



ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КРАХМАЛА КАРТОФЕЛЬНОГО И КРАХМАЛА КУКУРУЗНОГО С ЦЕЛЮ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ЖИДКОЙ ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ

Е.Т. Жиликова
Н.Н. Попов
М.Ю. Новикова
О.О. Новиков
М.А. Халикова
О.Е. Лебедева

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru

Изучены физико-химические и технологические характеристики крахмала картофельного и кукурузного. Исследованы форма и размер частиц. Установлено, что в ходе супрамикроструктурирования крахмала размер частиц уменьшается, кинематическая вязкость водных растворов возрастает.

Ключевые слова: натрий карбоксиметилцеллюлоза, супрамикроструктурирование, сыпучесть, вязкость.

Введение. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество вспомогательных веществ нового поколения. Однако в силу растущих требований к качеству готовых лекарственных средств продолжается постоянный поиск новых соединений для разработки и совершенствования лекарственных форм или методик модификации уже известных фармакологических субстанций и вспомогательных веществ [3,4].

Широкое применение как вспомогательное вещество в фармацевтической технологии находит крахмал. Его используют как связывающий, разрыхляющий и антифрикционный агент. Его разрыхляющее действие обусловлено увеличением пористости таблеток и созданием условий для проникновения в них жидкости [1].

С целью улучшения текучести, повышения точности дозирования порошкообразного материала, обеспечения необходимых технологических свойств гранулята и таблеток как увлажнитель используют 5-10% раствор крахмального клейстера [3]. В экстемпоральной рецептуре для внутреннего применения и клизм изготавливают 2% раствор крахмала в воде. В подобных прописях раствор крахмала используется как обволакивающее средство.

В качестве стабилизатора эмульсий используют 10% раствор крахмала, стабилизации суспензий – 5% раствор. В качестве вспомогательного средства при изготовлении гидрофильных гель-мазей и склеивающего средства при изготовлении пилуль применяют 7% раствор крахмала в глицерине. Крахмал входит и в состав многих косметических средств [2].

В настоящее время в мире доказана значимость прикладной механохимии – науки, изучающей химические и физико-химические превращения вещества при механических воздействиях. Также обосновано использование механохимических подходов в фармацевтической промышленности. Следствием этого явилось их довольно широкое распространение [6].

Механохимические явления, имеющие место в процессах приготовления лекарственных средств, являются определяющими [8]. По результатам некоторых исследований установлено, что механическое измельчение не загрязняет измельчаемые вещества и в результате механической активации повышается биодоступность субстанций [5].

В результате механохимической обработки происходит увеличения площади поверхности твердого вещества, формирования частиц оптимального размера. Измельчение твердых веществ в мельницах различного типа приводит также к уменьшению степени кристалличности и аморфизации веществ. Приведенные эффекты спо-



способствуют оптимизации растворимости веществ, повышению биологической доступности лекарственного средства [7].

В свою очередь, молекулы полимеров способны распрямляться и кристаллизоваться под действием механической нагрузки, происходит уменьшение размеров частиц веществ. Механическая обработка некоторых полимеров способствует увеличению вязкости их растворов и дисперсий в 2-4 раза, причем стабильность дисперсий остается прежней. Таким путем достигается снижение количества вспомогательных веществ в лекарственных формах [7].

Из вышесказанного следует, что в результате механохимической обработки лекарственных и вспомогательных веществ происходит их модификация, следствием которой является повышение растворимости, увеличение вязкости их растворов, повышение биологической доступности. Это, несомненно, позволит создавать новые лекарственные препараты с минимальным содержанием действующих и вспомогательных веществ и более высокой терапевтической эффективностью, а также усовершенствовать технологические процессы.

В этой связи рабочая гипотеза исследования состоит в том, что при проведении механохимической обработки полимеров в измельчителях различного типа образуются новые молекулярные фрагменты, позволяющие изучить их физико-химические свойства (вязкость, растворимость), что в свою очередь может привести к возможности снижения их концентраций.

Цель данной работы – разработка технологии супрамикроструктурирования крахмала картофельного и крахмала кукурузного и изучение физико-химических и технологических свойств полученных субстанций для использования в создании пролонгированных лекарственных форм.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись крахмал картофельный (ГОСТ 7699-78), крахмал кукурузный (ГОСТ Р 51985-2002).

Получение супрамикроструктурированной субстанции производилось путем измельчения порошка крахмала в различных временных режимах. Порошок полимера массой 20 г помещали в барабан шаровой вибрационной мельницы МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200) и измельчали в различных временных режимах: 15, 30, 45 мин. Затем проводилось изучение физико-химических и технологических характеристик полученных супрамикроструктурированных субстанций.

Изучение формы частиц полученных супрамикроструктурированных форм полимеров проводилось на растровом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D; распределение частиц по размерам и коэффициент элонгации частиц определялись на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц Analysette 22 Nanotech в Центре коллективного пользования научным оборудованием БелГУ «Диагностика структуры и свойств наноматериалов».

Определение вязкости супрамикроструктурированных субстанций проводилось в соответствии с ОФС (42-0038-07) «Вязкость» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания с использованием вискозиметра капиллярного ВПЖ-2.

Приготовление раствора крахмала. Навеску порошка массой 0,500 г суспендировали в 2 мл воды очищенной, затем полученную суспензию вливали в 48 мл кипящей воды очищенной, доводили до кипения при быстром размешивании и охлаждали полученный раствор до комнатной температуры.

Результаты исследования. В рамках исследования были проведены изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированных крахмалов картофельного и кукурузного.

Изучение формы и размеров частиц супрамикроструктурированных крахмалов картофельного и кукурузного

На рис. 1-8 представлены микрофотографии крахмалов картофельного и кукурузного неизмельченных и после обработки в различных временных режимах в мельнице МЛ-1 (мельницы дисковой Retsch RS-200).

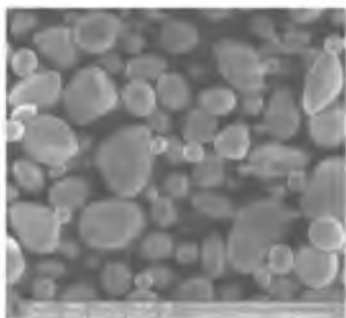


Рис. 1. Микрофотография неизмельченного крахмала картофельного

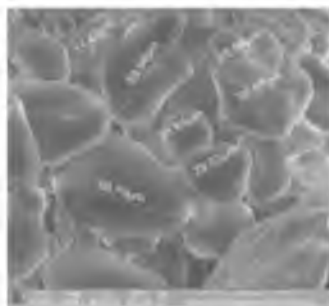


Рис. 2. Микрофотография крахмала картофельного после 15 минут измельчения

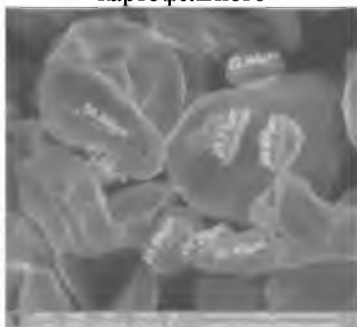


Рис. 3. Микрофотография крахмала картофельного после 30 минут измельчения



Рис. 4. Микрофотография крахмала картофельного после 45 минут измельчения

Как видно из рис. 1, частицы крахмала картофельного неизмельченного округлые, правильной формы, размером 10-50 мкм. По данным рисунков 2-4 видно, что после измельчения частицы несколько видоизменяются, теряют правильные очертания, агломерируются, возникают микрочастицы с отколотыми краями, шероховатой и неровной поверхностью.

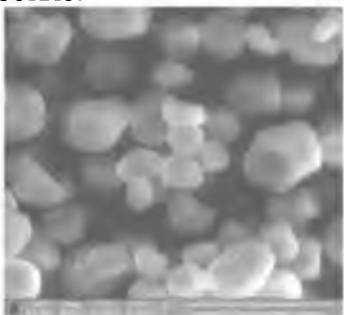


Рис. 5. Микрофотография неизмельченного крахмала кукурузного

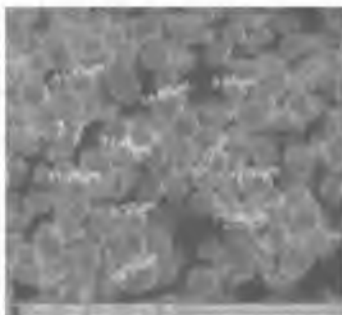


Рис. 6. Микрофотография крахмала кукурузного после 15 минут измельчения

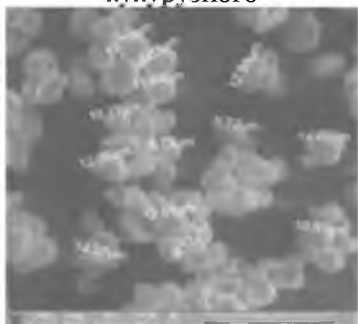


Рис. 7. Микрофотография крахмала кукурузного после 30 минут измельчения

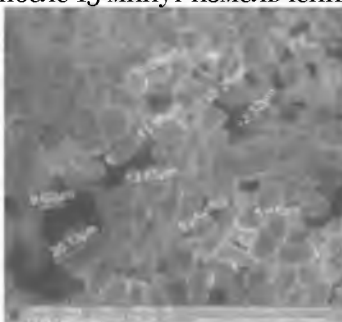


Рис. 8. Микрофотография крахмала кукурузного после 45 минут измельчения



Как видно из рис. 5, частицы крахмала кукурузного неизмельченного представляют собой элементы правильной формы с неровными краями размером 5-20 мкм. Из рис. 5-8 следует, что измельчение в режимах 15-30 мин приводит к изменению формы микрочастиц, которая несколько вытягивается, увеличивается количество частиц с раздробленными краями. Измельчение способствует агломерации и агрегации микрочастиц крахмала кукурузного. Уже после 15 мин обработки обнаруживаются отдельные агломераты, после 30 мин кроме агломератов появляются агрегаты, а после 45 минут практически все цепи в различной степени агрегируются.

Таким образом установлено, что измельчение крахмалов способствует в основном агрегации и агломерации частиц, с увеличением времени измельчения происходит агрегация более мелких частиц, размер частиц в среднем 10-50 мкм.

Изучение распределения по размерам частиц супрамикроструктурированных крахмалов картофельного и кукурузного

На рис. 9, 11, 13 представлены гистограммы распределения по размерам частиц, на рис. 10, 12, 14 – параметры формы микрочастиц супрамикроструктурированного крахмала картофельного в режимах 15, 30 и 45 мин.

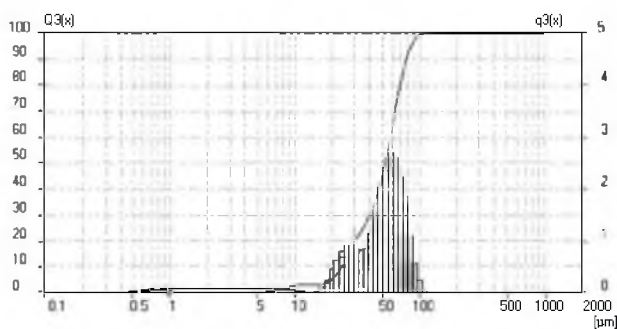


Рис. 9. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала картофельного после 15 минут измельчения

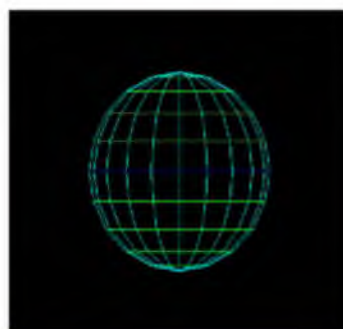


Рис. 10. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала картофельного после 15 минут измельчения

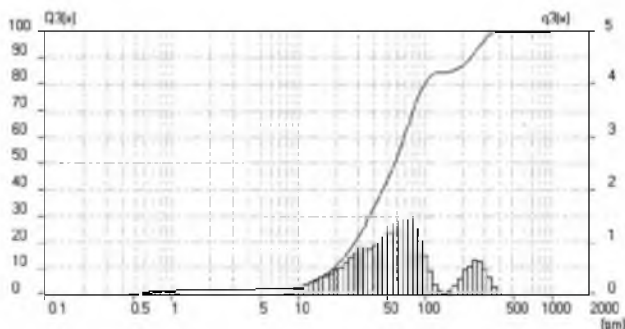


Рис. 11. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала картофельного после 30 минут измельчения

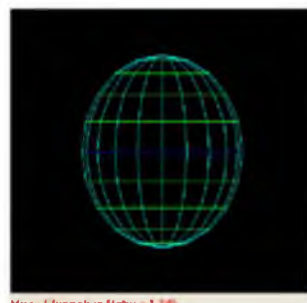


Рис. 12. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала картофельного после 30 минут измельчения

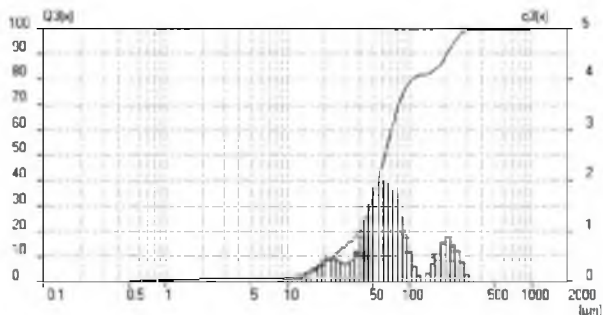


Рис.13. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала картофельного после 45 минут измельчения

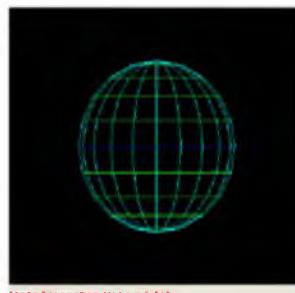


Рис. 14. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала картофельного после 45 минут измельчения



Интегральная кривая и гистограмма: интегральная кривая в координатах $Q_3(x)=f(\mu\text{m})$ (левая шкала) – каждая точка на кривой показывает, сколько процентов образца имеет размер частиц меньше либо равный данному. Гистограмма в координатах $q_3(x)=f(\mu\text{m})$ (правая шкала) – количество образца с данным размером частиц.

По данным гистограммы на рис. 9 после измельчения крахмала картофельного в режиме 15 мин размер более 55% частиц составляет 51,51 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 51,51 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 52,728 мкм составляет 1,12 (рис. 10).

Как видно из гистограммы на рис. 11, после измельчения крахмала картофельного в режиме 30 мин более 30% микрочастиц порошка распределяется в интервале 10-100 мкм, более 10% частиц агломерировано. Установлено, что средний размер частиц составляет 82,51 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 57,608 мкм составляет 1,25 (рис. 12).

Из гистограммы на рис. 13 видно, что по сравнению с режимом 30 мин 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 после измельчения. Установлено, что средний размер частиц составляет 84,17 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 62,756 мкм составляет 1,12 (рис. 14).

На рис. 15, 17, 19 представлены гистограммы распределения по размерам частиц, на рис. 16, 18, 20 – параметры формы микрочастиц супрамикроструктурированного крахмала кукурузного в режимах 15, 30 и 45 мин в мельнице МЛ-1.

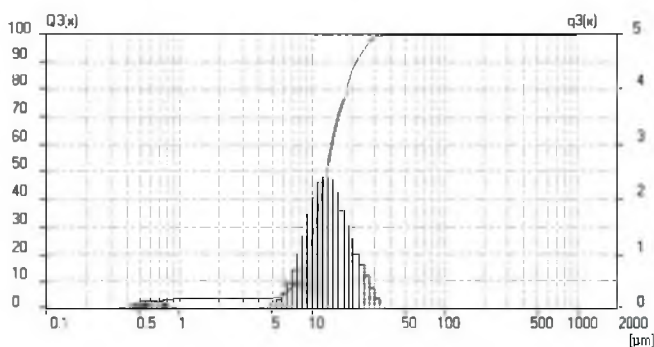


Рис. 15. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 15 минут измельчения

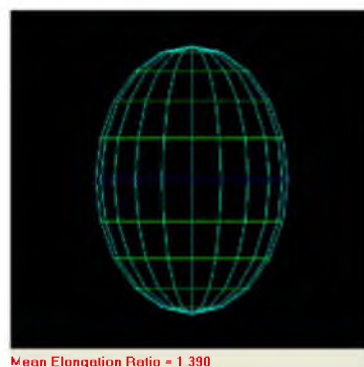


Рис. 16. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 15 минут измельчения

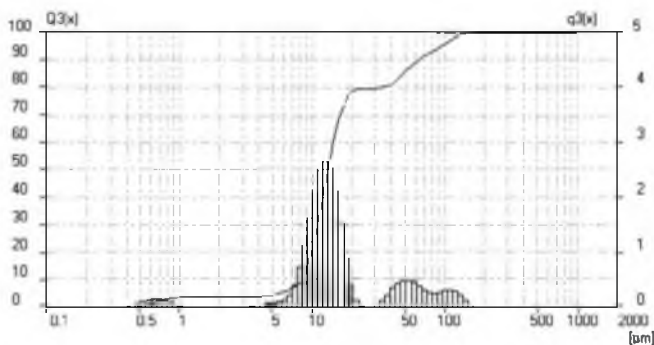


Рис. 17. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 30 минут измельчения

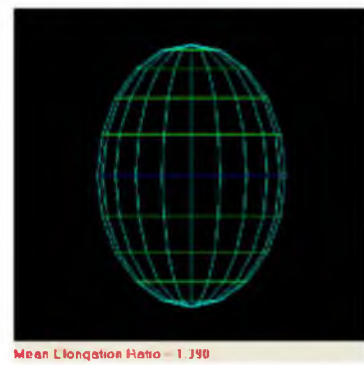


Рис. 18. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 30 минут измельчения

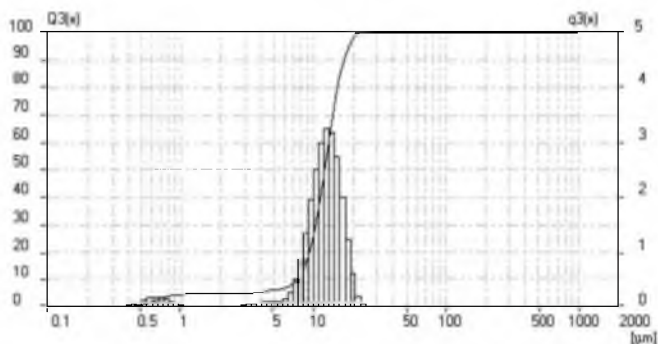


Рис. 19. Распределение по размерам микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 45 минут измельчения

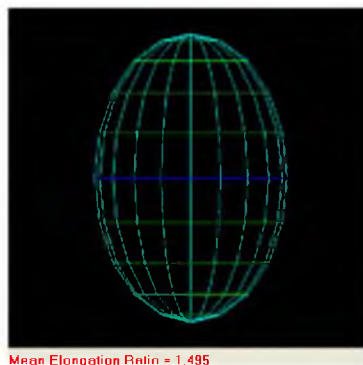


Рис. 20. Параметры формы микрочастиц порошка крахмала кукурузного после 45 минут измельчения

По данным рис. 15, размер после измельчения в течение 15 мин порошка крахмала кукурузного около 5% частиц имеет размер 0,35-1,00 мкм и основная доля частиц – в интервале 3,8-37,0 мкм. Установлено, что средний размер частиц составляет 13,64 мкм, коэффициент элонгации частиц крахмала кукурузного размером 12,846 мкм составляет 1,39 (рис. 16).

Как видно из гистограммы на рис. 17, после измельчения порошка крахмала кукурузного в течение 30 мин около 5% частиц имеет размер 0,37-1,20 мкм; 55% – имеют размер 2,7-20,3 мкм; до 10% частиц – 26,0-190,0 мкм (преимущественно агломерированные частицы). Установлено, что средний размер частиц составляет 24,24 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 13,188 мкм составляет 1,39 (рис. 18).

По данным гистограммы на рис.19 до 5% частиц крахмала кукурузного после измельчения в течение 45 мин имеет размер 0,37-1,20 мкм; более 66% частиц – 2,5-26,0 мкм. Из этого следует, что размер микрочастиц порошка крахмала кукурузного после измельчения в режиме 45 минут несколько усредняется и размер агломератов уменьшается. Установлено, что средний размер частиц составляет 12,02 мкм, коэффициент элонгации частиц размером 12,204 мкм составляет 1,5 (рис. 20).

Таким образом установлено, что в процессе супрамикроструктурирования крахмалов картофельного и кукурузного с увеличением времени измельчения происходит уменьшение размеров частиц и образование агломератов. Средний размер частиц крахмала картофельного составляет 51,51 мкм, 82,51 мкм и 84,57 мкм; крахмала кукурузного – 13,64 мкм, 24,24 мкм, 12,02 мкм в режимах 15, 30 и 45 минут соответственно.

Изучение изменения физико-химических характеристик крахмалов картофельного и кукурузного в процессе супрамикроструктурирования

Результаты определения кинематической вязкости водных растворов крахмалов картофельного и кукурузного представлены в таблице.

Таблица

Кинематическая вязкость 1% водных растворов крахмалов картофельного и кукурузного в процессе супрамикроструктурирования, сСт

Вспомогательное вещество	Время измельчения, мин			
	0	15	30	45
Крахмал картофельный	4,09	4,92	5,27	5,81
Крахмал кукурузный	1,46	1,48	1,51	1,69

Графики зависимости кинематической вязкости вспомогательных веществ от времени супрамикроструктурирования представлены на рис. 21 22.

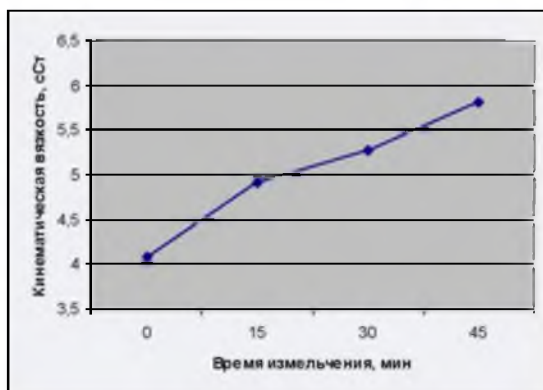


Рис. 21. Зависимость кинематической вязкости 1% водного раствора крахмала картофельного от времени измельчения

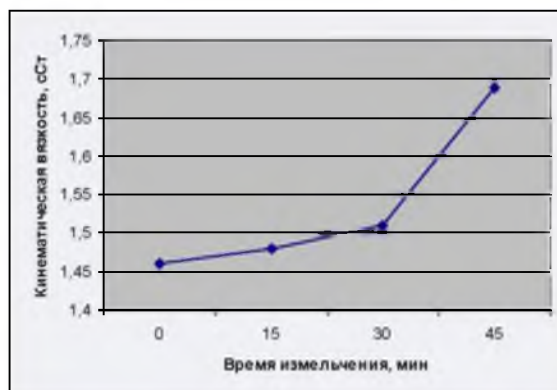


Рис. 22. Зависимость кинематической вязкости 1% водного раствора крахмала кукурузного от времени измельчения

По данным таблицы и графиков на рис. 21, 22 видно, что с увеличением времени измельчения 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.

Резюме. В процессе выполнения поставленных задач были получены супрамикроструктурированные формы крахмалов картофельного и кукурузного.

По результатам исследования изменения физико-химических характеристик полученных супрамикроструктурированных форм крахмалов установлено уменьшение размеров частиц, их агрегация и агломерация; отмечается повышение кинематической вязкости водных растворов: крахмала кукурузного – на 16%, крахмала картофельного – на 42%.

Выявленные эффекты позволяют расширить спектр применения крахмалов в фармацевтической технологии, увеличить пролонгированность лекарственных форм и снизить в них концентрацию вспомогательных веществ, что будет также способствовать повышению биодоступности и терапевтической эффективности создаваемых лекарственных средств.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № П865 от 25 мая 2010 «Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».

Литература

1. Андреев, П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности (обзор) / П.В. Андреев // Химико-фармацевтический журнал – 2004. – №8. – С.37-41.
2. Бивен, Р. Натуральные полимеры на основе крахмала для средств личной гигиены / Р. Бивен, Д. Кравчик // Косметика & медицина. – 2000. – № 5. – С.29-36.
3. Воскобойникова, И. В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова, С.Б. Авакян, Т.А. Сокольская и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – № 1. – С.22-28.
4. Емшанова, С. В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования / С.В. Емшанова // Химико-фармацевтический журнал – 2008. – № 2. – С.38-43.
5. Коньгин, Г. Н. Механоактивированный препарат кальция глюконат: рентгеноструктурные, микроскопические и рентгеноэлектронные исследования / Г.Н. Коньгин, Ф.З. Гильмутдинов, С.Г. Быстров // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – №13. – С.249-252.
6. Краткая химическая энциклопедия / Гл. ред. И. Л. Кнунянц. – М., 1961. – Т. 1-5. – С. 67.



7. 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.

8. Халиков, С. С. Аспекты механохимической технологии модификации биологически активных веществ / С.С. Халиков // Химия и медицина: тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Уфа: АН РБ, Гилем. – 2010. – С. 78.

STUDY OF PHYSICAL-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF POTATO AND CORN STARCH TO CREATE PROLONGED DOSAGE FORMS WITH LIQUID DISPERSION MEDIUM

E.T. Zhilyakova
N.N. Popov
M.Yu. Novikova
O.O. Novikov
M.A. Khalikova
O.E. Lebedeva

Belgorod National Research University

e-mail: EZilyakova@bsu.edu.ru

Potato and corn starch was submicrostructured and its physical-chemical and technological properties were studied. Forms and size of particles was studied. It is estimated, that during supramicrostructuring kinematic viscosity of aqueous solutions increases.

Key words: potato and corn starch, supramicrostructuring, viscosity.