

Хранение и переработка сельскохозяйственной продукции

УДК 664.2:613.22

DOI:10.31857/S2500262720050166

**ИССЛЕДОВАНИЕ СО-КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ
С ХЛОРИДОМ НАТРИЯ****Л.С. Хворова**, доктор технических наук,
Н.Р. Андреев, член-корреспондент РАН, **Л.В. Баранова***Всероссийский научно-исследовательский институт крахмалопродуктов –
филиал Федерального научного центра пищевых систем имени В.М. Горбатова РАН,
140051, Московская область, п. Красково, ул. Некрасова, 11
E-mail: vniik@arrisp.ru*

Изучали фармацевтическую субстанцию глюкозы с хлоридом натрия, соединенных кристаллической решеткой в единый со-кристалл в соотношении, идентичном составу лекарственных растворов глюкозы с хлоридом натрия (NaCl). В настоящее время эти растворы получают из глюкозы и хлорида натрия, что создает определенные трудности в производстве субстанций и растворов, усложняя технологию их получения и себестоимость лекарственных препаратов. Предлагаемая фармацевтическая субстанция разработана на основе двойного соединения глюкозы с хлоридом натрия, характеризующегося высокой скоростью кристаллизации и растворимости. Определены основные параметры технологического режима со-кристаллизации глюкозы с NaCl для включения в производственную линию получения кристаллической глюкозы. Показана высокая растворимость субстанции в сравнении с другими видами глюкозы.

**STUDY OF GLUCOSE CO- CRYSTALLIZATION
WITH SODIUM CHLORIDE****Khvorova L.S., Andreev N.R., Baranova L.V.***All-Russian research Institute of starch products –
the branch of Federal research center of food systems V.M. Gorbatov RAS.,
140051, Moskovskaya oblast, Kraskovo, ul. Nekrasova, 11
E-mail: vniik@arrisp.ru*

The article is devoted to the pharmaceutical substance of glucose with sodium chloride, connected by a crystal lattice into a single co-crystal in a ratio identical to the composition of medicinal solutions of glucose with sodium chloride (NaCl). Currently, these solutions are obtained from two substances of glucose and sodium chloride, which creates certain difficulties in the production of substances and solutions, complicating their technology and the cost of drugs. The proposed pharmaceutical substance is developed on the basis of a double compound (DC) of glucose with sodium chloride, characterized by a high crystallization rate and solubility. The main parameters of the technological mode of co-crystallization of glucose with NaCl for inclusion in the production line for the production of crystalline glucose are determined. The high solubility of the substance in comparison with other types of glucose is shown.

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция глюкозы с NaCl, двойное соединение глюкозы с NaCl, со-кристаллизация глюкозы с NaCl, растворимость

Key words: pharmaceutical substance of glucose with NaCl, double compound of glucose with NaCl, co-crystallization of glucose with NaCl, solubility

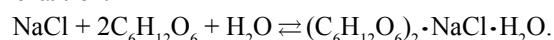
Развитие фармацевтики привело к открытию очень сложных систем доставки лекарств в организм для поддержания постоянного уровня содержания препарата. В то же время количество плохо растворимых лекарственных средств значительно увеличилось при снижении их биодоступности [1]. Водорастворимость и другие характеристики препаратов можно улучшить за счет химического обмена: образования солей, со-кристаллов или сольватов, полиморфизма, технологической обработки и других реакций [2]. Образование со-кристаллов – один из новых подходов к улучшению различных параметров молекул лекарственного средства [3].

Глюкоза и хлорид натрия – необходимые компоненты питания человека и животных, поставляемые извне [4, 5]. В связи с этим для обеспечения потребности организма в критических состояниях: при сердечной слабости, больших потерях крови, обезвоживании при диарее и других патологиях среди лекарственных средств имеется препарат «Раствор натрия хлорида с глюкозой 5%», применяемый в качестве инфузионного раствора [6]. В настоящее время большая часть потребности российского здравоохранения в кристаллической глюкозе и растворах удовлетворяется за счет импорта. При

этом особенно дорогостояще перевозить 5-20%-ные растворы глюкозы и глюкозы с хлоридом натрия [7].

По существующей технологии при производстве растворов глюкозы с хлоридом натрия применяют две субстанции (глюкозу и хлорид натрия), из-за чего создаются определенные трудности, повышается себестоимость производства и снижается качество продукции [8]. Цель наших исследований состояла в создании сухой порошкообразной субстанции, соединяющей в кристаллической решетке глюкозу и NaCl в соотношении, идентичном инфузионным растворам глюкозы с хлоридом натрия [9]. Предлагаемая технология упрощает производство субстанции и растворов из нее, повышает их качество и рентабельность производства.

В основу технологии порошкообразной субстанции положена реакция образования двойного соединения (ДС) глюкозы с NaCl, которое выделяется из пересыщенного раствора путем со-кристаллизации глюкозы с хлоридом натрия в виде крупных четко оформленных кристаллов.



Кристаллы ДС впервые получены и описаны в 1825 г. [10]. ДС легко кристаллизуется, а в контакте с

холодной водой (около 10 °С) быстро разлагается на кристаллы глюкозы и межкристальный раствор, содержащий часть растворенной глюкозы и хлорид натрия. Между тем эксперименты и дискуссии по уточнению структурной формулы ДС продолжаются [11]. При этом рассматривают три химические формулы ДС с различным содержанием воды. Химическую формулу ДС $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot NaCl \cdot H_2O$ с одной молекулой H_2O подтвердили многие исследователи, в том числе Ferguson G. [12] в 1991 г. и Курец И.З. в 2003 г. [13]. Cho Y. и Honzatko R.B. [14] в 1990 г. получили ДС с химической формулой $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot NaCl \cdot 0,78H_2O$, включающей 0,78 H_2O . Wang K.C. et al. [15] в 2009 г. опубликовали сообщение о безводном варианте ДС - $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot NaCl$. Во всех трех структурах катион натрия и анион хлорида идеально разделены с помощью молекул глюкозы [11, 12, 15], что подтверждает ионный характер связи глюкозы с NaCl. Механизм со-кристаллизации глюкозы с NaCl представляется блоковым. Блоки $\{[Na(C_6H_{12}O_6)_2]Cl\}_n$, состоящие из 6 молекул глюкозы, 3 ионов Na^+ , 3 ионов Cl^- и 3 молекул воды, образуют полимерные цепи с искаженной октаэдрической геометрией. Составные части: анионы хлорида и молекулы сольвата воды связаны в трехмерную структуру водородными связями.

На основе привлекательных свойств ДС в 60-е годы прошлого века были разработаны технологии получения глюкозы из сырья, содержащего целлюлозу: древесные опилки, стружки и др. [16] и из крахмала [17]. Однако технология не нашла практического применения, так как не обеспечивала требуемого качества глюкозы и побочных продуктов. В последние годы интерес к глюкозе, получаемой из целлюлозы по технологии через ДС, возобновился. Это связано с использованием ее как возобновляемого сырья для синтеза химических соединений, эффективных в качестве добавок к бензину [18].

В задачи наших исследований входила разработка технологического режима со-кристаллизации глюкозы с NaCl с целью получения ДС и изучения его свойств применительно к фармацевтике и пищевой промышленности.

Методика. В качестве установок для кристаллизации использовали роторный испаритель EVELAN-1100 фирмы «Токай Тогю гикайкаи Со., Ltd» (Япония), опытные горизонтальные кристаллизаторы объемом 5 и 18 л. Материалом для исследований служили глюкоза кристаллическая ГОСТ 975-88, соль пищевая ГОСТ Р51574-2000, вода дистиллированная. Методы контроля: концентрацию сухих веществ (СВ) в растворах и утфеле определяли рефрактометрически; форму и размер кристаллов контролировали с помощью микроскопов DMLN фирмы Leica (Германия) и МБИ-4 (Россия).

Содержание кристаллов в утфеле (Кр) вычисляли по формуле:

$$Kp (\%) = \frac{СВ_y - СВ_p}{100 - СВ_p}$$

где $СВ_y$ и $СВ_p$ – содержание сухих веществ соответственно в утфеле и межкристальном растворе, %.

Коэффициент пересыщения (Кп) вычисляли из отношения $Kp = Cп/Cн$ – количества абсолютно сухого вещества в пересыщенном растворе (Сп, г/100 г воды) к абсолютно сухому веществу в насыщенном растворе (Сн, г/100 г воды).

Рабочий раствор глюкозы с хлоридом натрия для опытов готовили с определенным соотношением глюкозы, NaCl и воды. Требуемый объем заливали в

колбу, которую после плотного укупоривания пробкой помещали в термостатирующую баню роторного испарителя, и при перемешивании проводили опыты. Для приготовления стабильно устойчивых растворов с определенным соотношением глюкозы и NaCl руководствовались справочными данными о растворимости ДС, представленными в работе [19].

Результаты и обсуждение. В технологии получения ДС глюкозы с NaCl процесс со-кристаллизации этих веществ является основным. Экспериментальные исследования проводили с целью изучения основных теоретических и технологических закономерностей получения ДС, необходимых для разработки технологии его промышленной кристаллизации.

Нуклеация со-кристаллов глюкозы с хлоридом натрия. Процесс кристаллизации условно разделяют на две стадии: нуклеацию и рост образовавшихся зародышей. Одна из важных характеристик нуклеации – длительность индукционного периода (ИП) до появления зародышей, различная для разных веществ. Высокой длительностью ИП характеризуется глюкоза. Для ускорения процесса ее нуклеации в условиях производства требуются затравки в виде кристаллов или утфеля.

По вопросу нуклеации ДС существуют разные мнения. В технологии получения глюкозы из крахмала (с помощью ДС) нуклеация зародышей ДС у Малышева А.А. [17] проходила самопроизвольно. Rendle D.F. et al. [20] при получении глюкозы из целлюлозы (через ДС) для ускорения со-кристаллизации применяли затравочные кристаллы, полученные простым механическим смешиванием сухих кристаллов глюкозы и хлорида натрия в присутствии эквимолярных количеств воды в вибрационной шаровой мельнице в течение 1,5 ч. Выход кристаллов составлял 93%.

Наши опыты состояли в испытании способов нуклеации ДС без затравки и с затравкой. Наиболее показательный график нуклеации ДС без затравки представлен на рис. 1. Прямолинейный участок без изменения СВ на графике демонстрирует длительность индукционного периода 100 мин. Начавшееся после этого снижение СВ межкристального раствора свидетельствует о самопроизвольном образовании кристаллов.

В опытах при более высоких коэффициентах пересыщения ($Kp > 1,3$) без затравки и с применением затравки (0,005%) при $Kp = 1,15$ образование кристаллов

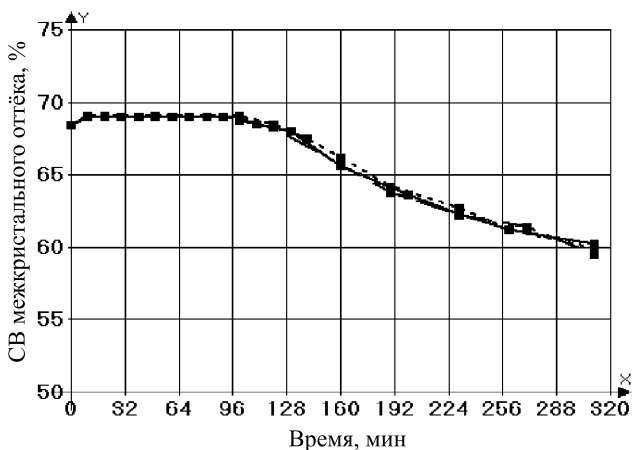


Рис. 1. Кинетика нуклеации ДС при $Kp = 1,1$ без затравки.

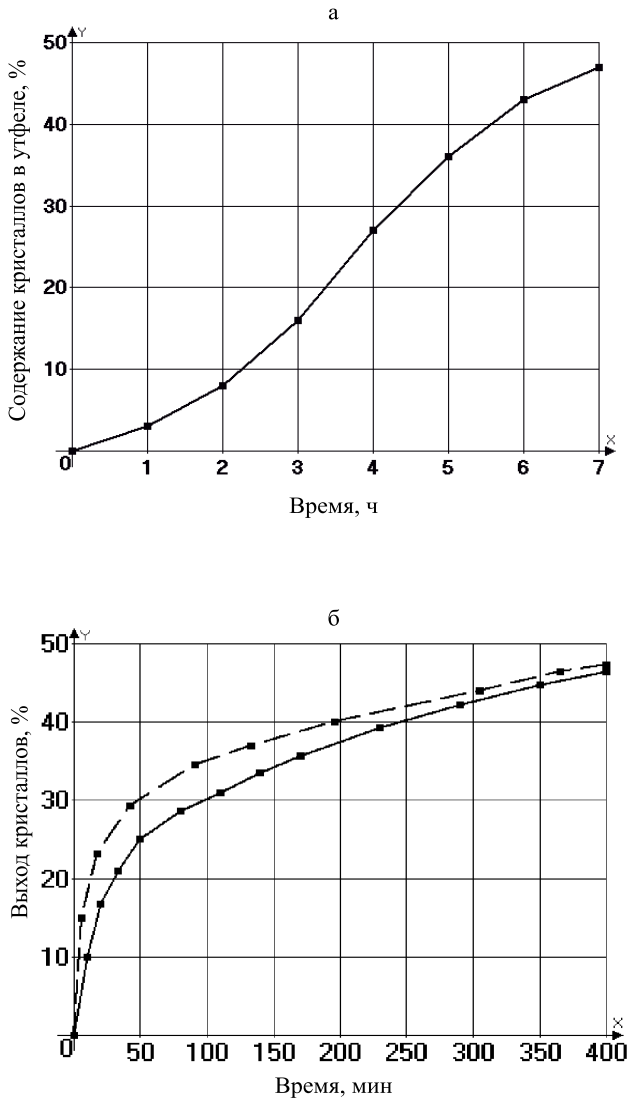


Рис. 2. Кинетика кристаллизации ДС при снижении температуры от 65 до 30°С без затравки (а) и с затравкой (б).

происходило сразу, минуя ИП. Результаты опытов о самопроизвольном образовании кристаллов ДС согласуются с данными работы [17]. Однако при самопроизвольной достаточно простой нуклеации зародышей из-за ее затяжного характера и затруднений в контроле за количеством образующихся кристаллов в производственных кристаллизаторах сложно получить равномерные кристаллы, что неизбежно снижает выход и качество продукта.

Кинетика кристаллизации ДС без затравки и с затравкой. На рис. 2 а, б показана кинетика со-кристаллизации ДС на стадиях нуклеации и наращивания кристаллов без затравки (а) и с затравкой (б).

При сходстве процессов по продолжительности и содержанию кристаллов процессы кристаллизации существенно различаются по кинетике и качеству кристаллов. Например, для накопления 20% кристаллов в растворе без затравки потребовалось почти 3,5 ч, с затравкой – менее 30 мин. Из-за длительной нуклеации без затравки кристаллы характеризовались высокой степенью неравномерности, хуже обрабатывались при центрифугировании при повышенном расходе воды на их промывку. Поэтому снизились качество и выход кристаллов.

На основании исследований разработана технология получения ДС, легко совмещаемая с производством кристаллической гидратной глюкозы, получаемой из сиропов ферментативного гидролиза крахмала с высокой доброкачественностью [21], которые отбирают из глюкозного производства и подают на линию производства ДС, представленной на рис. 3. Глюкозный сироп после выпарки в выпарном аппарате 1 перекачивают в реактор-смеситель 2 для смешивания с NaCl, дозировка которого составляет 16-17% к массе глюкозы, растворяют при перемешивании. Полученный сироп очищают в патронном фильтре 3, уваривают в вакуум-аппарате 4 до концентрации 78-79%, охлаждают в холодильнике 5 до 65 °С и сливают в кристаллизатор 6 для кристаллизации ДС в политермических условиях при охлаждении до 29-30 °С. Процесс продолжается 7-8 ч. Затем кристаллы ДС от межкристалльного раствора отделяют и промывают на центрифуге 7. Сырой продукт влажностью 14-16% высушивают на барабанной сушилке 8 до равновесной влажности 3,5% и через бункер 9 упаковывают в автомате 10. Межкристалльный раствор возвращают в производство ДС в реактор 2.

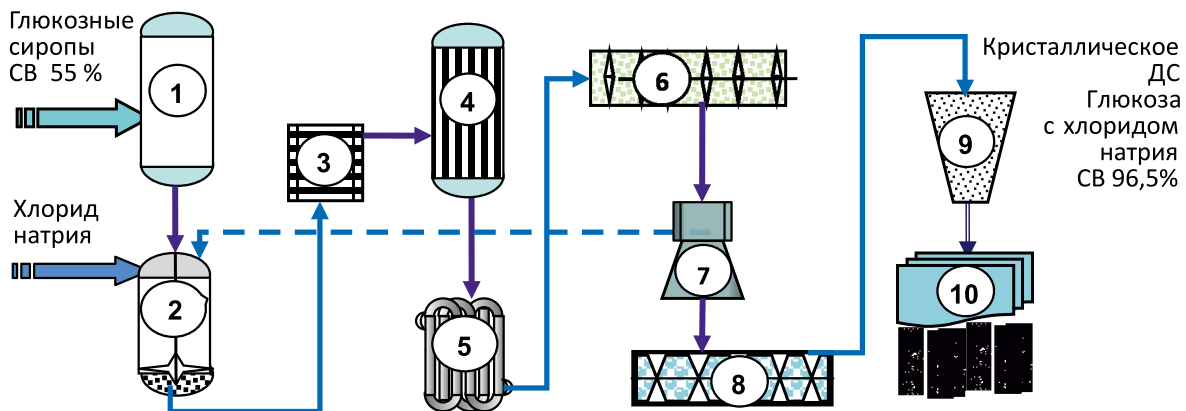


Рис. 3. Технологическая блок-схема производства кристаллического ДС глюкозы с хлоридом натрия. Пояснения в тексте.

Физико-химические показатели процесса кристаллизации двойного соединения глюкозы с хлоридом натрия

Длительность опыта, мин	Интервал температур, °С	Кп	СВ сиропа, %	Скорость охлаждения, °С/ч	СВ межкристального раствора %	Выход кристаллов, %	Средний размер кристаллов, мкм
460	75-30	1,15	77,06	6,0	59,8	44,7	232
490	80-30	1,2	78,84	7,5	60,6	48,4	320
490	80-29	1,15	78,20	7,5	59,4	48,23	340

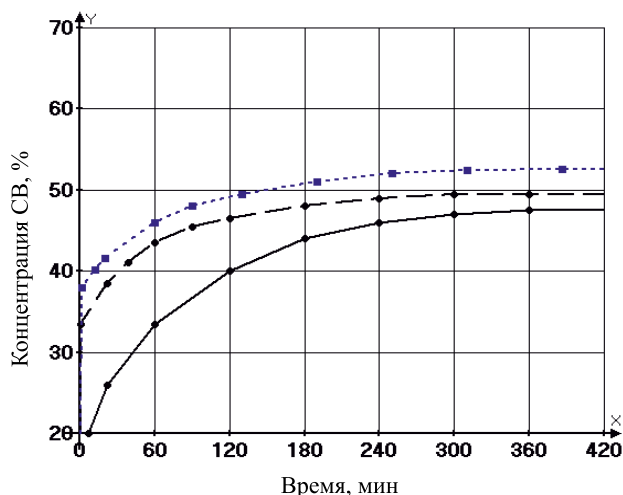


Рис. 4. Длительность растворения глюкозных продуктов при температуре 20 °С:
 — глюкоза гидратная;
 - - - глюкоза ангидридная;
 ····· ДС с хлоридом натрия.

Физико-химические показатели режима кристаллизации ДС. Значения основных физико-химических показателей, характеризующих режимы кристаллизации, представлены в таблице. Процесс кристаллизации ДС протекает с высокой скоростью, в течение 7-8 ч, образуется уфель с содержанием более 45% крупных (300-340 мкм) кристаллов. Межкристальный раствор истощается до 59,5-60,5% СВ. Скорость охлаждения составляет 6-7 °С/ч. Полученный продукт – двойное соединение глюкозы с хлоридом натрия представляет собой кристаллический порошок белого цвета влажностью 3,5%, содержит 14-15% NaCl, эффективен для широкого применения [22].

Растворимость кристаллов ДС. Согласно рис. 4, кривая растворимости кристаллов ДС располагается выше подобных кривых для ангидридной и гидратной глюкозы и показывает самую высокую растворимость ДС в сравнении с представленными видами глюкозы. Очень быстро из ДС получен раствор 40%-ной концентрации, в то время как для получения подобного раствора из гидратной глюкозы требуется 2 ч. Насыщенный раствор ДС также имеет более высокую (на 2-3%) концентрацию СВ.

Высокая скорость растворения и растворимость ДС при приготовлении растворов глюкозы с NaCl – его преимущество перед другими видами глюкозы.

Таким образом, предлагаемый продукт обладает рядом полезных оригинальных свойств: соотношение глюкозы и NaCl соответствует лекарственному раствору глюкозы с хлоридом натрия [23], он легко кристаллизуется и растворяется в воде, эффективен для

применения в пищевой промышленности в составе посолочного средства [24], специализированном и спортивном питании [25].

Литература

1. Jampilek J D. Investigation of Carbohydrates and Their Derivatives as Crystallization Modifiers // In book: Carbohydrates - Comprehensive Studies on Glycobiology and Glycotechnology, 2012. – P. 81-116. DOI: 10.5772/50626
2. Kumar S. Pharmaceutical cocrystals: An overview // Indian J Pharm Sci. – 2018. – 79. – P. 858-71.
3. Bijay K.Y. Yadav, Anif Khursheed, Rattan Deep Singh. Cocrystals: a Complete Review on conventional and novel methods of its formation and its evaluation // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2019. – V. 12. – N. 7. – P. 68-74. doi:10.22159/ajpcr.2019.v12i7.33648
4. Лысыков Ю.А. Углеводы в клиническом питании // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – N 2. – С.89-110.
5. Пламб Д. К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине. – М: Аквариум-Принт, 2016. – 1060 с.
6. Регистр лекарственных средств России. РЛС. 2000-2020. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7616.htm.
7. Губин М.М. Производство инфузионных растворов в России: особенности и перспективы // Ремедиум. – 2009. – N 3. – С. 55-59.
8. Губин М.М. Технология лекарств по GMP: инфузионные растворы. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 224 с.
9. Хворова Л.С., Андреев Н.Р. Фармацевтическая субстанция и способ её получения // Патент на изобретение RUS 2546286 от 10.04.2015. Заявка 2013126163 от 07.06.2013.
10. Calloud // Annalen der Pharmacie. – 1825. – Bd. XIV. – S. 308.
11. Heiko Oertling, Céline Besnard, Thibaut Alzieu, Mathieu Wissenmeyer, Heiko O.g, Céline B.d, Thibaut A.u, Mathieu W.r. Ionic Cocrystals of Sodium Chloride with Carbohydrates // Crystal Growth & Design. – 2017. – 7(1). – P. 262-270. DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01521.
12. Ferguson G., Kaitner B., Connett B.E., Rendle D.F. Structure of the α-o-Glucose-Sodium Chloride-Water Complex // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. – 1991. – 47. – 4. – P. 79–484.
13. Курец И.З., Трофимова Н.Н., Бичевина О.Б., Белоногова Л.Н., Кашаев А.А., Бабкин В.А. Характеристика кристаллов комплексного соединения глюкозы с хлористым натрием методами рентгенофазового и рентгеноструктурного анализа // Химия растительного сырья. – 2003. – N 2. – С. 15-18.

14. Cho Y., Honzatko R. B. Coordination complex of Na⁺ and α-D-glucose // *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* – 1990. – 46. – P. 587-590. <https://doi.org/10.1107/S0108270189008383>
15. Wang K.C., Hamid A., Baharuddin S., Quah C.K., Fun H-K. Catena-Poly [[sodium-di-μ-β-D-glucose] chloride] // *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online.* – 2009. – 65. – P.1308–1309. (6) Gill C. H. // *J. Chem. Soc.* – 1871. – 24. – P. 269-275.
16. Лебедев Н.В., Любин Б.О., Глазкова З.Л. Способ кристаллизации двойного соединения глюкозы с хлористым натрием // Патент RUS 889726/28 09.01.58. БИ № 13, 1959.
17. Malyshev A. A. // *Die Stärke.* – 1961. – 13. – P. 396–400.
18. Heather B.M., Jianhui T., Michael W.N., Brent H. Sh., Gregg T.B., Gnanakaran S., Linda J.B. Ionic Cocrystals of Sodium Chloride with Carbohydrates // *Journal of Physical Chemistry.* – 2014. – 118. – P. 1990. doi: 10.1021/jp409481f.
19. Жарова Е.Я., Ладур Т.А., Малышев А.А., Шамборант Г.Г. Производство кристаллической глюкозы из крахмала. – М.: Пищевая промышленность, 1967. – 238 с.
20. Rendle D.F., Connett B.E. // *J. Forensic Sci. Soc.* – 1988. – 28. – P. 295-297.
21. Хворова Л.С. Условия кристаллизации гидратной глюкозы из сиропов, полученных с применением ферментов // *Хранение и переработка сельхозсырья.* – 2008. – № 6. – С. 48-49.
22. Андреев Н.Р., Хворова Л.С. Новый пищевой продукт, лекарственное средство, ветеринарный препарат // *Вестник российской сельскохозяйственной науки.* – 2013. – № 6. – С. 73.
23. Исаков Ю.Ф., Михельсон В.А., Штатнов М.К. Инфузионная терапия и парентеральное питание в детской хирургии. – М.: Медицина, 1985. – 288 с. Файл формата DJVU <https://www.twirpx.com/file/1044589/>. Доступ 29.01.13.
24. Бремнер Г. Безопасность и качество рыбо- и морепродуктов: пер. с англ. – СПб: Профессия, 2009. – 512 с.
25. Трихина В.В., Австриевских А.Н. Специализированный продукт для коррекции водно-солевого баланса в организме рабочих горячих цехов металлургических предприятий // *Техника и технология пищевых производств.* – 2017. – N 2 (45). – С. 106-111.

Поступила в редакцию 15.04.20
Принята к публикации 20.04.20