



## ПОЛУЧЕНИЕ СУБМИКРО- И/ИЛИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОЙ СУБСТАНЦИИ ТАУРИНА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЕЕ СТРУКТУРЫ

**Е.Т. ЖИЛЯКОВА, М.Ю. НОВИКОВА  
Д.А. ФАДЕЕВА, О.О. НОВИКОВ  
Н.Н. ПОПОВ**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: khalikova@mail.ru*

Изучено изменение структуры исходной субстанции таурина: частицы неизмельченного таурина представляют собой продолговатые элементы с относительно гладкой поверхностью, по мере увеличения времени измельчения порошка таурина меняется форма его частиц: из продолговатых элементов форма становится пластинчатой при режиме измельчения и равноосной, при этом наблюдается образование конгломератов частиц; при длительном измельчении элементы собираются в конгломераты и образуют однородную систему.

Ключевые слова: таурин, субмикроструктурирование, микрочастицы.

**Введение.** Развитие современных технологий, использующих процессы диспергирования, сделало весьма актуальной проблему оптимизации технологических свойств материалов, подвергнутых интенсивным механическим воздействиям [1, 2]. Работы в этом направлении стимулируются необходимостью получения активированных веществ с заданными свойствами, в значительной мере оптимизированными, в сравнении с таковыми в исходном состоянии.

Предварительные исследования, в том числе с использованием механохимических приемов, показали, что существующая степень решения проблемы комплексного изучения физико-химических свойств, безопасности фармакологической активности субмикро- и наноструктурированных фармацевтических субстанций требует дальнейшей разработки новых методических подходов и алгоритмов для повышения качества получаемых результатов. Результаты экспериментальных исследований позволяют планировать высокую эффективность и преимущества разрабатываемых методик по сравнению с используемыми в настоящее время аналогами [3, 4].

Целью данного фрагмента комплексных целевых исследований измененных физико-химических и фармакологических свойств ряда фармацевтических субстанций явилось получение лабораторного образца субмикро- и/или наноструктурированной субстанции таурина и экспериментальное подтверждение изменения его структуры.

Для получения субмикроструктурированной субстанции таурина было необходимо решить несколько текущих задач:

- определить форму и размер частиц субстанции до субмикроструктурирования и после;
- выбрать режим измельчения;
- определить показатели изменения характеристик.

Рабочая гипотеза состояла в том, что процесс субмикроструктурирования приведет к уменьшению частиц исследуемой субстанции, в результате чего могут сформироваться новые технологические и фармакологические свойства таурина.

**Материалы и методы.** В работе использовали шаровую вибрационную мельницу МЛ-1 с измельчающими элементами или мельницу Retsch RS200 (результаты измельчения сопоставимы), растровый электронно-ионный микроскоп Quanta 200 3D с увеличением до 10000X (табл. 1) (ЦКП НИУ «БелГУ» «Диагностика структуры и свойств наноматериалов»). Кроме того, в работе использовали световой микроскоп с целью изучения его возможностей для решения задач НИР.

*Таблица 1*

### Увеличение электронного микроскопа при изучении субстанции таурина

Время измельчения, мин				
0	5	15	30	45
200X	5000X	5000X	5000X	5000X

Интервалы измельчения выбирались с учетом предварительных экспериментов и их физико-химических свойств: таурин — вещество, представляющее собой 105productive105 фазу со средним размером 18-22,4 мкм, растворимое в воде; интервалы измельчения — 5, 15, 30 и 45 минут — объясняются тем, что в течение 5-минутного измельчения устанавливалась способность порошков к измельчению, которая не менялась и в течение 10 минут. Далее частицы разукрупнялись, и последующий режим измельчения производился с временным «шагом» 15 минут.

Распределение по размерам микрочастиц изучалось с помощью лазерного дифракционного анализатора размера частиц «Analysette 22 NanoТес». В анализаторах, определяющих распределение частиц по размерам посредством лазерной дифракции, используется физический принцип рассеяния электромагнитных волн. Конструкция состоит из лазера, через измерительную ячейку направленного на детектор. При помощи диспергирующего устройства частицы подают в измерительную ячейку и проходят сквозь лазерный луч. Свет, рассеянный пропорционально размеру частиц, посредством линзы фокусируется на детектор. По распределению рассеянного света при помощи комплексной математики рассчитывают распределение частиц по их размерам. В результате получают объемные доли, соответствующие эквивалентным диаметрам при лазерной дифракции.

Вместе с тем, изучение распределения частиц по размерам проводилось путем анализа фотографий частиц веществ, полученных с помощью растрового электронно-ионного микроскопа Quanta 200 3D. Расчет среднего размера частиц, распределения частиц по размерам и построение гистограмм осуществлялись в программе Microsoft Office Excel 2007.

Микроскопия требует выбора оптимального увеличения, которое строго индивидуально для каждого образца, так как при большем увеличении изображение становится нечетким и малоконтрастным, с пониженной разрешающей способностью; при меньшем увеличении изображение объекта, несмотря на четкость и повышенный контраст, становится настолько мелким, что элементы объекта практически неразличимы. Поэтому для объективного анализа распределения по размерам частиц образцов исследуемых лекарственных веществ были отобраны фотографии, сделанные при таком увеличении микроскопа, которое позволяло по масштабной линейке на снимке без затруднений определить как максимальный, так и минимальный размер частиц исследуемого образца. Увеличение микрофотографий, по которым определялось распределение частиц лекарственных веществ по размерам, представлено в табл. 1.

На рис. 1-20 представлены электронные микрофотографии изучаемых образцов, полученные с помощью электронного микроскопа и светового микроскопа.

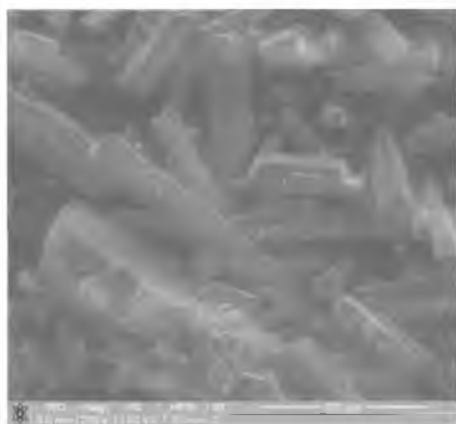


Рис. 1. Микрофотография исходной субстанции таурина (электронная микроскопия)

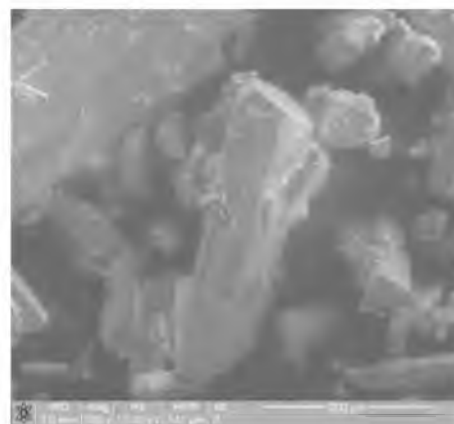


Рис. 2. Микрофотография исходной субстанции таурина (электронная микроскопия, крупный план)



Рис. 3. Микрофотография исходной субстанции таурина (световая микроскопия, 4X)



Рис. 4. Микрофотография исходной субстанции таурина (световая микроскопия, 4X, крупный план)

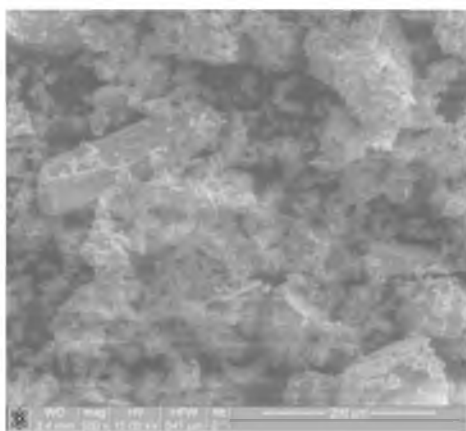


Рис. 5. Микрофотография субстанции таурина после 5 минут измельчения (электронная микроскопия)

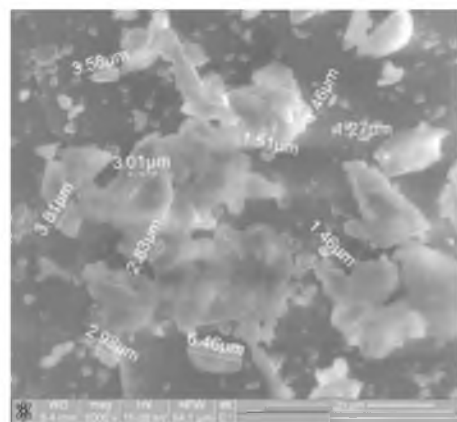


Рис. 6. Микрофотография субстанции таурина после 5 минут измельчения (электронная микроскопия, крупный план)



Рис. 7. Микрофотография субстанции таурина после 5 минут измельчения (световая микроскопия, 4X)



Рис. 8. Микрофотография субстанции таурина после 5 минут измельчения (световая микроскопия, 4X, крупный план)



Рис. 9. Микрофотография субстанции таурина после 15 минут измельчения (электронная микроскопия)

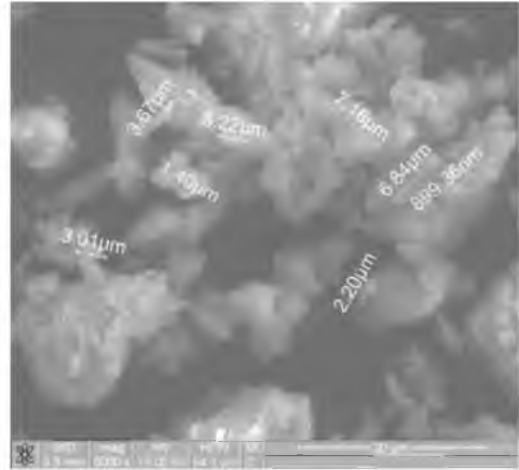


Рис. 10. Микрофотография субстанции таурина после 15 минут измельчения (электронная микроскопия, крупный план)



Рис. 11. Микрофотография субстанции таурина после 15 минут измельчения (световая микроскопия, 4X)



Рис. 12. Микрофотография субстанции таурина после 15 минут измельчения (световая микроскопия, 4X, крупный план)

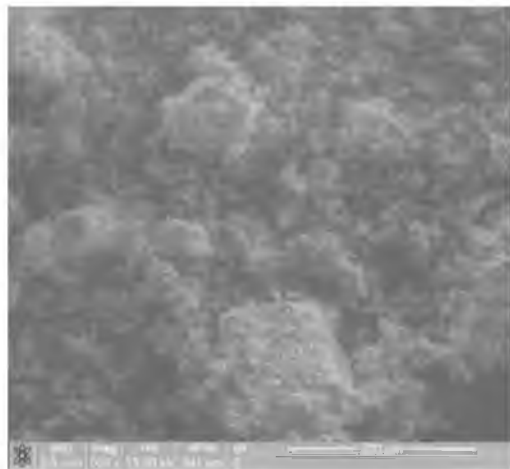


Рис. 13. Микрофотография субстанции таурина после 30 минут измельчения (электронная микроскопия)

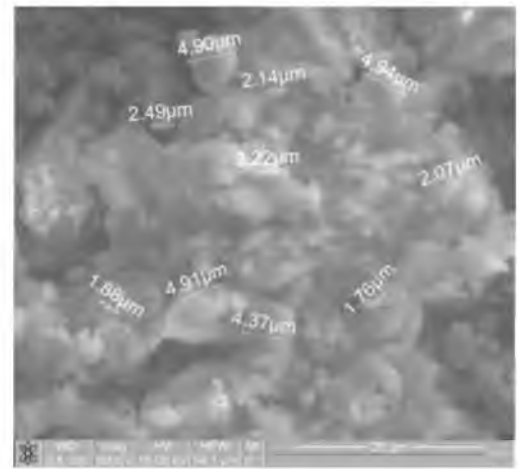


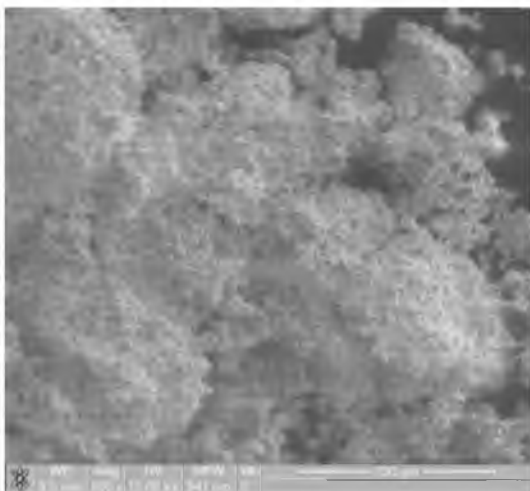
Рис. 14. Микрофотография субстанции таурина после 30 минут измельчения (электронная микроскопия, крупный план)



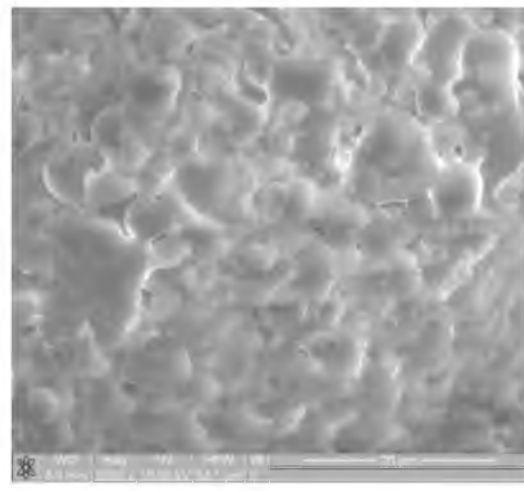
*Рис. 15.* Микрофотография субстанции таурина после 30 минут измельчения (световая микроскопия, 4X)



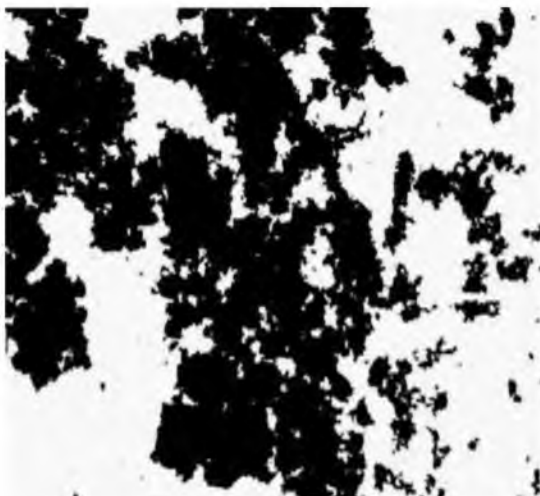
*Рис. 16.* Микрофотография субстанции таурина после 30 минут измельчения (световая микроскопия, 4X, крупный план)



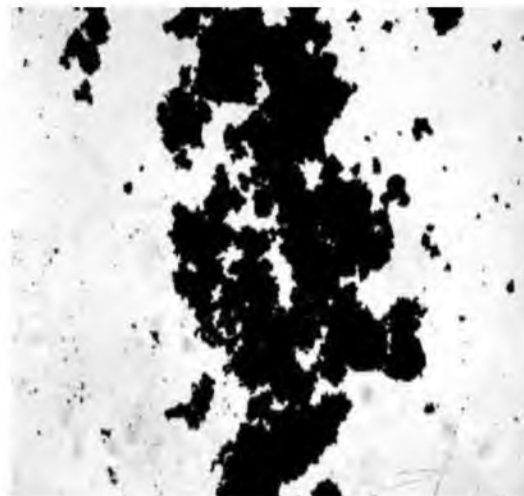
*Рис. 17.* Микрофотография субстанции таурина после 45 минут измельчения (электронная микроскопия)



*Рис. 18.* Микрофотография субстанции таурина после 45 минут измельчения (электронная микроскопия, крупный план)



*Рис. 19.* Микрофотография субстанции таурина после 45 минут измельчения (световая микроскопия, 4X)



*Рис. 20.* Микрофотография субстанции таурина после 45 минут измельчения (световая микроскопия, 4X, крупный план)

Как видно из рис. 1-4, частицы неизмельченного таурина представляют собой продолговатые элементы с относительно гладкой поверхностью.

Как видно из микрофотографий рис. 5-16, по мере увеличения времени измельчения порошка таурина с 5 до 30 минут меняется и форма его частиц: из продолговатых элементов, характерных для неизмельченных фракций, форма становится пластинчатой при режиме измельчения 15 минут и равноосной для режима измельчения 30 минут. При этом наблюдается образование конгломератов частиц. На рис. 17-20 представлены микрофотографии таурина, измельчаемого в течение 45 минут, при этом режиме равноосные элементы собираются в конгломераты и образуют однородную, на взгляд, систему.

На рис. 21-25 представлены гистограммы распределения микрочастиц порошка неизмельченного и измельченного таурина.

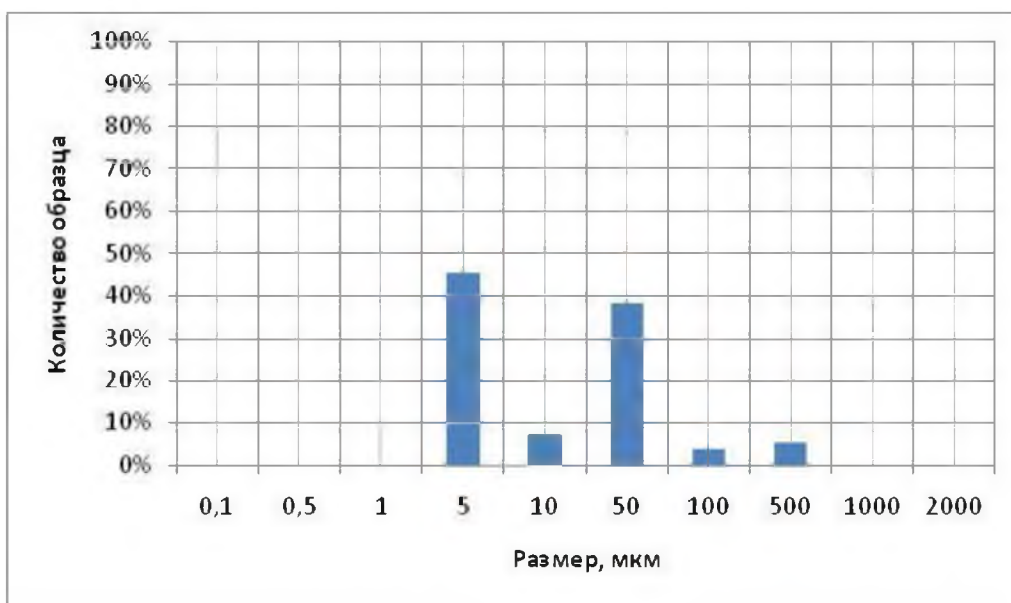


Рис. 21. Распределение по размерам микрочастиц порошка неизмельченного таурина

Как видно из рис. 21, порошок неизмельченного таурина состоит в основном из фракций с размером частиц 3,0-7,0 мкм и 35,0-65,0 мкм — 45% и 38% соответственно. Более мелких частиц с размером 8,0-12,0 мкм и крупных фракций с размером 75-350 мкм и свыше 500 мкм — 8% и 4% и 5% соответственно. Установлено, что средний размер частиц составляет 20,2 мкм.

При анализе гистограммы распределения по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 5 минут, представленной на рис. 22, установлено, что возникает фракция частиц с размером 0,3-0,8 мкм — около 8%, возникает фракция с размером частиц 0,8-1,2 мкм и составляет 45%. Практически не меняется количество частиц фракции 3,0-8,0 мкм — 42%, несколько снижается количество частиц фракции 8,0-12,0 мкм и составляет 4%, резко снижается количество частиц фракции 35-65 мкм, этот показатель составляет 1%, а наиболее крупные фракции вообще отсутствуют. Установлено, что средний размер частиц составляет 1,7 мкм.

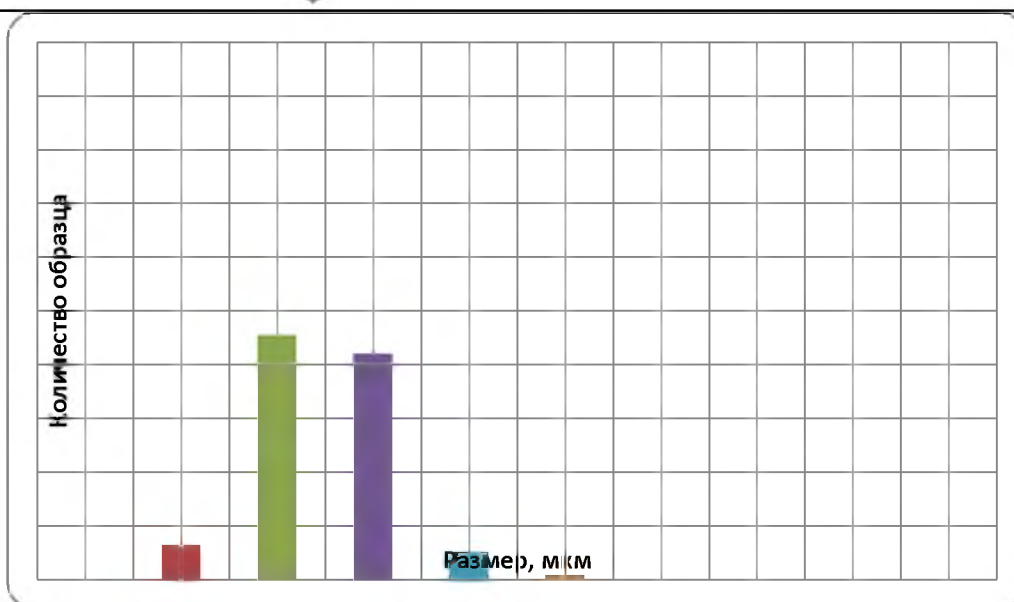


Рис. 22. Распределение по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 5 минут

При анализе гистограммы распределения по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 15 минут, представленной на рис. 23, установлено, что фракция с размером частиц 0,8-1,2 мкм составляет 10%. Резко увеличивается количество частиц фракции 3,0-8,0 мкм и составляет 77%, несколько увеличивается количество частиц фракции 8,0-12,0 мкм и составляет 12%, не изменяется количество частиц фракции 35-65 мкм, этот показатель составляет 1%. Средний размер частиц составляет 2,85 мкм.

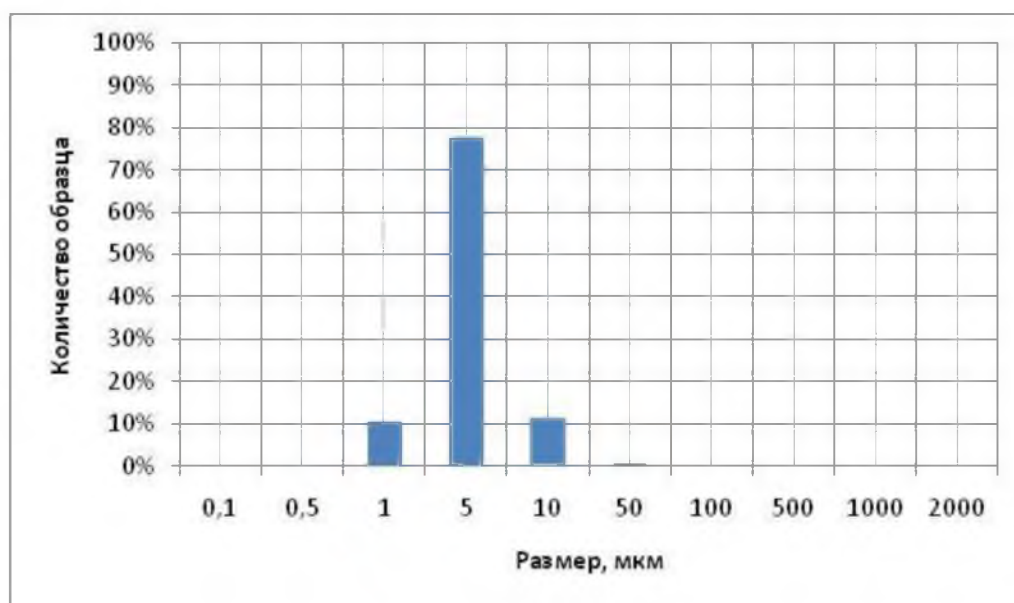


Рис. 23. Распределение по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 15 минут

При анализе гистограммы распределения по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 30 минут, представленной на рис. 24 установлено, что в малом количестве возникает фракция с размером частиц 0,3-0,8 мкм – 1%, фракция с размером частиц 0,8-1,2 мкм составляет около 26%. Немного снижается количество частиц фракции 3,0-8,0 мкм и составляет 64%, также несколько уменьшается количество частиц фракции 8,0-12,0 мкм и составляет 7%, практически не изменяется количество частиц фракции 35-65 мкм, этот показатель составляет 2%. Средний размер частиц составляет 2,37 мкм.

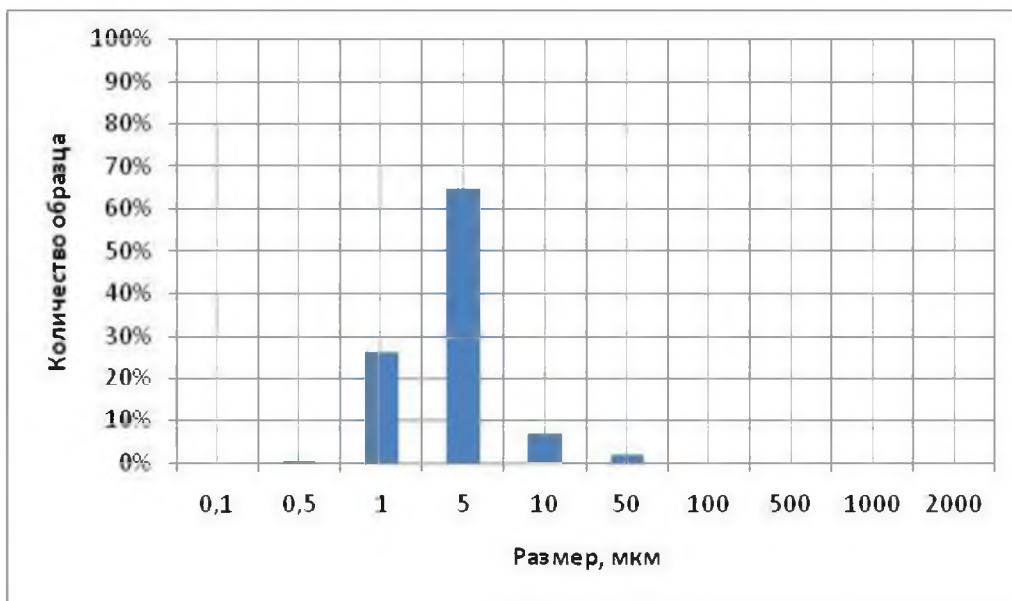


Рис. 24. Распределение по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 30 минут

При анализе гистограммы распределения по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 45 минут, представленной на рис. 25, установлено, что фракция с размером частиц 0,8-1,2 мкм составляет около 8%. Незначительно увеличивается количество частиц фракции 3,0-8,0 мкм и составляет 78%, также несколько увеличивается количество частиц фракции 8,0-12,0 мкм и составляет 14%. Отсутствуют крупные фракции.

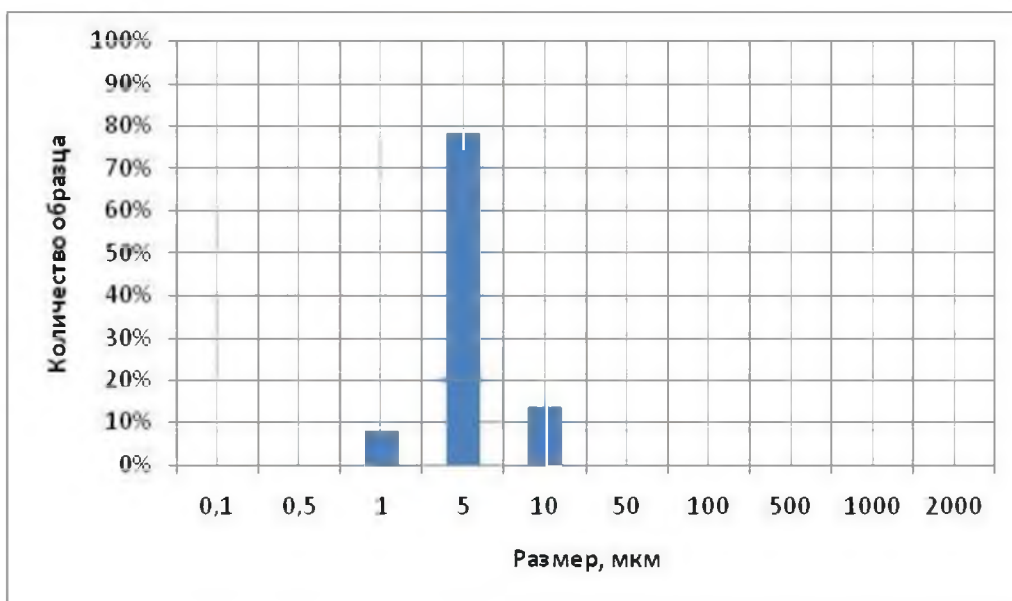


Рис. 25. Распределение по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 45 минут

Для более наглядного отображения и анализа изменения размеров частиц парацетамола данные гистограмм сведены в табл. 2.

Анализируя данные табл. 2, можно сделать вывод о том, что при измельчении порошка таурина в режиме 15 минут происходит наиболее интенсивное образование частиц мелких фракций с размером от 0,3 до 1,2 мкм, что в сумме составляет 53%. Кроме того, при таком режиме измельчения практически отсутствуют частицы крупных фракций. Поэтому именно этот режим может быть принят за технологичный. Отсутствие стабильной картины при дальнейшем измельчении предварительно можно объяснить тем, что мелкие частицы





образуют конгломераты и при продолжении технологического процесса измельчения не изменяются в размерах, а только формируют группы.

Таблица 2

### Динамика изменения размеров частиц таурина

Время измельчения порошка таурина, мин	Размеры частиц, мкм/% содержания фракции						
	0,3-0,8	0,8-1,2	3,0-8,0	8,0-12,0	45,0-65,0	85,0-125	450-700
Неизмельченный	-	-	45	8	38	4	5
5	8	45	42	4	1	-	-
15	-	10	77	12	1	-	-
30	1	26	64	7	2	-	-
45	-	8	78	14	-	-	-

**Заключение.** Проведена электронная микроскопия полученных образцов субмикроструктурированных субстанций таурина. Доказано изменение структуры исходной субстанции таурина, а именно: частицы неизмельченного таурина представляют собой продолговатые элементы с относительно гладкой поверхностью, по мере увеличения времени измельчения порошка таурина с 5 до 30 минут меняется и форма его частиц: из продолговатых элементов, характерных для неизмельченных фракций, форма становится пластинчатой при режиме измельчения 15 минут и равноосной для режима измельчения 30 минут, при этом наблюдается образование конгломератов частиц; при режиме измельчения в течение 45 минут равноосные элементы собираются в конгломераты и образуют однородную систему.

Изучено распределение микрочастиц изучаемых субстанций. Так, порошок неизмельченного таурина состоит в основном из фракций с размером частиц 3,0-7,0 мкм и 35,0-65,0 мкм — 45% и 38% соответственно. Более мелких частиц с размером 8,0-12,0 мкм и крупных фракций с размером 75-350 мкм и свыше 500 мкм — 8% и 4% и 5% соответственно. Установлено, что средний размер частиц составляет 20,2 мкм. При анализе гистограммы распределения по размерам микрочастиц порошка таурина, измельченного в течение 5 минут, установлено, что возникает фракция частиц с размером 0,3-0,8 мкм — около 8%, возникает фракция с размером частиц 0,8-1,2 мкм — 45%. Практически не меняется количество частиц фракции 3,0-8,0 мкм — 42%, несколько снижается количество частиц фракции 8,0-12,0 мкм и составляет 4%, резко снижается количество фракции 35-65 мкм, этот показатель составляет 1%, а наиболее крупные фракции вообще отсутствуют. Установлено, что средний размер частиц составляет 1,7 мкм. При анализе гистограммы распределения по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 15 минут, установлено, что фракция с размером частиц 0,8-1,2 мкм составляет 10%. Резко увеличивается количество частиц фракции 3,0-8,0 мкм и составляет 77%, несколько увеличивается количество частиц фракции 8,0-12,0 мкм и составляет 12%, не изменяется количество частиц фракции 35-65 мкм, этот показатель составляет 1%. Средний размер частиц составляет 2,85 мкм. При анализе гистограммы распределения по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 30 минут, установлено, что в малом количестве возникает фракция с размером частиц 0,3-0,8 мкм — 1%, фракция с размером частиц 0,8-1,2 мкм составляет около 26%. Немного снижается количество частиц фракции 3,0-8,0 мкм и составляет 64%, также несколько уменьшается количество частиц фракции 8,0-12,0 мкм и составляет 7%, практически не изменяется количество частиц фракции 35-65 мкм, этот показатель составляет 2%. Средний размер частиц составляет 2,37 мкм. При анализе гистограммы распределения по размерам микрочастиц порошка таурина, измельчаемого в течение 45 минут, установлено, что фракция с размером частиц 0,8-1,2 мкм составляет около 8%. Незначительно увеличивается количество частиц фракции 3,0-8,0 мкм и составляет 78%, также несколько увеличивается количество частиц фракции 8,0-12,0 мкм и составляет 14%. Отсутствуют крупные фракции. Следовательно, при измельчении порошка таурина в режиме 15 минут происходит наиболее интенсивное образование частиц мелких фракций с размером от 0,3 до 1,2 мкм, что в сумме составляет



53%. Кроме того, при таком режиме измельчения практически отсутствуют частицы крупных фракций. Поэтому именно этот режим может быть принят за технологичный. Отсутствие стабильной картины при дальнейшем измельчении предварительно можно объяснить тем, что мелкие частицы образуют конгломераты и при продолжении технологического процесса измельчения не изменяются в размерах, а только формируют группы.

Таким образом, доказано изменение структуры исходной субстанции таурина. Изучено распределение микрочастиц исследуемой субстанции. Далее планируется исследование физико-химических и фармакологических свойств изучаемой субстанции таурина с измененной структурой.

*Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., Государственный контракт № 14.740.11.0119 от 08.09.2010 г. «Комплексные фармакологические и технологические исследования ряда субмикроструктурированных (наноструктурированных) фармацевтических субстанций с доказанными измененными физико-химическими свойствами».*

### Литература

1. Наследие. Механохимия и механоактивация. – Режим доступа: <http://www.ibeton.ru/a22.php>
2. Аввакумов, Е.Г. Механические методы активации химических процессов / Е.Г. Аввакумов // Новосибирск. – Наука, Сиб. отд. – 1986. – 303 с.
3. Жилиякова, Е.Т. Изучение физико-химических характеристик крахмала картофельного и крахмала кукурузного с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой / Е.Т.Жилиякова, Н.Н.Попов, М.Ю. Новикова и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – №4 (99). – Вып. 13/2. – С.98-107.
4. Жилиякова, Е.Т. Изучение физико-химических свойств супрамикроструктурированного поливинилового спирта / Е.Т.Жилиякова, О.О. Новиков, М.А.Халикова и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – №22 (93). – Вып. 12/2. – С.47-51.

## GETTING THE LABORATORY SAMPLE OF SUBMICRO- AND/OR NANOSTRUCTURED SUBSTANCE OF TAURINE AND EXPERIMENTAL CONFIRMATION OF CHANGES ITS STRUCTURE

**E.T. ZHILYAKOVA**

**M.Y. NOVIKOVA**

**D.A. FADEEVA**

**O.O. NOVIKOV**

**N.N. POPOV**

*Belgorod National Research University*

*e-mail: khalikova@bsu.edu.ru*

The change of structure of the original substance of taurine: taurine unground particles are elongated elements with a relatively smooth surface, with increasing grinding time, taurine powder particles changes its shape: elongated elements of the form becomes a plate under a regime of cutting and equiaxed, and the observed formation of conglomerates of particles; prolonged grinding elements are collected in the conglomerates and form a homogeneous system.

Keywords: taurine, submicrostructuring, microparticles.