

Обзорная статья/Review article

## Способ экспрессного измерения влажности пневмотранспортируемого сыпучего материала в фармацевтическом производстве, основанный на эффекте Поккельса (обзор)

В. Г. Гуляев<sup>1</sup>, И. В. Гуляев<sup>2\*</sup>

1 – ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный архитектурно-строительный университет». Россия, 603950, г. Н. Новгород, ул. Ильинская, д. 65

2 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик». Россия, 109044, г. Москва, Лавров пер., д. 6

\*Контактное лицо: Гуляев Иван Валерьевич. E-mail: gulyaev@gilsinp.ru

Статья получена: 08.07.2019. Статья принята к печати: 12.08.2019

### Резюме

**Введение.** В статье представлены данные по разработке и реализации способа измерения влажности сыпучего материала при его пневмотранспортировании в фармацевтическом производстве. Способ измерения влажности теоретически основан на физическом эффекте Поккельса. Приведен анализ существующих на данный момент фармакопейных методов контроля количественного содержания воды и методов внутрипроизводственного контроля процесса сушки. Разработка новых методов и технических средств, обеспечивающих необходимое быстродействие и точность измерения влажности является актуальной задачей, особенно в фармацевтической промышленности для контроля остаточной влажности исходных веществ, промежуточных продуктов в процессе их производства и готовой продукции.

**Текст.** Анализ теоретических предпосылок проведенных авторами работ по способу и техническим системам измерения массы сыпучих диэлектрических материалов при их пневмотранспортировании показывает возможность измерения влажности сыпучего диэлектрического материала, перемещаемого воздухом по трубопроводу, новым бесконтактным способом. Предлагаемый способ базируется на одном измеряемом параметре – интенсивности световой волны, проходящей через ячейку Поккельса. Представлена структурная схема разработанной авторами системы автоматизированного измерения влажности сыпучих диэлектрических материалов с электрооптической ячейкой Поккельса. В статье приведено описание способа измерения влажности, основанного на эффекте Поккельса, для сыпучего материала при его пневмотранспортировании.

**Заключение.** Предлагаемый способ измерения влажности является бесконтактным, просто технически реализуемым, обладает повышенным быстродействием и точностью измерений, поскольку базируется на эффекте Поккельса. Способ является универсальным для определения влажности сыпучих диэлектрических материалов в процессе их пневмотранспортирования. Вышеперечисленные преимущества данного способа позволяют предположить возможность его успешного применения в фармацевтическом производстве.

**Ключевые слова:** сыпучий диэлектрический материал, влажность, эффект Поккельса, управление потоком, фармацевтическое производство.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Вклад авторов.** В. Г. Гуляев, И. В. Гуляев – обзор данных по тематике статьи, авторы патента на изобретение, написание текста статьи.

**Для цитирования:** Гуляев В. Г., Гуляев И. В. Способ экспрессного измерения влажности пневмотранспортируемого сыпучего материала в фармацевтическом производстве, основанный на эффекте Поккельса. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2019; 8(3): 40–43.

## The Method of Express Measurement of Moisture of Bulk Material During Pneumo Transport Process in the Pharmaceutical Industry, Based on the Pockels Effect (Review)

Valery G. Gulyaev<sup>1</sup>, Ivan V. Gulyaev<sup>2\*</sup>

1 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Nizhny Novgorod State University of Architecture and Civil Engineering», 65, Ilinskaya str., N. Novgorod, 603950, Russia

2 – Federal State Institution «State Institute of Drugs and Good Practices», 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia

\*Corresponding author: Valery G. Gulyaev. E-mail: gulyaev@gilsinp.ru

Received: 08.07.2019. Accepted: 12.08.2019

### Abstract

**Introduction.** The article presents data on the development and implementation of a method for measuring the moisture content of bulk material during its pneumatic transport in pharmaceutical production. The method of measuring moisture is theoretically based on the physical Pockels effect. An analysis of the currently existing pharmacopoeial methods for monitoring the quantitative water content and methods of in-process control of the drying process is presented. The development of new methods and technical means that provide the necessary speed and accuracy of moisture measurement is an important task, especially in the pharmaceutical industry to control the residual moisture of the starting materials, intermediate products during their production and finished products.

**Text.** Analysis of the theoretical assumptions for the method and technical systems for measuring the mass of bulk dielectric materials during their pneumatic conveying shows the ability to measure the moisture content of the bulk dielectric material transported by air through a pipeline in a new non-contact manner. The proposed method is based on one measurable parameter – the intensity of the light wave passing through the Pockels cell. A block diagram of the system developed by the authors for automated moisture measurement of bulk dielectric materials with an electro-optical Pockels cell is presented. The article describes a method for measuring moisture, based on the Pockels effect, for bulk material during its pneumatic transport.

**Conclusion.** The proposed method of measuring moisture is contactless, just technically feasible, has a high speed and measurement accuracy, since it is based on the Pockels effect. The method is universal for determining the moisture content of bulk dielectric materials in the process of their pneumatic transportation. The above advantages of this method suggest the possibility of its successful application in pharmaceutical production.

**Keywords:** bulk dielectric material, moisture, Pockels effect, flow control, pharmaceutical production.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

© Гуляев В. Г., Гуляев И. В., 2019

© Gulyaev V. G., Gulyaev I. V., 2019

**Contribution of the authors.** Valery G. Gulyaev, Ivan V. Gulyaev – review of data on the subject of the article, authors of a patent for an invention, writing the text of the article.

**For citation:** Gulyaev V. G., Gulyaev I. V. The method of express measurement of moisture of bulk material during pneumo transport process in the pharmaceutical industry, based on the Pockels effect. *Drug development & registration*. 2019; 8(3): 40–43.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во многих отраслях промышленности при переработке сыпучих материалов применяется их пневмотранспортирование по трубопроводам. При пневмотранспортировании в технологических процессах производства необходим оперативный контроль влажности сыпучих материалов.

На сегодняшний день официальными фармакопейными методами определения воды в фармацевтическом производстве являются метод К. Фишера (полумикрометод), микрометод определения воды (кулонометрический), определение воды методом дистилляции [1–5].

Также, к косвенным методам определения содержания воды можно отнести контроль потери в массе при высушивании [6–8]. В данном случае будет определяться потеря в массе за счет гигроскопической влаги и летучих веществ.

Вышеуказанные методы имеют ограничения. Метод К. Фишера (полумикрометод), микрометод определения воды (кулонометрический) требуют использование дорогостоящих титраторов, стандартных образцов для их калибровки и реактивов. Применение метода дистилляции и контроля потери в массе при высушивании также требует наличия специального оборудования, а также связано с нагреванием испытуемых образцов, что значительно сужает область применения. Кроме того, все вышеперечисленные методы являются контактными и требуют отбора испытуемых образцов, для которого необходимо организовать условия, предотвращающие контаминацию материала, работу квалифицированного персонала.

Для внутрипроизводственного контроля процесса сушки известно использование других методов. Например, применение спектроскопических методов, включая инфракрасную спектроскопию (IR), инфракрасную спектроскопию в ближней области спектра (NIR) и спектроскопию комбинационного рассеяния света (рамановская спектроскопия спектроскопию), зависит от количественного содержания растворителя относительно твердого материала для контактных измерений, то есть предполагающих прямое соприкосновение пробоотборника и высушиваемого материала) или количественного содержания паров в потоке, выходящем через газоотводное отверстие сушилки [9, 10]. Удаление воды в процессе сушки может контролироваться с помощью конденсационного гигрометра, которые обычно устанавливают в газоотводной трубке между сушильной камерой и вакуумным насосом [9, 11]. Для определения кристаллической структу-

ры и выявления изменений морфологических свойств или гидратирования/сольватирования молекулы может применяться порошковый рентгеноструктурный анализ (XPRD). Как и другие автономные методы, порошковый рентгеноструктурный анализ как аналитический метод обладает основным недостатком, заключающимся в том, что для анализа используют образцы, изъятые из сохнущего материала, которые могут оказаться нехарактерными для всего материала, находящегося в сушилке [9].

Резюмируя вышесказанное, при использовании существующих на данный момент фармакопейных методов контроля количественного содержания воды и методов внутрипроизводственного контроля процесса сушки производитель несет значительные затраты ресурсов и времени.

Разработка новых методов и технических средств, обеспечивающих необходимое быстроедействие и точность измерения влажности является актуальной задачей, особенно в фармацевтическом производстве для контроля остаточной влажности исходных веществ, промежуточных продуктов в процессе их производства и готовой продукции.

Анализ теоретических предпосылок проведенных работ по способу и техническим системам измерения массы сыпучих диэлектрических материалов при их пневмотранспортировании [12–15] показывает возможность измерения влажности сыпучего диэлектрического материала, перемещаемого воздухом по трубопроводу, новым бесконтактным способом. Предлагаемый способ базируется на одном измеряемом параметре – интенсивности световой волны, проходящей через ячейку Поккельса.

В способе двухфазный поток сыпучего диэлектрического материала, перемещаемого воздухом по трубопроводу, пропускают через электрическое поле, создаваемое конденсатором, расположенным в диэлектрической вставке в трубопроводе. Световая волна, проходящая через амплитудный оптический модулятор света (ячейка Поккельса), амплитудно модулируется токами поляризации диэлектрического материала и регистрируется ее интенсивность от времени транспортирования.

Первоначально пропускают эталонный материал с заданным содержанием влаги и определяют элементарную площадь под графиком зависимости интенсивности световой волны от времени – цикл измерения для первоначально пропускаемого эталонного материала с заданным содержанием влаги. Затем пропускают поток исследуемого материала, повторяют операции по измерению элементарной площади под

графиком зависимости интенсивности световой волны от времени – цикл измерения для потока исследуемого материала. Вычисляют значение влажности по формуле:

$$W = \frac{\Delta S_1 - \Delta S_2}{\Delta S_2}, \quad (1)$$

где  $W$  – влажность элементарной массы транспортируемого материала за заданный промежуток времени – цикл измерения по отношению к эталонному материалу;  $\Delta S_1$  – элементарная площадь под графиком зависимости световой волны от времени за цикл измерения для исследуемого материала;  $\Delta S_2$  – элементарная площадь под графиком зависимости световой волны от времени за цикл измерения для данного эталонного материала с заданным содержанием влаги.

Определяют полную площадь под графиком зависимости интенсивности световой волны от времени транспортирования исследуемого материала сложением элементарных площадей по формуле:

$$S_1 = \sum_{i=1}^n (\Delta S_1)_i, \quad (2)$$

где  $n$  – число циклов измерения за заданное время транспортирования.

Определяют полную площадь под графиком интенсивности световой волны от времени транспортирования данного эталонного материала с заданным содержанием влаги путем циклического сложения элементарных площадей по формуле:

$$S_2 = \sum_{i=1}^n (\Delta S_2)_i. \quad (3)$$

Вычисляют среднее значение влажности по отношению к эталонному материалу по формуле:

$$W_{\text{ср. отн.}} = \frac{S_1 - S_2}{S_2}. \quad (4)$$

Вычисляют истинную влажность исследуемого материала по формуле:

$$W_{\text{ср.}} = W_{\text{ср. отн.}} \cdot k, \quad (5)$$

где  $k$  – доля содержания влаги в эталонном материале с заданным содержанием влаги.

Способ может быть осуществлен с помощью устройства, изображенного на рисунке 1.

Устройство содержит встроенную в трубопровод 1 измерительную диэлектрическую вставку 2, высоковольтный источник питания 3, который соединен с последовательно включенными обкладками 4 измерительного конденсатора и обкладками 5 регистрирующего конденсатора. Регистрирующий конденсатор и расположенный между его обкладками кристалл ниобата лития 6 представляют амплитудно-оптический

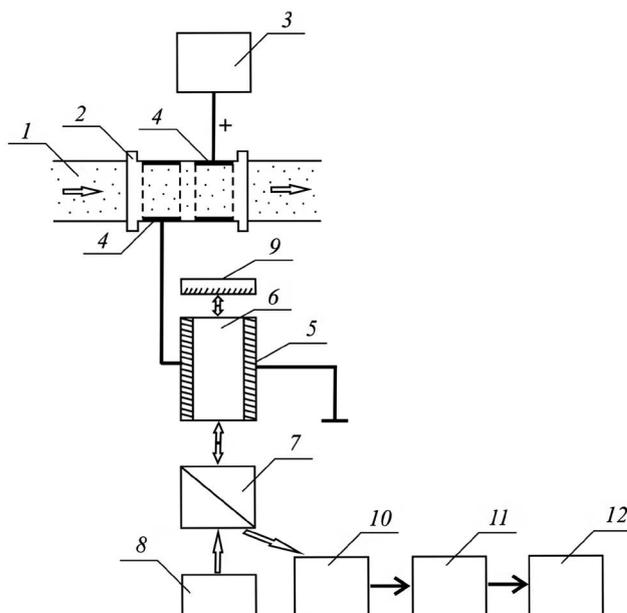


Рисунок 1. Примерная структурная схема измерителя влажности пневмотранспортируемого сыпучего материала

Figure 1. An exemplary block diagram of a moisture meter for a pneumotransport bulk material

модулятор Поккельса. На вход модулятора через поляризирующую призму 7 поступает световая волна, генерируемая лазерным диодом 8, которая на выходе из кристалла 6 отражается плоским зеркалом 9 в обратном направлении. Промодулированная дважды – в прямом и обратном направлении, световая волна через поляризирующую призму 7 поступает на фотоприемник 10, который соединен с микроконтроллером 11 и индикатором 12.

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом. Двухфазный материал-воздушный поток, материалная составляющая которого представляет сыпучий диэлектрический материал, пропускают по трубопроводу 1 через измерительную вставку 2 с вмонтированными в нее обкладками 4 измерительного конденсатора, которые подключены последовательно к высоковольтному источнику питания 3 и к обкладкам 5 регистрирующего конденсатора.

Высоковольтный источник питания создает электрическое поле на обкладках 4 измерительного конденсатора направленное по движению двухфазного материал-воздушного потока. Движение двухфазного материал-воздушного потока вызывает изменение емкости измерительного конденсатора 4 пропорционально изменению концентрации материала. Соответственно изменяется напряженность электрического поля в последовательно включенной ячейке Поккельса, состоящей из кристалла ниобата лития 6 с обкладками регистрирующего конденсатора 5.

Изменение напряженности электрического поля вызывает амплитудную модуляцию светового потока, генерируемого лазерным излучателем 8, проходящего через поляризирующую призму 7 и электрооптический элемент – кристалл ниобата лития 6. Промодулирован-

ный световой поток отражается в плоском зеркале 9 и проходит в обратном направлении через электрооптический элемент 6. Зеркало 9 позволяет удвоить длину оптического пути светового потока через электрооптический элемент и соответственно его модуляцию, повысить чувствительность измерителя [16].

Интенсивность амплитудно-модулированной световой волны, в зависимости от концентрации проходящего через измерительную вставку материала и его диэлектрической проницаемости, регистрируется фотоприемником 10. С выхода фотоприемника аналоговый электрический сигнал напряжения поступает в микроконтроллер 11, содержащий усилитель сигнала и АЦП – амплитудно-цифровой преобразователь. После преобразования измеренных аналоговых сигналов напряжения в цифровую форму вычисляется влажность элементарной массы транспортируемого материала по отношению к эталонному материалу за цикл измерения в соответствии с заложенным алгоритмом (1), а также среднее значение влажности по отношению к эталонному материалу за время транспортирования (4) и истинная влажность исследуемого материала (5). С выхода микроконтроллера 11 информацию направляют на индикатор 12. На индикаторе отображается образ представления результатов измерения влажности в виде цифр, графиков и гистограмм. Устройство изготавливают из покупных изделий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предлагаемый способ измерения влажности является бесконтактным, просто технически реализуемым, обладает повышенным быстродействием и точностью измерений поскольку базируется на эффекте Поккельса. Способ является универсальным для определения влажности сыпучих диэлектрических материалов в технологическом процессе их пневмотранспортирования. Вышеперечисленные преимущества данного способа позволяют предположить возможность его успешного применения в фармацевтическом производстве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.2.3.002.15 «Определение воды». Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
2. European Pharmacopoeia: EDQM. 9<sup>th</sup> Edition. 2.5.32. «Water: micro determination».
3. European Pharmacopoeia: EDQM. 9<sup>th</sup> Edition. 2.5.12. «Water: semi-micro determination».
4. European Pharmacopoeia: EDQM. 9<sup>th</sup> Edition. 2.2.13. «Determination of water by distillation».
5. USP 40 <921> «Water determination». Available at: <https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c921.pdf>.
6. ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании». Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
7. European Pharmacopoeia: EDQM. 9<sup>th</sup> Edition. 2.2.32. «Loss on drying».
8. USP 40 <731> «Loss on drying». Available at: <https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c731.pdf>.
9. Д. Дж. Ам Энде и др. Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства: пер. с англ. / Под ред. В. В. Береговых. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2015: 1280 с.

10. Burgbacher J., Wiss. J. Industrial applications of online monitoring of drying processes of drug substances using NIR. *Org. Process Res. Dev.* 2008; 12: 235–242.
11. Cypes S. H., Wenslow R. M., Thomas S. M., Chen A. M., Dorwart J. G., Corte J. R., Kaba M. Drying an organic monohydrate: crystal form instabilities and a factory-scale drying scheme to ensure monohydrate preservation. *Org. Process Res. Dev.* 2004; 8: 576–582.
12. Патент 2518514 РФ Способ измерения расхода двухфазного потока диэлектрического материала, перемещаемого воздухом по металлическому трубопроводу. Гуляев В. Г., Плотников Н. М., Плотников М. М. Нижегород. Гос. Архитектур.-строит. ун-т. Опубл. 11.04.2014.
13. Патент 2565348 РФ Измеритель расхода двухфазного потока диэлектрических материалов, перемещаемых воздухом по металлическому трубопроводу. Гуляев В. Г., Гуляев И. В. Нижегород. Гос. Архитектур.-строит. ун-т. Опубл. 20.10.2015.
14. Гуляев В. Г. Измеритель расхода сыпучих диэлектрических материалов, транспортируемых воздухом в закрытых трубопроводах. *Приборы.* 2011; 1(127): 35–39.
15. Гуляев В. Г., Гуляев И. В. Способ измерения количества пневмотранспортируемого сыпучего материала в фармацевтическом производстве, основанный на эффекте Поккельса. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2018; 2(23): 52–56.
16. Гуляев В. Г., Гуляев И. В. Способы повышения эксплуатационных характеристик расходомера пневмотранспортируемых сыпучих материалов. *Приволжский научный журнал.* 2013; 3: 24–29.

## REFERENCES

1. OFS.1.2.3.002.15 «Determination of water». State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14<sup>th</sup> ed. M.: Scientific Center for Expertise of Medical Applications, 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
2. European Pharmacopoeia: EDQM. 9<sup>th</sup> Edition. 2.5.32. «Water: micro determination».
3. European Pharmacopoeia: EDQM. 9<sup>th</sup> Edition. 2.5.12. «Water: semi-micro determination».
4. European Pharmacopoeia: EDQM. 9<sup>th</sup> Edition. 2.2.13. «Determination of water by distillation».
5. USP 40 <921> «Water determination». Available at: <https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c921.pdf>.
6. OFS.1.2.1.0010.15 «Loss in weight during drying». State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14<sup>th</sup> ed. M.: Scientific Center for Expertise of Medical Applications, 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
7. European Pharmacopoeia: EDQM. 9<sup>th</sup> Edition. 2.2.32. «Loss on drying».
8. USP 40 <731> «Loss on drying». Available at: <https://hmc.usp.org/sites/default/files/documents/HMC/GCs-Pdfs/c731.pdf>.
9. Am Ende D.J. et al. Production of medicines. Chemical technology from R&D to production: Per. from English / Ed. V. V. Beregovykh. – SPb.: CSC «Profession», 2015: 1280 p.
10. Burgbacher J., Wiss. J. Industrial applications of online monitoring of drying processes of drug substances using NIR. *Org. Process Res. Dev.* 2008; 12: 235–242.
11. Cypes S. H., Wenslow R. M., Thomas S. M., Chen A. M., Dorwart J. G., Corte J. R., Kaba M. Drying an organic monohydrate: crystal form instabilities and a factory-scale drying scheme to ensure monohydrate preservation. *Org. Process Res. Dev.* 2004; 8: 576–582.
12. Patent 2518514 of the Russian Federation A method for measuring the flow rate of a two-phase flow of a dielectric material that is transported by air through a metal pipeline. Gulyaev V. G., Plotnikov N. M., Plotnikov M. M. Nizhegor. State Architecture.-build. un-t Publ. 04.11.2014.
13. Patent 2565348 of the Russian Federation Measuring instrument of a flow of a two-phase stream of dielectric materials moved by air on the metal pipeline. Gulyaev V. G., Gulyaev I. V. Nizhegor. State Architecture.-build. un-t Publ. 20.10.2015.
14. Gulyaev V. G. Measurement of flow of bulk dielectric materials transported by air in closed pipelines. *Devices.* 2011; 1 (127): 35–39.
15. Gulyaev V. G., Gulyaev I.V. A method for measuring the amount of pneumatically transportable bulk material in pharmaceutical production, based on the Pockels effect. *Drug development & registration.* 2018; 2 (23): 52–56.
16. Gulyaev V. G., Gulyaev I. V. Methods of improving the performance of the flow meter of pneumatic-transported bulk materials. *Volga scientific journal.* 2013; 3: 24–29.