

مدل‌سازی و تعیین شرایط بهینه تولید میکرو کریستال سلولز از باگاس با استفاده از روش سطح

پاسخ

چکیده

یکی از ویژگی‌های مهم میکرو کریستال سلولز درجه پلیمرایسیون است که طبق استانداردهای بین‌المللی باید مساوی یا کمتر از ۳۵۰ باشد. در این پژوهش با استفاده از روش سطح پاسخ، درصد اسید، زمان و دمای واکنش به‌عنوان ورودی و متغیرهای اصلی تأثیرگذار بر روی درجه پلیمرایسیون تعریف شده است. گستره مقدار اسید نسبت به ماده خشک بین ۳ تا ۷ درصد، دما بین ۱۰۰ تا ۱۴۰ درجه سانتی‌گراد و زمان بین ۱۲۰ تا ۱۵۰ دقیقه قرار گرفت. بعد از انجام محاسبات آماری و استخراج یک مدل ریاضی غیرخطی با ضریب تعیین ۰/۹، هدف این تحقیق دسترسی به عدد بهینه ۳۵۰ برای درجه پلیمرایسیون در نظر گرفته شد. پس از انجام فرآیند بهینه‌سازی، مقادیر اسید، دما و زمان در نقطه بهینه درجه پلیمرایسیون به ترتیب ۳/۳۴، ۱۲۷ و ۱۱۶ به دست آمد. برای اعتبارسنجی مدل و اعداد شرایط بهینه، ۳ آزمایش و هیدرولیز دیگر با مقادیر موردنظر جهت بهینه‌سازی صورت گرفت و سپس میانگین خواص فیزیکی- مکانیکی و حرارتی میکرو کریستال سلولز تولیدشده با نمونه وارداتی مقایسه شد. درجه پلیمرایسیون نمونه تولیدشده با شرایط بهینه، ۳۴۸ اندازه‌گیری شد که بالاتر از نمونه و ارادتی بوده و نتایج سایر خواص فیزیکی و مکانیکی به‌جز خاکستر مطابق با استاندارد مواد دارویی آمریکا به دست آمد. نقطه شروع تخریب میکرو کریستال سلولز تولیدشده ۲۱۲ درجه سانتی‌گراد و نمونه وارداتی ۲۲۶ درجه سانتی‌گراد به دست آمد.

واژگان کلیدی: میکرو کریستال سلولز، مدل‌سازی، سطح پاسخ، درجه پلیمرایسیون.

جابر حسین زاده^۱
 علی عبدالخانی^{۲*}
 حمید عبدالملکی^۳
 محمد امامی نسب^۴

^۱ دانشجوی دکتری، گروه علوم و صنایع چوب و کاغذ، دانشگاه تهران، ایران

^۲ دانشیار، گروه علوم و صنایع چوب و کاغذ، دانشگاه تهران، ایران

^۳ دانش‌آموخته دکتری، گروه مهندسی مکانیک بیوسیستم، دانشگاه تهران، ایران

^۴ دانش‌آموخته دکتری، گروه علوم و صنایع چوب و کاغذ، دانشگاه تهران، ایران

مسئول مکاتبات:

abdolkhani@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۲۱

مقدمه

این معنی که از نظر شیمیایی غیرفعال است و با مواد دیگر هیچ واکنشی ندارد. از MCC عمدتاً به‌عنوان ماده حجیم کننده، اتصال‌دهنده، جلا دهنده، پراکنده‌ساز و عامل معلق ساز استفاده می‌شود. MCC یکی از مهمترین افزودنی‌های مورد استفاده در صنایع غذایی و دارویی است. همچنین MCC ماده بسیار خوبی برای تولید قرص و تولید کپسول است [۱]. میکرو کریستالین سلولز با نام‌های تجاری آویسیل یا E460 در بازار شناخته می‌شود و در درجه های

میکرو کریستالین سلولز^۱ که اغلب به آن MCC می‌گویند، پودر خالص سلولزی است که در یک محیط کنترل شده تولید می‌شود. این ماده پودر سفیدرنگی است که هیچ طعم و بویی نداشته در طی هضم تخریب نشده و در بدن جذب نمی‌شود. MCC یک ماده بی‌اثر است، به

¹ Microcrystalline cellulose

مشخص کرد. آزمایش‌های زاویه شیب طبیعی، pH، دانسیته حجمی، درجه کریستالی (XRD) و ریزساختار (SEM) برای نمونه تولیدشده در شرایط بهینه انجام گرفت و با نمونه تجاری میکرو کریستال سلولز (Avicel PH101) مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج نشان داد ویژگی‌های میکرو کریستال سلولز تولیدشده از ضایعات پرتقال مشابه نمونه تجاری است [۴]. با توجه به اینکه درجه پلیمرایسیون (DP) یکی از مهم‌ترین و کاربردی‌ترین ویژگی میکرو کریستال سلولز به شمار می‌رود، تعیین شرایط بهینه برای رسیدن به درجه پلیمرایسیون استاندارد می‌تواند کمک زیادی در صرفه‌جویی انرژی و همچنین کاهش مصرف آب و مواد شیمیایی و درنهایت کمتر شدن قیمت نهایی محصول داشته باشد. درجه پلیمرایسیون استاندارد برای میکرو کریستال سلولز تجاری مساوی یا کمتر از ۳۵۰ است که هر چه قدر شرایط رسیدن به این مقدار بهینه شود باعث کاهش هزینه‌های تولید می‌شود. روش سطح پاسخ^۱ مجموعه‌ای از روش‌های آماری و ریاضی است که برای مدل کردن و تجزیه و تحلیل مسائلی که در آن متغیر پاسخ تحت تأثیر چندین متغیر مستقل است بسیار مفید بوده و هدف از آن بهینه کردن متغیرهای پاسخ می‌باشد. در این فرآیند پارامتر پاسخ در یک مقیاس ثابت مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در بیشتر مسائل کاربردی بیش از یک عامل در کیفیت و عملکرد یک محصول دخالت دارند که این عوامل باید مورد بررسی قرار گیرند. در بهینه‌سازی به روش سطح پاسخ، متغیرهای ورودی به‌عنوان متغیرهای مستقل تعریف‌شده و تأثیر این متغیرها بر متغیرهای خروجی (وابسته) مورد مطالعه قرار می‌گیرد. مزیت اصلی RSM کاهش تعداد تکرارهای آزمایش‌ها برای ارزیابی پارامترهای چندگانه و روابط متقابل (در صورت وجود) آنهاست [۵]. در این مطالعه متغیر پاسخ، درجه پلیمرایسیون است که یکی از ویژگی‌های مهم و کاربردی میکرو کریستال سلولز می‌باشد، که تحت تأثیر سه متغیر ورودی یعنی دما، زمان و درصد اسید قرار دارد. در مجموع ۱۹ آزمایش مختلف برای تعیین معادله خروجی انجام شده و پس از آن بهینه‌سازی متغیر خروجی باهدف دستیابی به

مختلفی مانند PH101، PH102، PH103، PH105، PH301 و PH302 مورد استفاده قرار می‌گیرد. تفاوت این درجه بندی در اندازه ذرات و میزان رطوبت آنها است. از این درجه بندی، PH 102 دارای بزرگ‌ترین ذره با قطر متوسط ۶۲ میکرومتر و PH 105 دارای کوچک‌ترین ذره با اندازه ذرات متوسط ۲۵ میکرومتر است. همچنین PH103 رطوبت کمتری دارد. تولید میکرو کریستال سلولز برای اولین بار به سال ۱۹۵۵ برمی‌گردد. زمانی که نخ تایر از جنس نایلون، رقیب نخ رایون شد. Orlando Battista شیمیدان آمریکایی و آزمایشگاه Patricia Smith به دنبال راه‌حلی برای اصلاح و افزایش مقاومت نخ‌های رایون بودند. آنها تلاش کردند با شکستن سلولز و تبدیل به بلورهای ریز تر و با رسوب دادن در محلول ویسکوز به ساختارهای منظم‌تری دست یابند. در حین انجام آزمایش به خمیر سفیدرنگ شبیه ژل دست یافتند که ذرات کوچک‌تر سلولز محلول در آب بودند. بعد از مدت کوتاهی خمیر سفیدرنگ خواص جالبی از خود نشان داد. پایداری حرارتی، خواص ویسکوزیته غیرمعمول، باوجود درصد بالای مواد جامد تحت فشار زیاد، ویسکوزیته خود را از دست می‌دهد و به‌محض برداشتن نیروی برشی ویسکوزیته برمی‌گردد [۲]. Hosseinzadeh و Abdolkhani (۲۰۲۱) استفاده از باگاس را به‌عنوان یک ماده اولیه ارزان و قابل‌دسترس در کشور را برای تولید میکرو کریستال سلولز مورد بررسی قرار دادند. نتایج این تحقیق نشان داد که باگاس از قابلیت خوبی برای تولید این محصول مهم برخوردار است و در مقایسه با نمونه وارداتی، نمونه ساخته‌شده از باگاس تفاوت معنی‌داری در ویژگی‌های کاربردی از خود نشان نداد [۳]. Akhabue و Osubor (۲۰۱۷) در پژوهشی حداکثر بازده تولید میکرو کریستال سلولز از ضایعات درخت پرتقال با استفاده از روش سطح پاسخ را بررسی کردند. عواملی که برای به دست آوردن شرایط بهینه تولید مورد بررسی قرار دادند عبارت بود از دما (۹۰ تا ۱۱۰ درجه سانتی‌گراد) و زمان هیدرولیز (۱۰ تا ۲۵ دقیقه). خروجی نرم‌افزار نشان داد که هر دو عامل دما و زمان بر بازده MCC تأثیر معنی‌داری داشتند. نتایج روش سطح پاسخ شرایط بهینه برای هیدرولیز میکرو کریستال سلولز ۱۰/۵۳ درجه سانتی‌گراد و ۱۶/۲۸ دقیقه به ترتیب برای دما و زمان

¹ Response Surface Methodology - RSM

درصد، زمان ۱۲۰ دقیقه و دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد، فرآیند پخت انجام و خمیر باگاس تولید شد. نسبت مایع پخت به باگاس ۵ به ۱ انتخاب و سپس طی دو مرحله، با استفاده از سدیم پراکسید و هیپوکلریت، خمیر باگاس رنگ‌بری شد (جدول ۱). بعد از رنگ‌بری خمیر سفیدرنگ با استفاده از روش سودای سرد تبدیل به آلفا سلولز گردید. در این روش خمیر سفید رنگ‌بری شده به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط و در سود ۱۲ درصد با نسبت یک به ده ماده خشک به محلول انجام شد.

جدول ۱- شرایط رنگ‌بری خمیر باگاس

ماده رنگ‌بر	pH	دما (C)	زمان (دقیقه)	درصد مواد استفاده‌شده نسبت به ماده خشک
پراکسید هیدروژن	۱۱	۸۰	۹۰	۳
هیپوکلریت سدیم	۲	۸۰	۱۰۰	۱۰

ادامه با استفاده از سانتریفیوژ آبیگری و به مدت ۲۴ ساعت در آن تحت دمای ۸۰ درجه خشک شد. میکرو کریستال سلولز خشک‌شده با استفاده از آسیاب برشی، آسیاب و پودر تشکیل‌شده با استفاده از الک مش ۶۰ و ۱۲۰ سایزبندی شد.

درجه پلیمرایزیون ۳۵۰ و کمتر انجام خواهد شد. در پایان، نمونه تولیدشده به روش بهینه با یک نمونه وارداتی مورد مقایسه و بررسی قرار خواهد گرفت.

مواد و روش‌ها

تولید آلفا سلولز از باگاس

برای تهیه آلفا سلولز از باگاس ابتدا باگاس (تهیه‌شده از کارخانه کاغذسازی پارس) به قطعات کوچک‌تری تبدیل شد. در ادامه با استفاده از روش سودا با شرایط سود ۱۶

تولید میکرو کریستال سلولز از آلفا سلولز

شرایط هیدرولیز آلفا سلولز و تولید میکرو کریستال طبق جدول ۲ صورت گرفت. پس از اتمام زمان هیدرولیز دوغاب تشکیل‌شده با استفاده از NaOH، خنثی و سپس ۵ بار با آب مقطر شستشو داده شد تا کاملاً تمیز شود. در

جدول ۲- متغیرهای مؤثر بر تولید میکرو کریستال سلولز و مقادیر آزمایشی آنها

متغیر	نماد	واحد	کمینه (-۱)	بیشینه (+۱)
زمان	A	دقیقه	۱۲۰	۱۵۰
اسید	B	درصد	۳	۷
دما	C	درجه سانتی‌گراد	۱۰۰	۱۴۰

شرایط اتمسفر یک با نرخ جریان ۲۰ میلی‌لیتر بر دقیقه برای جلوگیری از جذب اکسیژن صورت گرفت. دستگاه TGA مورد استفاده در این پژوهش ساخت شرکت صنایع کشور ایران بود.

اندازه‌گیری درجه پلیمرایزیون

برای تعیین ویسکوزیته و درجه پلیمرایزیون میکرو کریستال سلولز تولیدشده از استاندارد SCAN آیین‌نامه‌ی شماره‌ی CM 15:88 استفاده شد [۶].

خواص فیزیکی - مکانیکی

خاکستر

میزان خاکستر با استفاده از استاندارد T211 om-02 آیین‌نامه‌ی TAPPI و با سه بار تکرار انجام شد [۷].

آنالیز حرارتی (TGA)

اندازه‌گیری آنالیز حرارتی با استفاده از آنالیز گر حرارتی برای ۵ میلی‌گرم نمونه آزمونی در دامنه دمایی از ۵۰ تا ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد با نرخ گرمایی ۱۰ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه انجام شد. آنالیز حرارتی باکیفیت خوب (۹۹/۵ درصد نیتروژن، و ۰/۵ درصد اکسیژن) در

pH و رسانایی الکتریکی

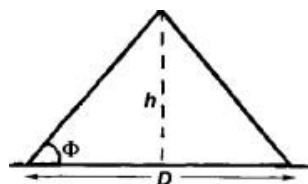
برای اندازه گیری رسانایی الکتریکی و pH، ۵ گرم میکرو کریستال سلولز خشک را داخل ۴۰ سی سی آب مقطر ریخته و محلول حاصل به مدت ۲۰ دقیقه بر روی همزن مغناطیسی قرار داده می شود. سپس به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه سانتیفریوژ شد و مایع شناور روی مواد جامد برای انجام تست pH و رسانایی با استفاده از کاغذ فیلتر جداسازی شد. برای اندازه گیری pH از pH سنج مدل ATC استفاده و رسانایی محلول نیز

از طریق دستگاه MIC-98721 اندازه گیری گردید [۸].

زاویه نشست (Angle of Repose)

برای اندازه گیری زاویه نشست ابتدا یک قیف را در فاصله ۱۰ سانتی متری از سطح قرار داده سپس پودر میکرو کریستال سلولز، داخل قیف ریخته شده روی سطح به شکل یک مخروط نشست می کند. قطر مخروط (D) و ارتفاع آن (h) با کولیس اندازه گیری شده در نهایت زاویه نشست (Φ) با رابطه ۱ محاسبه می شود [۹].

$$\Phi = \tan^{-1} \frac{2h}{D} \quad (1)$$



متوسط اندازه ی ذرات میکرو کریستال سلولز

وزن کرده و بر روی الک مش ۸۰ قرار می دهیم و در ادامه الکها داخلی شیکر قرار داده و به مدت ۵ تا ۷ دقیقه پودر تولید شده غربال و در نهایت مقدار پودر باقی مانده بر روی الکها با دقت جداسازی و توزین شده و با استفاده از رابطه ۲ مقدار پودر باقی ماده بر روی الک مشخص شد.

برای اندازه گیری متوسط سایز پودر میکرو کریستال سلولز در ابتدا سه عدد الک مش ۶۰، ۲۰۰ و ۳۲۵ روی هم قرار می دهیم به طوری که الک مش ۸۰ بالا و الک مش ۲۰۰ وسط و الک مش ۴۰۰ پایین قرار می گیرد و سپس ۵ و ۲۵ گرم میکرو کریستال سلولز خشک را به طور جداگانه

$$x = \frac{S(R)}{S(W)} * 100 \quad (2)$$

$S(R)$ = مقدار پودر باقی مانده بر روی الک به گرم، $S(W)$ = مقدار پودر اندازه گیری شده قبل از الک به گرم

۳ یا یک تابع چند جمله ای مثل تابع درجه دوم (کوادراتیک یا سهمی) مدل نمود (رابطه ۴).

برای برازش مدل سطح پاسخ به داده ها، از نرم افزار دیزاین اکسپرت ۱۱ استفاده شد. کمینه، میانگین و بیشینه مقادیر هر متغیر بعد از نرمال شدن به ترتیب با اعداد -۱، صفر و +۱ که اعداد کد شده معروفند نمایش داده می شود. رنج متغیرهای ورودی و مقادیر کد شده آنها در جدول ۲ آورده شده است.

روش سطح پاسخ

روش سطح پاسخ مجموعه ای از تکنیک های آماری و ریاضی برای تعیین و مشخص نمودن روابط بین متغیرهای خروجی ورودی است. این روش برای مدل سازی و آنالیز کاربردهایی که در آن خروجی از چندین فاکتور کمی تأثیر می پذیرد مفید است. وقتی که خروجی تابعی از k متغیر ورودی است می توان خروجی را بر حسب $k+1$ بعد از رویه یا سطح نمایش داد. این رویه، سطح پاسخ نامیده می شود. تابعی که خروجی را تخمین می زند می توان به عنوان یک تابع خطی از متغیرهای مستقل همانند رابطه

$$y = \beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j x_j + \epsilon \quad (3)$$

$$y = \beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j x_j + \sum_{j=1}^k \beta_{jj} x_j^2 + \sum_{i < j}^k \beta_{ij} x_i x_j + \epsilon \quad (4)$$

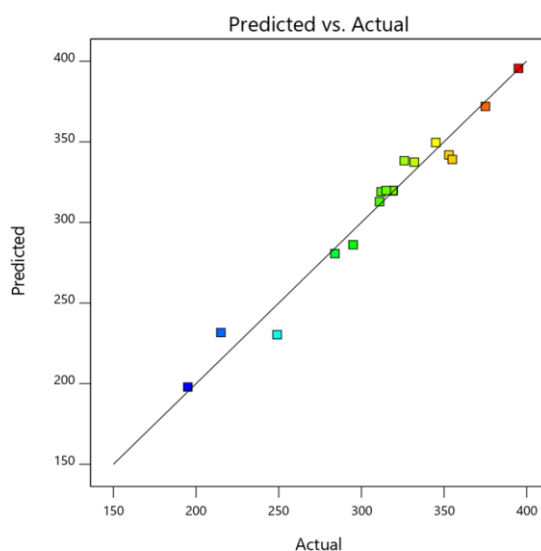
که مدل پیش‌بینی شده به خوبی برازش شده و کفایت مدل آماری با توجه داده‌های آماری موجود در جدول ۳ مورد تأیید است. لازم به ذکر هست با توجه به مقدار ضریب تبیین بالای ۰/۹ و مقدار p کمتر از یک درصد، دلیل دیگری برای تأیید کفایت مدل آماری می‌باشد.

نتایج و بحث

پارامترهای آماری مدل نهایی در جدول ۳ نشان داده شده است. همچنین شکل ۱ نمودار پاسخ پیش‌بینی شده از مقادیر تجربی در برابر مقادیر واقعی به دست آمده از آزمایش را نشان می‌دهد. نزدیک بودن نقاط به خط یا مقدار ضریب تبیین R2 بالا نشان می‌دهد

جدول ۳- پارامترهای آماری مدل برازش شده

مقدار p	درجه آزادی	ضریب تعیین تنظیم شده	ضریب تعیین	درصد تغییرات	میانگین	انحراف معیار
> ۰/۰۰۰۱	۲۲	۰/۸۸۴۴	۰/۹۰۱۳	۱۹/۲۴	۲۸۳/۳۴	۵۴/۵۲

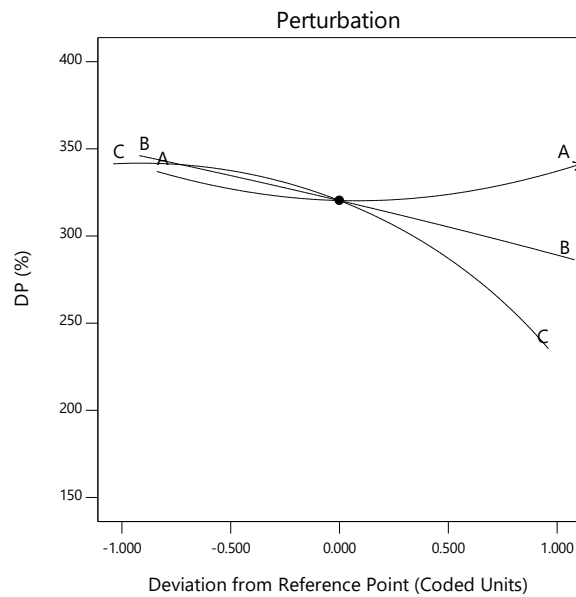


شکل ۱- مقادیر پیش‌بینی شده مدل نهایی در برابر مقادیر واقعی

اسید، کاهش درجه پلیمرایزیسیون امری قابل پیش‌بینی است [۱]. Ahlgren و Håkansson (۲۰۰۵) در مطالعه‌ای تأثیر مدت زمان هیدرولیز بر روی ویسکوزیته ذاتی خمیر مخلوط پهن برگان را نشان دادند که با افزایش مدت زمان هیدرولیز ویسکوز ذاتی کاهش می‌یابد [۱۰]. نمودار رفتار متغیر B تقریباً خطی و متغیرهای A و C دارای نمودارهای درجه دوم هستند به این صورت که متغیر A دارای نقطه کمینه و متغیر C دارای نقطه بیشینه است.

در شکل ۲ (پرشیدگی) می‌توان تأثیر هر یک از متغیرهای ورودی بر متغیر خروجی را مشاهده کرد. هر یک از متغیرهای ورودی به صورت کد شده، بین -۱ تا ۱ تعریف شده‌اند. با توجه به نمودار، هراندازه متغیر B (درصد اسید) افزایش پیدا کند درجه پلیمرایزیسیون کاهش می‌یابد که با توجه مطالعات گذشته و افزایش مقدار درصد

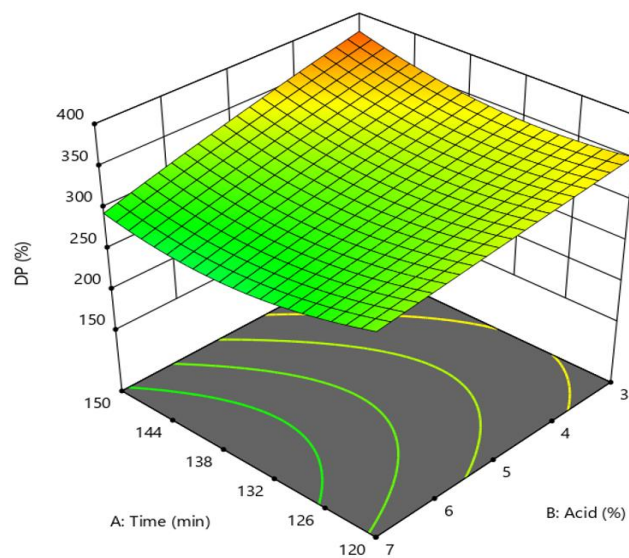
¹ Perturbation



شکل ۲- پرتشیدگی

واکنش هیدرولیز بیشتر شده و مقداری بیشتری از قسمت‌های بی‌شکل سلولز مورد واکنش اسیدی قرار می‌گیرند و این امر باعث کاهش درجه پلیمرایزیون می‌شود.

در شکل ۳ نمودار سه‌بعدی درجه پلیمرایزیون برحسب متغیرهای اسید و زمان نشان داده شده است. با توجه به شکل با افزایش درصد اسید، مقدار DP به صورت خطی کاهش پیدا می‌کند؛ که نشان‌دهنده تأثیر اسید بر هیدرولیز می‌باشد که با افزایش درصد اسید سرعت



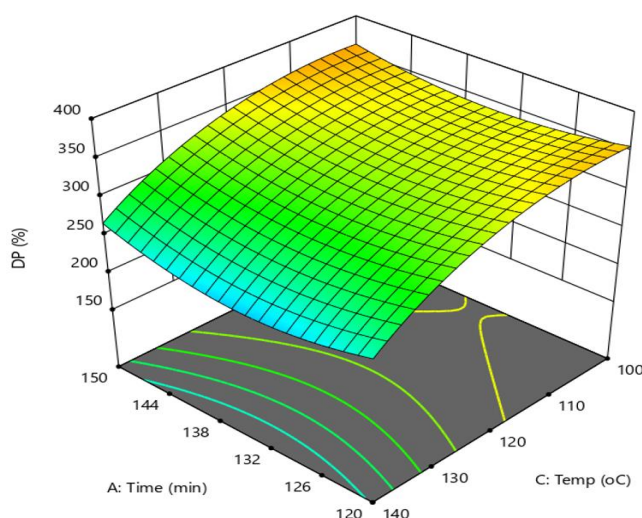
شکل ۳- نمودار سه‌بعدی درجه پلیمرایزیون برحسب متغیرهای اسید و زمان

که با توجه به نمودار سه‌بعدی بیشترین درجه پلیمرایزیون در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد و زمان

در شکل ۴ درجه پلیمرایزیون برحسب متغیرهای دما و زمان و در نقطه میانی درصد اسید نشان داده شده

ثابت نمی‌باشد و سرعت هیدرولیز الیاف سلولز در طول فرایند یکسان نمی‌باشد و الیاف سلولز تا دمای ۱۴۰ درجه سانتی‌گراد با سرعت بیشتری هیدرولیز می‌شوند. علت این امر می‌تواند وجود مقدار زیادی از بخش آمورف و قابل‌دسترس سلولز در ابتدای واکنش هیدرولیز باشد و رفته‌رفته بخش کریستال سلولز بیشتر می‌شود و سرعت هیدرولیز کاهش می‌یابد.

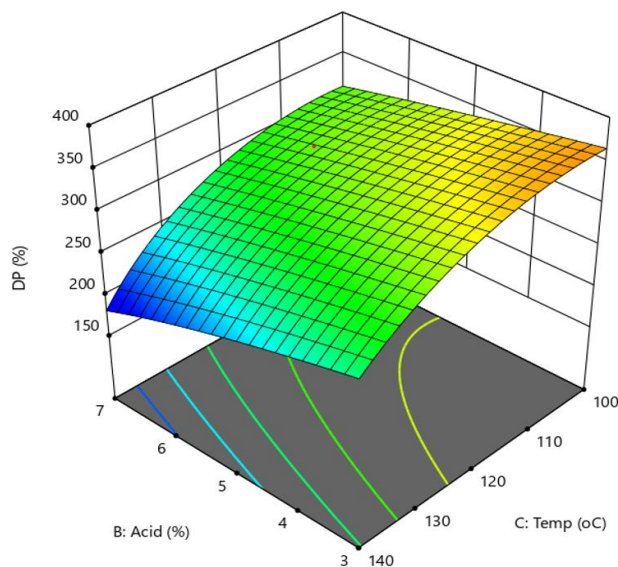
۱۵۰ دقیقه است. با افزایش دما و زمان، درجه پلیمرایزیون کاهش پیدا می‌کند، با توجه به اینکه در مدت‌زمان بیشتر، واکنش هیدرولیز بیشتری انجام می‌شود تأیید کننده‌ی این موضوع می‌باشد. الیاف سلولز در دمای ۱۴۰ درجه و در زمان ۱۳۸ دقیقه به کمترین مقدار DP می‌رسد. کاهش DP با افزایش دما و زمان به صورت غیرخطی است یعنی شیب کاهش DP به صورت ضریب



شکل ۴- نمودار سه‌بعدی درجه پلیمرایزیون بر حسب متغیرهای دما و زمان

سرعت هیدرولیز در دمای بالا و مقدار درصد اسید بیشتر است. Battista (۱۹۵۰) در تحقیقی گزارش کرد هرچند افزایش دما، زمان و درصد اسید باعث افزایش سرعت هیدرولیز و کوچک‌تر شدن اندازه MCC می‌شود هم‌زمان بازده نیز کاهش می‌یابد [۱۱]. این حالت در دمای ۱۴۰ درجه سانتی‌گراد و مقدار اسید ۷ درصد اتفاق می‌افتد. در شکل ۶ نیز نمونه‌ای از محصول میکروکریستالین سلولز تولیدشده نشان داده شده است.

در شکل ۵ که در آن درجه پلیمرایزیون بر حسب متغیرهای اسید و دما در نقطه میانی زمان نشان داده شده، درصد اسید و دما تأثیر بیشتری بر روی درجه پلیمرایزیون دارند. با افزایش درصد اسید به ۷ درصد و مقدار دما به ۱۴۰ درجه سانتیگراد مقدار DP به کمترین مقدار خود یعنی ۱۸۰ رسیده است، بیشترین مقدار DP در دمای ۱۰۰ درجه و اسید ۳ درصد است. هم‌زمان با افزایش دما، افزایش مقدار اسید درجه پلیمرایزیون در کمترین حالت خود قرار می‌گیرد که ناشی از افزایش



شکل ۵- نمودار سه بعدی درجه پلیمرایسیون بر حسب متغیرهای اسید و دما



شکل ۶- نمونه میکرو کریستال سلولز تولیدشده

بهینه متغیرها طبق جدول ۴ و شکل ۷ به دست آمد. برای اعتبارسنجی نقطه بهینه نرم افزار با شرایط ذکر شده برای درجه پلیمرایسیون ۳۵۰، هیدرولیز الیاف سلولز باگاس انجام شد و خواص فیزیکی - مکانیکی و حرارتی میکرو کریستال سلولز تولیدشده و با مقادیر استاندارد USP مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد خواص فیزیکی - مکانیکی میکرو کریستال سلولز تولیدشده در شرایط بهینه مطابق با استانداردهای USP است و سایر خواص فیزیکی شیمیایی میکرو کریستال سلولز تولیدشده به جز خاکستر با استانداردهای USP همخوانی دارد. دلیل این عدم همخوانی می تواند بالا بودن

بهینه سازی

با توجه با این نکته که حداکثر مقدار مجاز برای درجه پلیمرایسیون طبق استاندارد^۱ USP، ۳۵۰ است برای بهینه سازی تابع هدف، مقدار ۳۵۰ برای درجه پلیمرایسیون انتخاب شد. چون با کاهش مقدار درجه پلیمرایسیون، میزان مصرف انرژی و زمان افزایش پیدا می کند متغیرهای ورودی در این تحقیق طبق دامنه های تعریف شده در نرم افزار بوده و به عنوان توابع هدف فرعی در نظر گرفته نشدند. پس از انجام فرآیند بهینه سازی، مقادیر

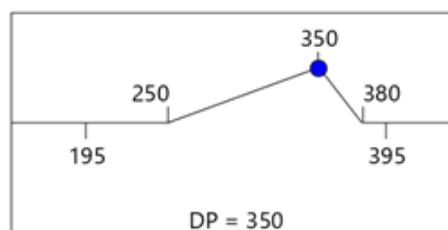
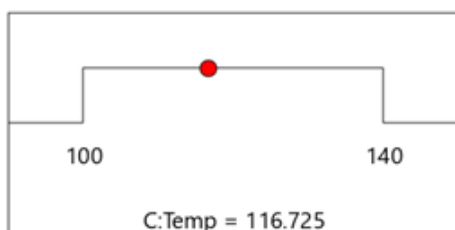
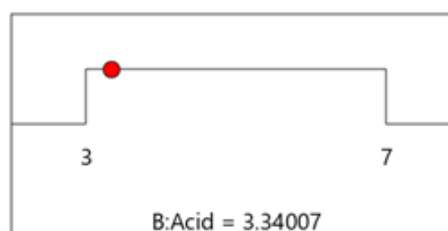
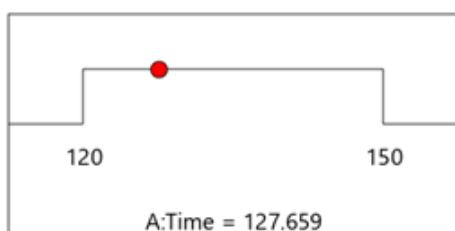
¹ The United States Pharmacopeia

مورد مقایسه فیزیکی، مکانیکی و حرارتی قرار گرفت.

مقدار مواد معدنی از جمله سیلیس در الیاف باگاس باشد. در نهایت میکرو کریستال سلولز تولیدشده با نمونه وارداتی

جدول ۴- مقادیر بهینه متغیرها

متغیر	درصد اسید	دما (درجه سانتی‌گراد)	زمان (دقیقه)
مقدار	۳/۳۴	۱۱۶	۱۲۷



شکل ۷- مقادیر بهینه متغیرها

یک روان کننده داخلی عمل کند [۱۴]. یکی دیگر از نقش‌های مهم رطوبت در MCC جریان پذیری است. اصطکاک و بارهای اکترواستاتیکی بین ذرات MCC با افزایش رطوبت کاهش یافته و با ایجاد پل‌های مایع بین ذرات سلولزی، باعث افزایش چسبندگی بین ذرات می‌گردد که این امر باعث کاهش جریان پذیری پودر هنگام ساخت دارو می‌شود [۱۵]؛ بنابراین درصد رطوبت MCC بسیار مهم است و طبق استاندارد USP درصد رطوبت باید زیر ۷ درصد باشد که در این تحقیق رطوبت پودر MCC تولیدشده ۶ درصد بود. pH محصول تولیدشده طبق استاندارد USP باید بین ۶ تا ۷/۵ باشد تا ضمن اینکه مشخص شود شست و شوی محصول پس از مرحله هیدرولیز به صورت کامل انجام گرفته است در فرمولاسیون دارویی نیز این فاکتور مهم است. از دیگر ویژگی‌های MCC برای مصارف مختلف، اندازه ذرات می‌باشد که تعیین کننده بسیاری از خواص MCC می‌باشد. زمانی که

خواص فیزیکی - مکانیکی

خواص فیزیکی و شیمیایی میکرو کریستال سلولز از خواص بسیار مهم و کاربردی این محصول برای استفاده در صنایع مختلف است. مقادیر این ویژگی‌های مهم در جدول ۵ نشان داده شده است که باید طبق استانداردهای بین‌المللی از جمله، USP^۱، BP^۲ و EP^۲ باشند. بازده تولید میکرو کریستال سلولز از الیاف باگاس پس از تبدیل به آلفا سلولز و هیدرولیز ۳۷ درصد اندازه‌گیری شد که با توجه به مقدار سلولز موجود در الیاف باگاس از بازده قابل قبولی برخوردار است. با توجه به مطالعات صورت گرفته رطوبت میکرو کریستال سلولز بر روی تراکم‌پذیری، خواص کششی ویسکوالاستیک میکرو کریستال سلولز تأثیر می‌گذارد [۱۲ و ۱۳]. رطوبت موجود در منافذ MCC می‌تواند باعث کاهش اصطکاک بین ذره‌ها شود و به‌عنوان

¹ British Pharmacopeia

² European Pharmacopeia

درجه پلیمریزاسیون (DP)

درجه پلیمریزاسیون در واقع تعداد واحدهای گلوکز ($C_6H_{10}O_5$) در زنجیره سلولزی را نشان می‌دهد؛ که هنگام هیدرولیز و تبدیل به MCC تحت شرایط واکنش یعنی، اسید، دما و زمان به صورت تصاعدی کاهش می‌یابد. این کاهش تا زمانی ادامه می‌یابد که درجه پلیمریزاسیون زنجیره سلولز به یک عدد ثابت برسد که به این سطح LODP^۱ نیز می‌گویند. این عدد برای زنجیره‌های سلولز با منابع مختلف متفاوت است و برای خمیر کاغذ سوزنی‌برگان بین ۱۸۰ تا ۲۱۰ و برای خمیر پهن برگان ۲۱۰ تا ۲۵۰ می‌باشد [۱۵، ۲۱ و ۲۲]. با توجه به مرور منابع انجام‌شده، تاکنون پژوهشی در مورد تعیین ارتباط بین DP و قابلیت MCC صورت نگرفته و درجه پلیمریزاسیون بیشتر به‌عنوان یک تست هویتی برای MCC است که برای استانداردهای دارویی باید مساوی یا کمتر از ۳۵۰ واحد باشد. Dybowski (۱۹۹۷) در تحقیقی گزارش کرد که منشأ مواد اولیه برای تولید MCC و روش‌های تولید بیشتر از DP بر روی خواص فیزیکی MCC تأثیر می‌گذارند [۲۳]. مقدار DP می‌تواند معیاری برای تولیدکننده MCC از واکنش هیدرولیز و ملاکی برای تمییز بین MCC گرید دارویی و سایر پودرهای سلولزی باشد. در این تحقیق سعی شد با استفاده از نرم‌افزار، کمترین مقدار انرژی موردنیاز برای رسیدن به DP استاندارد با استفاده از تیمارهای مختلف، استخراج و مقدار بهینه متغیری‌ها مشخص شود؛ که در ادامه با هیدرولیز آلفا سلولز باگاس با شرایط بهینه پیش‌بینی‌شده و ۳ بار تکرار، میانگین DP برای MCC تولیدشده ۳۴۸ اندازه‌گیری شد که مطابق با استانداردهای دارویی و قابل‌مقایسه و رقابت با نمونه تجاری در دنیا بوده و شرایط بهینه ذکرشده در این تحقیق باعث مصرف کمترین مقدار انرژی خواهد شد.

MCC با سایر مواد دارویی و اتصال‌دهنده ترکیب نشده باشد اندازه ذرات به‌تنهایی تأثیر کمی بر روی MCC دارد [۱۶]. در تحقیقات گذشته گزارش شده است که پودر MCC با ذرات درشت‌تر که سطح کمی را پوشش می‌دهد نسبت به MCC با ذرات ریز تر خاصیت روان‌پذیری بهتری دارد. کاهش اندازه ذرات باعث چسبندگی بیشتر ذرات به هم می‌شوند و تأثیر منفی بر روی جریان‌پذیری پودر می‌گذارند. [۱۷ و ۱۸]. Kushner (۲۰۱۳) گزارش کردند اندازه ذرات MCC بر ویژگی‌های قرص از جمله سختی، شکنندگی، تجزیه شدن و یکنواختی قرص تأثیر دارند [۱۹]؛ بنابراین اندازه ذرات بسیار مهم بوده و طبق استاندارد USP باید کمتر از ۲۰۰ میکرومتر باشند که در نمونه تولیدشده توزیع اندازه ذرات بین ۲۰ تا ۸۰ میکرومتر و قابل‌مقایسه با نمونه وارداتی بود. امروزه بیشتر مواد پودری که در صنعت دارو استفاده می‌شوند با استفاده از دستگاه اسپری‌درایر خشک می‌شوند بنابراین پودری با تخلخل بالا تولیدشده که این امر باعث کاهش چگالی حجمی می‌شود. افزایش تخلخل (کاهش چگالی) باعث افزایش تراکم‌پذیری پودر MCC و قابلیت شکل‌گیری خوب قرص می‌شوند [۲۰]. استاندارد USP برای دانسیته حجمی بین ۰/۲۸ تا ۰/۳۸ است که نتایج نشان داد هم نمونه وارداتی هم نمونه تولیدشده با شرایط بهینه مطابق استاندارد هستند. نتایج اندازه‌گیری خاکستر نشان داد که مقدار خاکستر موجود در نمونه تولیدشده بیشتر از حد استاندارد و نمونه وارداتی است بنابراین تحقیقات بیشتری برای کاهش خاکستر در حین فرایند تولید MCC از الیاف باگاس لازم است. جریان‌پذیری و زاویه نشست یکی دیگر از ویژگی‌های مهم میکرو کریستال سلولز برای استفاده در صنایع داروسازی و است. برای تولید میکرو کریستال سلولز با جریان‌پذیری خوب باید هیدرولیز به‌صورت کامل انجام و سلولز از حالت فیبری، کاملاً به حالت کریستالی تبدیل و چسبندگی و جاذبه بین الیاف به حداقل برسد و با غلبه بر نیروی اصطکاک جریان‌پذیری به نحو احسن انجام شود. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در جدول ۶ جریان‌پذیری نمونه‌های تولیدشده طبق استاندارد USP بوده و به معنای هیدرولیز کامل بخش آمورف سلولز است.

¹ Level of degree polymerization

جدول ۵- خواص فیزیکی و شیمیایی میکرو کریستال سلولز

ردیف	پارامتر	نمونه شاهد (وارداتی)	نمونه تولیدشده با شرایط بهینه
۱	بازده	-	۳۷
۲	رطوبت	۶/۵	۶
۳	pH	۶/۵	۶/۹
۴	توزیع اندازه ذرات	۲۰-۱۸۰	۲۰-۱۸۰
۵	دانسیتته حجمی (Gr/cm ³)	۰/۳۳	۰/۳۵
۶	خاکستر	۰/۰۸	۰/۱۵
۷	رسانایی الکتریکی	۳۴	۳۵
۸	زاویه شیب طبیعی	۳۶	۴۲
۹	ویسکوزیته (ml/g)	۳۱۱/۲	۲۸۱/۷
۱۰	وزن مولکولی	۳۹۸	۳۹۱
۱۱	درجه پلیمرایزیسیون	۳۴۰	۳۴۸

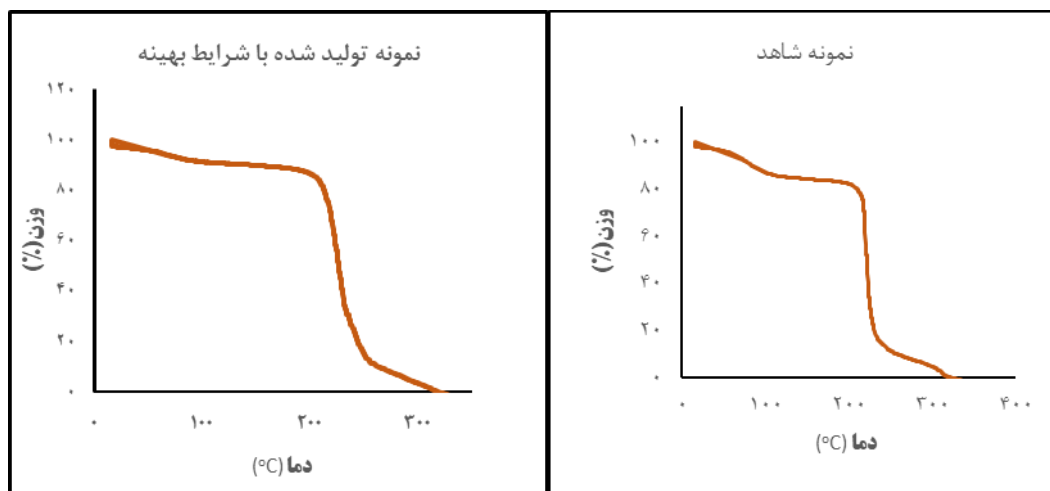
خواص حرارتی

نمودارهای تحلیل وزن سنجی گرمایی نمونه‌های میکرو کریستال سلولز وارداتی و تولیدشده در جدول ۶ و شکل ۸ آورده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود تخریب نمونه‌ها در دو مرحله انجام می‌شود. در مرحله اول (محدوده دمایی ۷۰ تا ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد) رطوبت باقی‌مانده در نمونه‌ها بخار می‌شود [۲۴]. در مرحله دوم (محدوده دمایی ۱۵۰ تا ۲۸۰ درجه سانتی‌گراد) کاهش وزن عمده نمونه‌ها به دلیل آگیری و دیپلمره شدن زنجیره سلولزی، دکربوکسیله شدن و درنهایت شکسته شدن پیوندهای گلیکوزیدی اتفاق می‌افتد و نمونه به‌طور کامل تجزیه می‌شود. تحقیقات گذشته نشان می‌دهد با توجه به افزایش ساختار بلوری در میکرو کریستال سلولز،

پایداری حرارتی نسب به آلفاسلولز که دارای بخش آمورف می‌باشد بیشتر است. نتایج این تحقیق نشان داد پایداری حرارتی میکرو کریستال‌های تولیدشده از باگاس با شرایط بهینه پیش‌بینی‌شده با نرم‌افزار دیزاین اکسپرت، تفاوت چندانی با محصول وارداتی ندارد و ۱۲ درجه سانتی‌گراد زودتر شروع به تخریب می‌کند. این شرایط بهینه با مصرف انرژی کمتر، محصول تولیدشده می‌تواند از مقاومت حرارتی بالایی برخوردار باشد. خواص مقاومت حرارتی میکرو کریستال سلولز از آن جهت مهم هست که شرایط ساخت بسیاری از مواد دارویی و بهداشتی در راکتورهای تحت فشار و تحت دما انجام می‌گیرد بنابراین پودر میکرو کریستال سلولز مورد استفاده در فرمولاسیون مواد دارویی باید خواص حرارتی بالایی داشته باشد. [۲۵].

جدول ۶- وزن سنجی گرمایی

نمونه شاهد (وارداتی)	نمونه تولیدشده با شرایط بهینه
۲۲۶/۶	۲۱۲/۳
نقطه شروع تخریب	نقطه پایان تخریب
۳۲۱/۲	۳۱۶/۱
درصد مواد باقیمانده	صفر درصد



شکل ۸- وزن سنجی گرمایی

انرژی زیادی همراه است بهینه‌سازی شرایط تولید برای مصرف انرژی کمتر نکته بسیار مهم و ضروری است که در این تحقیق با استفاده از نرم‌افزار دیزاین اکسپرت، بهینه‌سازی درجه پلیمرایزیسیون به‌عنوان تابع هدف انجام گرفت و نتایج نشان داد که با استفاده از الیاف باگاس می‌توان با شرایط بهینه و مصرف انرژی کمتر میکرو کریستال سلولز استاندارد و قابل‌مقایسه با نمونه وارداتی و با گرید دارویی تولید کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه بخش زیادی از میکرو کریستال سلولز تولیدشده در دنیا از آلفا سلولز تهیه‌شده از لینتر پنبه تولیدشده و این محصول در کشور ایران محدود و برای مصارف مختلف نیاز به واردات است، الیاف باگاس با توجه به قیمت پایین و فراوانی زیادی می‌تواند جایگزین خوبی برای تولید آلفا سلولز و سایر مشتقات سلولزی باشد. از آنجایی که تولید میکرو کریستال سلولز با مصرف آب و

منابع

- [1] Vanhatalo, K. M., and Dahl, O. P., 2014. Effect of mild acid hydrolysis parameters on properties of microcrystalline cellulose. *BioResources*, 9(3), 4729-4740.
- [2] Battista, O.A., 1971. Microcrystalline cellulose. In Bikales, N.M. and Segal, L. (Eds), *Cellulose and Cellulose Derivatives*, Wiley, New York, Vol. V, pp. 1265-1276.
- [3] Hosseinzadeh, J., and Abdolkhani, A., 2021. Evaluation of properties of microcrystalline cellulose produced from bagasse fibers using hydrochloric acid. *Iranian Journal of Wood and Paper Industries*, 12(3), 441-452.
- [4] Akhabue, C. E., and Osabor, N. T., 2017. Optimization of extraction of microcrystalline cellulose from orange peel waste using response surface methodology. *Ife Journal of Science*, 19(2), 227-235.
- [5] Abdolmaleki, H., Jafari, A., Mousazadeh, H., and Hajiahmad, A., 2018. Prediction of Lateral Force in An Off-Road Tire as A Function of Seven Variables Using Response Surface Methodology (RSM). *Agricultural Engineering International: CIGR Journal*, 20(2), 138-143.
- [6] SCAN-test standards. Viscosity in cupri-ethylenediamin (CED) solution, SCAN-CM 15:88, Scandinavian Pulp, Paper and Board testing committee, Stockholm, 1998.
- [7] TAPPI. Ash in wood, pulp, paper and paperboard: combustion at 525° C, T-211 om-02, TAPPI test methods, 2002.

- [8] Pharmacopeia, U. S. "USP 38–NF 33." The United States Pharmacopeia-The National Formulary, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2015.
- [9] Ahuja, S., 2011. Overview of modern pharmaceutical analysis. In Separation science and technology (Vol. 10, pp. 1-9). Academic Press.
- [10] Håkansson, H., and Ahlgren, P., 2005. Acid hydrolysis of some industrial pulps: effect of hydrolysis conditions and raw material. *Cellulose*, 12(2), 177-183.
- [11] Battista, O. A., 1950. Hydrolysis and crystallization of cellulose. *Industrial & Engineering Chemistry*, 42(3), 502-507.
- [12] Doelker, E., Mordier, D., Iten, H., and Humbert-Droz, P., 1987. Comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13:1847-1875.
- [13] Sun, C. C., 2008. Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties of microcrystalline cellulose. *International journal of pharmaceutics*, 346(1-2), 93-101.
- [14] Nokhadachi, A., 2005. An overview of the effect of moisture on compaction and compression. *Pharm. Technol.*, 2005, 46-66.
- [15] Amidon, G. E., and Houghton, M. E., 1995. The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical research*, 12(6), 923-929.
- [16] Pesonen, T., and Paronen, P., 1990. The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16(1), 31-54.
- [17] Whiteman, M., and Yarwood, R. J., 1988. Variations in the properties of microcrystalline cellulose from different sources. *Powder Technology*, 54(1), 71-74.
- [18] Herting, M. G., and Kleinebudde, P., 2007. Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties. *International journal of pharmaceutics*, 338(1-2), 110-118.
- [19] Kushner, IV, J., 2013. Utilizing quantitative certificate of analysis data to assess the amount of excipient lot-to-lot variability sampled during drug product development. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(2), 333-342.
- [20] Patel, S., Kaushal, A. M., and Bansal, A. K., 2006. Compression physics in the formulation development of tablets. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 23(1).
- [21] Landin, M., Martínez-Pacheco, R., Gómez-Amoza, J. L., Souto, C., Concheiro, A., and Rowe, R. C., 1993. Influence of microcrystalline cellulose source and batch variation on the tableting behaviour and stability of prednisone formulations. *International journal of pharmaceutics*, 91(2-3), 143-149.
- [22] Williams, R. O., Sriwongjanya, M., and Barron, M. K., 1997. Compaction properties of microcrystalline cellulose using tableting indices. *Drug development and industrial pharmacy*, 23(7), 695-704.
- [23] Dybowski, U., 1997. Does polymerisation degree matter? *Manufacturing Chemist*, 68(12), 19-20.
- [24] Tarchoun, A. F., Trache, D., Klapötke, T. M., Derradji, M., & Bessa, W., 2019. Ecofriendly isolation and characterization of microcrystalline cellulose from giant reed using various acidic media. *Cellulose*, 26(13), 7635-7651.
- [25] Trache, D., Donnot, A., Khimeche, K., Benelmir, R., & Brosse, N., 2014. Physico-chemical properties and thermal stability of microcrystalline cellulose isolated from Alfa fibres. *Carbohydrate polymers*, 104, 223-230.

Modeling and predicting the optimal conditions in microcrystal cellulose production from bagasse using the Response Surface Methodology (RSM)

Abstract

Microcrystalline cellulose is an important agent and additive in pharmaceutical, food, cosmetic and other industries. One of the important characteristics of microcrystalline cellulose powder is the degree of polymerization, which according to international standards, should be equal to or less than 350. In this research, using the Response Surface Methodology, the percentage of acid, reaction time, and input temperature are defined as the primary input variables affecting the degree of polymerization. The range of acid content to dry matter was set to be between 3 to 7%, temperature between 100 to 140 ° C and time between 120 to 150 minutes. Statistical analysis and mathematical modeling were performed to extract a nonlinear model ($R^2 = 0.90$) and then the optimum polymerization degree targeted to be 350. The acid percentage, temperature and time at the optimal degree of polymerization point were 3.34 %, 127 ° C, and 116 minutes, respectively. Using the optimal point data, the new experiment was carried out three times to validate the model. Then the average physical, mechanical and thermal properties of the produced microcrystalline cellulose were compared with the control sample. All physical and mechanical properties except for “ash” were in accordance with United States Pharmacopeia standards. The starting point of thermal degradation of the produced microcrystalline cellulose was 212 ° C compared to 226 ° C of the control sample, demonstrating improved thermal properties of the produced sample with the optimum values determined by the Design Expert software.

Keywords: Microcrystalline cellulose, Modeling, Response Surface Methodology, Degree of Polymerization.

J. Hosseinzade¹
A. Abdolkhani^{2*}
H. Abdolmaleki³
M. Emaminasab⁴

¹ Ph.D. Student, Wood and Paper Science and Technology Department, University of Tehran, Karaj, I.R. Iran

² Assoc. Prof., Wood and Paper Science and Technology Department, University of Tehran, Karaj, I.R. Iran

³ Ph.D., Mechanical Engineering of Biosystems Department, University of Tehran, Karaj, I.R. Iran

⁴ Ph.D., Wood and Paper Science and Technology Department, University of Tehran, Karaj, I.R. Iran

Corresponding author:
abdolkhani@ut.ac.ir

Received: 2022/03/08
Accepted: 2022/07/12