

УДК 661.122:661.123:615.015.14

ТВЕРДОФАЗНАЯ МЕХАНОХИМИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД МОДИФИКАЦИИ КРАХМАЛОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Жилякова Е. Т., Новикова М. Ю., Попов Н. Н., Придачина Д. В., Бондарев А. В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия (308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85), e-mail: popov_n@bsu.edu.ru

В данной статье рассмотрено влияние механохимической обработки крахмалов картофельного и кукурузного на их физико-химические и технологические характеристики применительно к фармацевтической технологии. На основании проведенных исследований установлено, что в процессе твердофазной механохимической обработки происходит изменение формы и размеров микрочастиц крахмалов. Отмечается увеличение вязкости водных растворов крахмала картофельного – на 42 % с 4,09 до 5,81 сСт, крахмала кукурузного – на 16 % с 1,46 до 1,69 сСт в режиме механообработки 45 минут. Выявлено улучшение технологических характеристик крахмала кукурузного: увеличение сыпучести на 33 % с 1,62 г/с (плохая) до 2,16 г/с (допустимая) в режиме механообработки 15 минут; увеличение насыпной плотности на 31,24 % с 0,669 г/см³ до 0,878 г/см³ в режиме 45 минут. Использование полученных эффектов позволит расширить спектр использования крахмалов при промышленном производстве лекарственных препаратов, а также снизить концентрацию крахмалов в пролонгированных лекарственных формах, одновременно сохраняя высокую вязкость дисперсионной среды последней.

Ключевые слова: крахмал картофельный, крахмал кукурузный, фармацевтическая технология, механохимия, вязкость, технологические характеристики.

MECHANOCHEMICAL MACHINING – PERSPECTIVE METHOD OF MODIFICATIONS OF STARCHES FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Zhiljakova E. T., Novikova M. Ju., Popov N. N., Pridachina D. V., Bondarev A. V.

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia (308015, Russia, Belgorod, Pobedy Street, 85), e-mail: popov_n@bsu.edu

This article discusses the influence of mechanical processing of starches potatoes and corn on the physico-chemical and technological characteristics for pharmaceutical technology. Based on research evidence changes the shape and size of microparticles starches. Been an increase in the viscosity of aqueous solutions of potato starch – by 42 % from 4.09 to 5.81 cSt, corn starch – by 16 % from 1.46 to 1.69 cSt mode machining 45 minutes. An improvement of technological characteristics of corn starch: increase flowability by 33 % from 1.62 g/sec (bad) to 2.16 g/sec (permissible) while machining 15 minutes, increasing the bulk density to 31.24 % from 0.669 g/cm³ to 0.878 g/cm³ in the mode of 45 minutes. Utilization of these effects will expand the range of starches in the industrial production of drugs, as well as to reduce the concentration of starch in the long-acting dosage forms, while maintaining the high viscosity of the dispersion medium of the latter.

Key words: potato starch, corn starch, pharmaceutical technology, mechanochemistry, viscosity technological characteristics.

Введение

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации "Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации" науки о жизни являются приоритетным направлением развития науки, технологий и техники в Российской Федерации.

В этой связи разработка новых или модификация известных лекарственных и вспомогательных веществ для фармацевтической промышленности имеет существенный научно-практический интерес.

Современными требованиями к качеству лекарственных препаратов продиктована необходимость поиска перспективных лекарственных и вспомогательных веществ, а также внедрение инновационных технологических приемов для получения новых характеристик уже известных субстанций [1].

В этой связи перспективно использование в фармацевтической промышленности механохимических подходов, которые могут изменять реакционную способность и биологическую активность лекарственных веществ, поэтому могут быть использованы для создания новых эффективных технологий [3, 4, 5].

Одним из наиболее распространенных вспомогательных веществ, используемых в фармацевтической технологии, является крахмал. Его применяют как связывающий, разрыхляющий и антифрикционный агент, а также с целью обеспечения необходимых технологических свойств гранулята и таблеток [2]. Однако физико-химические свойства крахмалов мало изучены для применения в жидких системах.

В этой связи рабочая гипотеза исследования заключается в том, что твердофазная механохимическая обработка крахмалов позволит улучшить их физико-химические и технологические свойства.

Цель исследования – изучения влияния твердофазной механохимической обработки крахмалов на их физико-химические и технологические характеристики.

Материалы и методы исследования

Материалы: крахмал картофельный (ГОСТ 7699-78), крахмал кукурузный (ГОСТ Р51985-2002).

Микроскопическое исследование нативных углеводов проводилось на растровом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D*. Изучение распределения частиц нативных углеводов по размерам осуществлялось на лазерном дифракционном анализаторе частиц Analysette 22 Nanotech*.

Определение кинематической вязкости растворов нативных углеводов проводилось на капиллярном вискозиметре ВПЖ-2 диаметром 1,31 мм согласно ОФС (42-0038-07) «Вязкость» ГФ РФ XII издания.

Для оценки влияния продолжительности механической обработки нативных углеводов на их физико-химические и технологические характеристики крахмалы кукурузный и картофельный измельчали в мельнице МЛ-1 в режимах 15, 30 и 45 минут.

Для определения технологических характеристик использовались общепринятые методы [2].

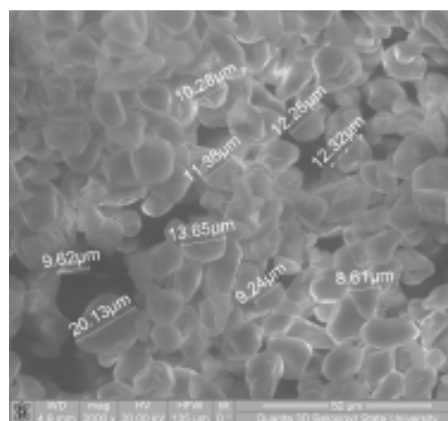
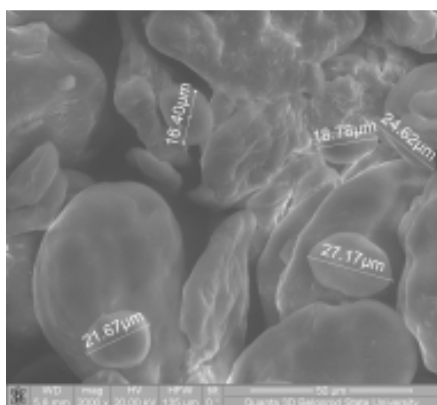
* Исследования проводились на базе ЦКП «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» НИУ «БелГУ».

Результаты и их обсуждение

1. Микроскопическое исследование крахмалов

По данным микроскопического исследования крахмалов картофельного и кукурузного установлено, что частицы крахмала картофельного неизмельченного округлые, правильной формы, размером 10–50 мкм, частицы крахмала кукурузного неизмельченного представляют собой элементы правильной формы с неровными краями размером 5–20 мкм.

На рисунках 1–2 представлены микрофотографии частиц крахмалов картофельного и кукурузного после их твердофазной механохимической обработки в мельнице МЛ-1 в режиме 45 минут.



с. 1. Микрочастицы крахмала картофельного после 45 минут обработки в МЛ-1 ис. 2. Микрочастицы крахмала кукурузного после 45 минут обработки в МЛ-1

Как видно из рисунков 1–2, после механообработки крахмалов возникают частицы с отколотыми краями, шероховатой и неровной поверхностью, характерно агломерирование частиц.

Таким образом, микроскопическое исследование показало, что механохимическая обработка крахмалов кукурузного и картофельного способствует агрегации и агломерации микрочастиц, размер частиц находится в диапазоне 5–20 мкм для крахмала кукурузного и 10–50 мкм для крахмала картофельного. Отмечается увеличение доли частиц с меньшим размером с увеличением времени механохимической обработки.

2. Изучение распределения микрочастиц крахмалов по размерам

Анализ распределения частиц крахмалов по размерам показал, что в режиме 15 минут измельчения около 5 % частиц крахмала кукурузного имеют размер 0,35–1,00 мкм и основная доля частиц – в интервале 3,8–37,0 мкм; в режиме 30 минут около 5 % частиц крахмала кукурузного имеют размер 0,37–1,20 мкм; 55 % имеют размер 2,7–20,3 мкм; до 10 % частиц размером 26,0–190,0 мкм (преимущественно агломерированные частицы); 5 % частиц крахмала кукурузного в режиме 45 минут имеют размер 0,37–1,20 мкм; более 66 % частиц

размером 2,5–26,0 мкм. Таким образом, в режиме 45 минут микрочастицы крахмала кукурузного распределяются наиболее равномерно.

В ходе изучения распределения по размерам крахмала картофельного установлено, что в режиме 15 минут более 55 % частиц имеют размер 51,51 мкм; в режиме 30 минут более 30 % микрочастиц крахмала картофельного распределяются в интервале 10–100 мкм, более 10 % частиц агломерированы; после 45 минут обработки частиц в интервале 10–30 мкм становится меньше – до 10 %, увеличивается содержание частиц в интервалах 40–100 мкм и 110–350 мкм, что обусловлено увеличением количества агломератов в порошке крахмала картофельного после измельчения.

Установлено, что для частиц крахмалов картофельного и кукурузного в режимах 15, 30, 45 минут средний размер составляет 51,51; 82,51; 84,57 мкм и 13,64; 24,24; 12,02 мкм соответственно.

При изучении параметров формы частиц крахмала картофельного установлено, что в режиме 15 минут коэффициент элонгации (удлинения) частиц размером 52,728 мкм составляет 1,12, для режима 30 минут коэффициент элонгации частиц размером 57,608 мкм составляет 1,25, после 45 минут обработки коэффициент элонгации частиц размером 62,756 мкм составляет 1,12.

Для крахмала кукурузного после 15 минут измельчения коэффициент элонгации частиц размером 12,846 мкм составляет 1,39; после 30 минут для частиц размером 13,188 мкм составляет 1,39; после 45 минут измельчения для частиц размером 12,204 мкм составляет 1,5.

Таким образом, полученные данные распределения микрочастиц по размерам и коэффициента элонгации подтверждают зависимость изменения размера частиц крахмалов от режима их механохимической обработки.

3. Изучение изменения вязкости растворов крахмалов

Результаты определения кинематической вязкости растворов супрамикроструктурированного порошка крахмала картофельного и крахмала кукурузного представлены на рисунках 3–4.

Как видно из рисунков 3–4, с увеличением времени механохимической обработки кинематическая вязкость 1 % водного раствора супрамикроструктурированного порошка крахмала кукурузного возрастает на 16 % с 1,46 до 1,69 сСт при режиме измельчения 45 минут по сравнению с первоначальной, а кинематическая вязкость крахмала картофельного возрастает на 42 % с 4,09 до 5,81 сСт в том же режиме измельчения.

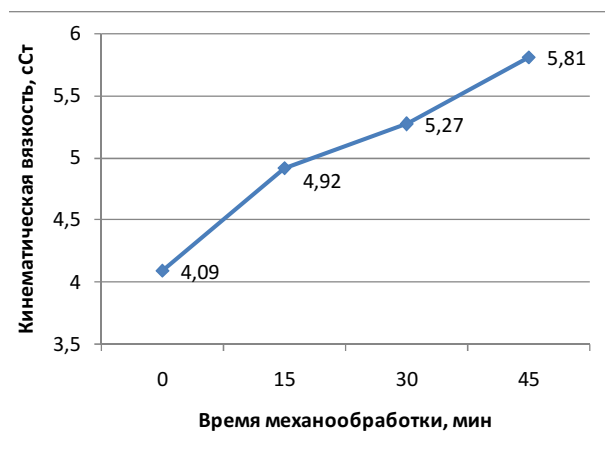


рис. 3. Зависимость кинематической вязкости 1% водного раствора крахмала картофельного от продолжительности механообработки

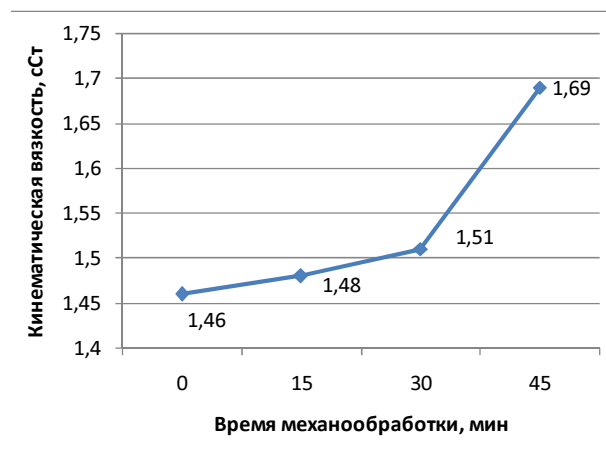


рис. 4. Зависимость кинематической вязкости 1% водного раствора крахмала кукурузного от продолжительности механообработки

Таким образом, высокая вязкость жидкой системы может быть достигнута путем использования крахмала, подвергнутого предварительной механохимической обработке. Использование этого эффекта перспективно при разработке составов пролонгированных лекарственных форм.

4. Изучение изменения технологических характеристик крахмалов

Результаты определения технологических характеристик крахмалов до и после механообработки представлены в таблице 1.

Таблица 1

Технологические характеристики крахмалов кукурузного и картофельного

№	Наименование вещества	Режим механообработки	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, °	Насыпная масса, г/см ³	Относительная плотность, %	Пористость, %	Коэффициент прессуемости, г/мм
	Крахмал кукурузный	Необработанный	1,62	45	0,669	41,55	58,45	0,085
		15 минут	2,16	40	0,755	46,89	53,11	0,085
		30 минут	2,06	35	0,842	52,30	47,70	0,085
		45 минут	2,05	36	0,878	54,53	45,47	0,085
	Крахмал картофельный	Необработанный	4,23	35	0,891	54,00	46,00	0,102
		15 минут	3,99	35	0,888	53,82	46,18	0,102
		30 минут	4,13	35	0,888	53,82	46,18	0,102
		45 минут	3,94	35	0,888	53,82	46,18	0,102

Как видно из таблицы 1, в процессе механохимической обработки крахмалов происходит следующее изменение их технологических характеристик:

- сыпучесть крахмала кукурузного увеличивается, максимального значения достигает в режиме измельчения 15 минут – 2,16 г/с (допустимая), что на 33,33 % выше сыпучести нативного крахмала кукурузного – 1,62 г/с (плохая); кроме того отмечается уменьшение угла естественного откоса с 45 ° (плохой) до 36 ° (удовлетворительный); насыпная масса крахмала кукурузного увеличивается на 31,24 % с 0,669 г/см³ нативной формы до 0,878 г/см³ в режиме 45 минут и находится в диапазоне порошков средней легкости;

- сыпучесть крахмала картофельного и является удовлетворительной во всех режимах обработки 3,94–4,23 г/с, угол естественного откоса составляет 35 ° – удовлетворительный; насыпная масса находится в интервале значений средней легкости и составляет 0,888–0,891 г/см³.

Таким образом, в процессе твердофазной механохимической обработки наблюдается улучшение технологических характеристик крахмала кукурузного, существенного изменения технологических характеристик крахмала картофельного не установлено.

Выводы

1. Микроскопическое исследование показало, что в процессе их твердофазной механохимической обработки происходит изменение формы и размеров частиц крахмалов картофельного и кукурузного, появляется способность к агрегации и агломерации микрочастиц.

2. Установлено изменение размера частиц крахмалов картофельного и кукурузного после их твердофазной механохимической обработки. Частицы распределены в следующих интервалах: крахмала картофельного 20–110 мкм; 10–400 мкм; 10–350 мкм и крахмала кукурузного 3,8–37,0 мкм; 2,7–190,0 мкм; 2,5–26,0 мкм в режимах 15, 30 и 45 минут соответственно.

3. Механообработка крахмалов картофельного и кукурузного способствует удлинению их частиц. Коэффициент элонгации частиц в режимах 15, 30 и 45 минут крахмала картофельного 1,12; 1,25; 1,12 и крахмала кукурузного 1,39; 1,39; 1,5 соответственно.

4. Отмечается рост кинематической вязкости 1 % водных растворов крахмалов прямо пропорционально увеличению продолжительности их механохимической обработки: в режиме 45 минут вязкость крахмала картофельного возрастает на 42 % с 4,09 до 5,81 сСт; кукурузного – на 16 % с 1,46 до 1,69 сСт.

5. Установлено улучшение технологических характеристик крахмала кукурузного: увеличение сыпучести на 33,33 % от 1,62 г/с (плохая) до 2,16 г/с (допустимая) в режиме 15 минут; уменьшение угла естественного откоса с 45 ° до 36 °, увеличение насыпной массы на 31,24 % в режиме 45 минут; для крахмала картофельного существенного изменения технологических характеристик не установлено.

Таким образом, для крахмалов картофельного и кукурузного оптимальным режимом измельчения в мельнице МЛ-1 является 45 минут.

Использование полученных эффектов в фармацевтической промышленности позволит расширить спектр использования крахмалов картофельного и кукурузного при производстве лекарственных препаратов. За счет использования эффекта увеличения вязкости растворов нативных углеводов после их механохимической обработки возможно создание пролонгированных лекарственных форм с низкой концентрацией пролонгаторов-загустителей.

Работа выполнена в рамках задания Министерства образования и науки РФ НИУ БелГУ № 3.2473.2011 по теме "Технологические аспекты разработки новых составов инновационных лекарственных форм на основе субмикро-наноструктурированных субстанций".

Список литературы

1. Воскобойникова И. В., Авакян С. Б., Сокольская Т. А., Тюляев И. И., Багирова В. Л., Колхир В. К., Сакович Г. С. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – № 1. – С.22-28.
2. Езерский М. Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. II. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу/ М. Л. Езерский // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – № 8. – С.98-114.
3. Жилиякова Е. Т., Новикова М. Ю., Фадеева Д. А., Новиков О. О., Попов Н. Н. Получение субмикро- и/или наноструктурированной субстанции таурина и экспериментальное подтверждение изменения ее структуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 22 (117). – Вып. 16/2. – С.104-113.
4. Жилиякова Е. Т., Попов Н. Н., Халикова М. А., Новикова М. Ю., Придачина Д. В. Технологические характеристики супрамикроструктурированного комбинированного пролонгатора-загустителя Na-КМЦ И ПВС [Электронный ресурс] // Электронные конференции РАЕ. Медицинские технологии. – Режим доступа: URL: <http://www.econf.rae.ru/article/5791> (дата обращения: 05.03.2011).
5. Ломовский О. И. Прикладная механохимия: фармацевтика и медицинская промышленность / О. И. Ломовский // Обработка дисперсных материалов и сред: Межд. периодический сб. научн. трудов. – Вып. 11. – Одесса, 2001. – С.81-100.

Рецензенты:

Новиков Олег Олегович, доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород.

Тохтарь Валерий Константинович, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород.