in tablet form, in most cases, have poor technological properties. This fact determines the need for prior granulation of mass before compression. Granulators of various sizes and designs, running on different modes, made the formation, growth and consolidation of the powder particles that lead to obtain pellets of different shapes and sizes. From the literature it is known that granulation leads to two forms of granules: isodiametric and nonisodiametric. The first group of particles forms has globular shape with a smooth surface and the proportion in which the length, thickness and height are about the same. They are usually made by

fluidized bed granulation, spray drying, pelletizing and granulation in dragee pan. Granules of nonisodiametric form in which length is several times the width and height are made mostly by extrusion and compacting. The geometrical parameters of obtained granules are affected by the properties of raw materials, the granulation modes, type and amount of added humidifier and so on. The shape and size of granules, from a technological point of view, are the key factors that contribute, except organoleptic characteristics of the product, its technological properties such as particle size distribution, bulk volume, the ability of the material to shrinkage, porosity, fluidity, mechanical strength and so on. Properly selected for specific conditions granulation method is able to provide the finished product with the specified technological parameters depending on the needs. The aim of this work was to study the effect of granulation method and its conditions on the kinetics of growth of the natural zeolite granules and some quality characteristics of obtained granules. **Material & methods.** As objects of study served the natural zeolite pellets produced using 3%, 5%, 7% and 10% potato starch paste and solution of polyvinylpyrrolidone (PVP). Natural zeolite granules were prepared by wet granulation using a laboratory rotary granulator NG-12, laboratory extruder, laboratory high-speed mixer-granulator and laboratory dragee pan NSD A-0.25. Microstructure and form of granules were established by electron microscope REM-106. Fractional composition and average grain size was determined using a standard set of sieves with the diameter of the holes 2.0; 1.0; 0.5 and 0.25 mm. Porosity determined on the basis of tapped density and the real density, which were defined on the device Pharma Test PTF PT-TD200, Germany by the method. Form factor calculated as the ratio of the share of grains in its width. The hardness of the granules was assessed by their ability to withstand compression. **Results & discussion.** The resulting granules have heterogeneous porous surface. Granules obtained using rotary granulator and extruder have elongated form of particles with form factor 1,6-1,7 and 2,5-2,8 respectively. Granules obtained in high speed mixer-granulator and dragee pan have nearly round shape with form factor 1.1-1.2. The size of the granules is affected by the concentration of the humidifier and the way of granulation. The increasing of concentrations of potato starch paste from 3% to 10%, lead to an increase of the average size of granules according to the method in average 3-5 times, the last was proved by the increase of fractions with a larger particle size. The largest average size of granules was obtained in the laboratory dragee pan, and the smallest - in the high-speed mixer-granulator. When using PVP solution of different concentrations the average grain size varied depending on the method of granulation within 120-1464 μm . The highest binding capacity showed PVP solutions, as evidenced by higher values of grain size at the same concentrations of humidifiers. Increased concentrations of both humidifiers more than 10% is inappropriate, because results in large particle size of granules. Study of influence of quantities of added humidifier on grain size showed that the granulation process is absent in mixtures containing humidifying substance in quantities of 15-20%. The best

concentration of humidifier should be 25-30%, which give granules with an average size of 450-1350 μm , and a further increase of its content results in a viscous mass that is difficult granulated and undesirable. Experimental data of granule porosity indicates that increasing the concentration of binders increases porosity within 50-70%. The influence of granulation mode on porosity of both substances is different. The data of hardness of granules showed that this parameter is in inverse proportion to their porosity. Pellets made with using PVP solution demonstrated greater mechanical strength compared to granules containing starch potato paste. **Conclusion.** The influence of type and concentration of the humidifier and the method of granulation on the kinetics of growth of the natural zeolite granules were studied and its influence of these variables on the size, porosity and mechanical strength of the pellets were proven. The optimum concentration of potato starch paste and solution of polyvinylpyrrolidone as binders for granulation of natural zeolite at level 5-10% and optimal content of humidifier in the total mass at level 25-30% were established. The results of experimental studies used in the development of technology and composition of tablets containing natural zeolite as the main active component..

Keywords: natural zeolite, granules, granulation, porosity, hardness