

Виды кристаллической глюкозы для получения растворов и таблетированных форм

Л.С. Хворова

Всероссийский научно-исследовательский институт крахмалопродуктов – филиал Федерального научного центра пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН, Российская Федерация, 140051, Московская обл., Красково, ул. Некрасова, д. 11

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Хворова Людмила Степановна – заведующая лабораторией технологии глюкозы и функциональных продуктов на ее основе Всероссийского научно-исследовательского института крахмалопродуктов – филиала Федерального научного центра пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН, доктор технических наук. Тел. +7 (905) 797-40-66. E-mail: dekstroza@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Кристаллическая глюкоза используется в фармацевтической промышленности при создании ряда жизненно важных лекарственных препаратов. В настоящее время в мире вырабатывается три основных вида кристаллической глюкозы (α -глюкоза в гидратной и ангидридной форме и β -глюкоза в ангидридной форме), которые различаются по физико-химическим и технологическим свойствам. Данный факт должен быть определяющим при рациональном использовании конкретной формы глюкозы для получения растворов или таблетированных форм. Он также влияет на качество препаратов и рентабельность их производства. Для приготовления инфузионных растворов рекомендуются виды глюкозы, обладающие высокой растворимостью, незначительным содержанием примесей, а микробиологическая чистота гарантируется соответствующей технологией производства с кристаллизацией при температуре выше 55°C: это ангидридная α - и β -глюкоза. Для получения инфузионных растворов глюкозы с хлоридом натрия рациональной является разработанная нами фармацевтическая субстанция в виде двойного соединения глюкозы с хлоридом натрия (ДС), содержащая глюкозу и хлорид натрия в единой кристаллической решетке с химической формулой $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot NaCl \cdot H_2O$. Химический состав продукта аналогичен составу «Раствора глюкозы 2,5% + натрия хлорид 0,4%» и идеально подходит для его получения. Для получения лекарственного «Раствора глюкозы 5% + натрия хлорида 0,9%» рекомендуется второй вариант субстанции, дополнительно обогащенный хлоридом натрия в условиях производства. Продукт обладает высокой растворимостью и микробиологической чистотой.

В качестве предпочтительной для получения таблеточных форм субстанции рекомендуется глюкоза гидратная, имеющая пониженную растворимость в сравнении с другими видами глюкозы, но обладающая высокой влажностью 9% и формой кристаллов в виде тонких пластинок, легко поддающихся прямому прессованию таблеток без дополнительного увлажнения.

Ключевые слова: кристаллическая глюкоза, виды, свойства, использование для получения растворов и таблеток.

Для цитирования: Хворова Л.С. Виды кристаллической глюкозы для получения растворов и таблетированных форм. Фармация, 2020; 69 (5): 24–29. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-05-04>

TYPES OF CRYSTALLINE GLUCOSE FOR THE PREPARATION OF SOLUTIONS AND TABLET DOSAGE FORMS

L.S. Khvorova

All-Russian Research Institute of Starch Products, Branch, V.M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems, Russian Academy of Sciences, 11, Nekrasov St., Kraskovo, Moscow Region 140051, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Khvorova Lyudmila Stepanovna – Head of the Laboratory of glucose technology and functional products based on it, All-Russian research Institute of Starch Products – the branch of Federal research center of food systems named after V.M. Gorbатов, Doctor Technical Sciences. Tel.: +7 (905) 797-40-66. E-mail: dekstroza@rambler.ru

SUMMARY

Crystalline glucose is used in the pharmaceutical industry to design a number of essential medicines. Currently, the world produces three main types of crystalline glucose (α -glucose in hydrated and anhydrous forms and β -glucose in anhydrous form), which differ in their physicochemical and technological properties. This fact should be decisive in the rational use of a specific form of glucose to obtain solutions or tablet dosage forms. It also affects the quality of medicines and the profitability of their production. For the preparation of infusion solutions, it is advisable to use the glucose types that have a high solubility, an

insignificant content of impurities, whereas microbiological purity is guaranteed by the appropriate production technology with crystallization at temperatures above 55°C: these are anhydrous α - and β -glucoses. To obtain infusion solutions of glucose with sodium chloride, it is rational to use the pharmaceutical substance developed by the authors as a double compound of glucose with sodium chloride (DC), which contains glucose and sodium chloride in the single-crystal lattice with the chemical formula $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot NaCl \cdot H_2O$. The chemical composition of the product is similar to that of 2.5% glucose solution + 0.4% sodium chloride and is ideal for its preparation. To obtain the medicinal product 5% glucose solution + 0.9% sodium chloride, it is advisable to use the second version of the substance, which is additionally enriched with sodium chloride under production conditions. The product has a high solubility and microbiological purity.

Hydrated glucose that has a lower solubility than the other types of glucose, but has a high moisture content of 9% and crystals as thin plates, readily amenable to the direct compression of tablets without additional moistening is recommended as a preferred substance for the preparation of tablet dosage forms.

Key words: crystalline glucose, types, properties, use for the preparation of solutions and tablets.

For reference: Khvorova L.S. Types of crystalline glucose for the preparation of solutions and tablet dosage forms. *Farmatsiya*, 2020; 69 (5): 24–29. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-05-04>

Кристаллическая глюкоза широко применяется в здравоохранении, медицинской и пищевой промышленности. Она является важнейшим пищевым продуктом и лекарственным средством, которой играет ключевую роль в энергетическом обмене веществ и обеспечении организма энергией [1]. Значимость глюкозы для организма подтверждает тот факт, что в условиях дефицита метаболической энергии при наличии практически неограниченных запасов жира организм включает биосинтез глюкозы путем активного распада мышечных и других белков. Потребление организмом энергии в покое эквивалентно 438 г углеводов или 1750 ккал. Потребность в энергии возрастает в 2–3 раза при интенсивных физических, психоэмоциональных нагрузках и в критических состояниях организма. Запасы углеводов (гликоген) в организме ограничены и могут обеспечить организм глюкозой только в течение 12–24 ч. Поэтому для нормального функционирования организма необходимо постоянное пополнение его глюкозой извне или за счет включения биосинтеза в организме.

В медицинской практике глюкозу применяют в виде инфузионных растворов при больших потерях крови, сердечной слабости, шоке и других болезнях, используют как наполнитель при изготовлении многих таблеточных лекарственных средств, в качестве энергетического средства в диетическом и спортивном питании [2, 3]. Кристаллическая глюкоза используется в виде сырья для получения сорбита, аскорбиновой и других кислот, ветеринарных препаратов [4, 5]. В пищевой промышленности глюкоза применяется в производстве кондитерских изделий [6], в которых она способствует созданию оригинального вкуса и консистенции; способствует сохра-

нению естественного аромата при изготовлении варенья, джемов; понижает точку замерзания мороженого; повышает энергетическую ценность продуктов.

При этом главным и незаменимым жизненно важным направлением использования глюкозы остаются медицина и ветеринария. Кристаллическую глюкозу пищевого и фармакопейного назначения вырабатывают на предприятиях крахмалопаточной промышленности, а разработку технологий производства кристаллической глюкозы осуществляет ВНИИ крахмалопродуктов. Сырьем для получения глюкозы является крахмал. С помощью кислоты и ферментов крахмальную суспензию подвергают гидролизу с расщеплением молекулы крахмала до глюкозы. Полученные растворы очищают адсорбентами и фильтрованием, концентрируют выпариванием воды под вакуумом. А из растворов затем получают кристаллы различных видов глюкозы по соответствующим технологическим режимам. Кристаллы отделяют, отмывают от маточного раствора на центрифугах, высушивают и упаковывают, в основном в мешки по 25 кг.

Кристаллическую глюкозу в России производили со времен Великой Отечественной войны. Два российских предприятия (Бесланский маисовый комбинат и Ефремовский глюкозный комбинат) с общей мощностью 120 т в сутки вырабатывали гидратную кристаллическую глюкозу по ГОСТ 975-88 и использовали, в основном, в фармацевтической промышленности. Фармакопейная глюкоза тоже в гидратной форме вырабатывалась Верхнеднепровским крахмалопаточным комбинатом (ВДКПК, Украина). В годы перестройки (1990–1995) производство глюкозы в России прекратилось. В связи с тем, что в России вырабатывалась только гидратная глюкоза, ни о каком

выборе субстанций для разных лекарственных форм не могло быть и речи. В настоящее время обеспечение России кристаллической глюкозой осуществляется по импорту. При этом фармацевтические предприятия до настоящего времени импортируют, в основном, широко известную в России гидратную глюкозу, несмотря на то, что ангидридная глюкоза для приготовления инфузионных растворов является более предпочтительной субстанцией.

Кристаллическую глюкозу в зависимости от температурного режима кристаллизации получают в гидратной или ангидридной (безводной) форме в виде двух α - и β -аномеров. Глюкоза в гидратной форме кристаллизуется при температуре ниже 50°C , в ангидридной форме – при температуре выше 50°C [7]. При этом кристаллы ангидридной α -глюкозы получают при температуре $50\text{--}75^{\circ}\text{C}$, а β -форма кристаллизуется при температуре $85\text{--}110^{\circ}\text{C}$. Гидратная глюкоза при кристаллизации включает в кристаллическую решетку одну молекулу кристаллизационной воды на одну молекулу глюкозы и имеет влажность 9%. В связи с тем, что глюкоза применяется для получения инфузионных растворов, таблеточных лекарственных форм, сорбита, аскорбиновой кислоты к ее качеству предъявляются высокие требования, регламентируемые ГОСТ 975-88 и фармакопейными статьями: ФС.2.1.0092.18 «Глюкоза гидратная» и ФС.2.1.0091.18 «Глюкоза безводная», представленными в Государственной Фармакопее РФ XIV изд. [3]. Разработчиками технологий гидратной и ангидридной глюкозы является ВНИИ крахмалопродуктов. Технология ангидридной (безводной) глюкозы разработана ВНИИ крахмалопродуктов, испытана в производственных условиях. Получаемая при этом безводная глюкоза рекомендована, как наиболее чистая, для использования в фармации взамен гидратной глюкозы. Разработаны и утверждены Минздравом СССР и РФ Фармакопейная статья ФС 42-3102-94 «Глюкоза безводная» и Технологический регламент на ее производство. Получено Регистрационное удостоверение от 02.04.1986 № 86/447/1. Большим преимуществом технологии получения ангидридной глюкозы является высокая скорость и температура ее кристаллизации, которые обеспечивают ей высокую степень микробной чистоты в период производства и хранения [8].

Перечисленные глюкозные продукты имеют кристаллическое строение, отличаются между собой по ряду физико-химических показателей и

качеству, определяющих и их предпочтительное рациональное использование для получения тех или иных лекарственных форм. Так, глюкоза, vyrabatyvayemaya по ГОСТ 975-88, предназначена для применения в пищевой промышленности, однако успешно используется и в фармации в качестве сырья для получения сорбита, аскорбиновой кислоты, таблетированных и других лекарственных форм.

Важнейшими лекарственными препаратами, получаемыми из кристаллической глюкозы и применяемыми в здравоохранении и ветеринарии, являются инфузионные растворы с концентрацией глюкозы 5–40%. Растворы применяются в критических состояниях организма: при больших потерях крови, сердечной недостаточности, необходимости в обеспечении организма энергией в послеоперационный период и многих других патологиях организма. Потребность в растворах составляет около 400 млн. условных упаковок (флаконы по 450 мл) в год, половину которых в настоящее время производят на отечественных химико-фармацевтических заводах из импортной глюкозы [9]. Недостающую потребность в растворах покрывают за счет импорта из ОАЭ, Словении, Индии. Однако при кризисных ситуациях в мировой экономике иногда складываются такие условия, в которых дешевле импортировать готовые растворы, чем производить их на отечественных предприятиях из импортного сырья, что и наблюдается в настоящее время с отечественным производством инфузионных растворов глюкозы, их по-прежнему импортируют из указанных стран.

Одним из основных свойств глюкозы, играющих важную роль в технологии ее получения и использования в фармации для приготовления растворов, является растворимость, а именно скорость растворения и концентрация получаемых растворов.

Три вида глюкозы (гидратной и ангидридной в α - и β -формах) имеют различную растворимость (рис. 1). Глюкоза гидратная растворяется наиболее медленно и позволяет получать насыщенные растворы самой низкой концентрации (около 48%) за длительный период времени – в течение 6,5–7 ч, 40% раствор можно получить за 120 мин. Ангидридная α -глюкоза растворяется быстрее и имеет насыщенные растворы более высокой концентрации на 1,5%. По скорости растворения она значительно превосходит глюкозу гидратную, 40% раствор из ангидридной α -глюкозы можно получить в течение 30 мин,

т.е. в 4 раза быстрее. Особое место по скорости растворения среди рассматриваемых видов глюкозы занимает ангидридная β -глюкоза. Она не только быстро растворяется, но и позволяет получать насыщенные растворы самой высокой концентрации (около 60%) в течение 30 мин, а 40% растворы – за считанные минуты даже при температуре 10°C [10].

Другим важнейшим показателем качества кристаллической глюкозы, предназначенной для фармации, является ее микробная чистота [11], зависящая от технологического режима кристаллизации. Кристаллизация ангидридной глюкозы протекает быстро, в течение 7 ч при температуре 55–75°C, что исключает развитие дрожжевых и плесневых микроорганизмов. Получаемая глюкоза обладает высокой микробной чистотой. В отличие от нее гидратная глюкоза кристаллизуется медленнее (50–80 ч) в интервале температур 45–25°C, благоприятном для размножения дрожжей и плесеней, что способствует микробной обсеменности глюкозы.

Следовательно, ангидридная α - и β -глюкоза являются наиболее рациональными и предпочтительными видами сырья для приготовления инфузионных растворов, т.к. обладают более высокой растворимостью и микробной чистотой, благодаря чему снижаются затраты времени, потребность в оборудовании, расход теплоэнергии, а получаемые растворы обладают высокой степенью апиrogenности.

Вниманию фармацевтов в качестве субстанции для получения растворов с хлоридом натрия

представляется кристаллическое двойное соединение (ДС) глюкозы с хлоридом натрия (рис. 2), содержащее два продукта в одном (ДС) (глюкозу и хлорид натрия), соединенные на молекулярном уровне в единой кристаллической решетке с химической формулой $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot NaCl \cdot H_2O$ [12]. Его химический состав аналогичен составу раствора глюкозы 2,5% + натрия хлорид 0,4% [13] и раствора глюкозы 5% + натрия хлорид 0,9%, дополнительно обогащенному хлоридом натрия последним промывкой кристаллов соленым раствором в условиях производства ДС. Продукт обладает высокой растворимостью и микробиологической чистотой, не имеет аналогов в мире и является перспективным объектом для экспорта.

Следующим важным свойством глюкозы является ее гигроскопичность. Исследование изменений влажности ангидридной глюкозы в условиях различной влажности воздуха (рис. 3) показало, что в условиях эксперимента при относительной влажности воздуха 60–70% равновесная влажность ангидридной глюкозы оставалась стабильной в пределах 0,05–0,12% на протяжении 70 сут хранения. При влажности воздуха 80% влажность ангидридной глюкозы в течение 70 сут хранения увеличилась до 0,36%, т.е. почти вдвое. При самой высокой влажности воздуха (90%) влажность ангидридной глюкозы быстро, в течение 8 сут выросла до 9%, затем скорость повышения влажности замедлилась и последующие 62 сут повысилась лишь на 0,5%, достигнув равновесного состояния в 9,5%. Следовательно, при влажности воздуха бо-

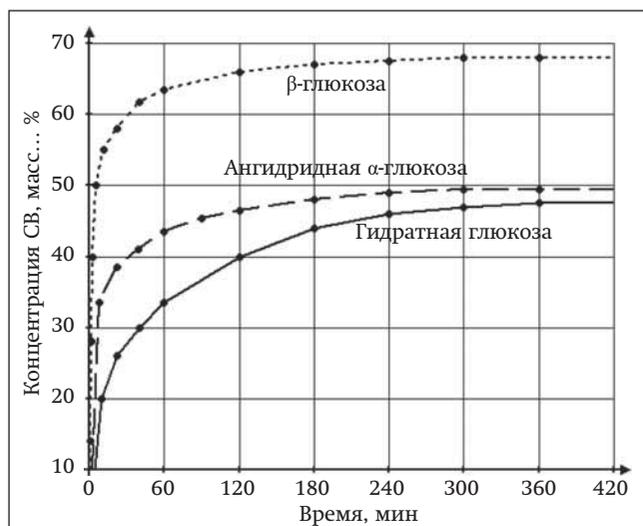


Рис. 1. Растворимость глюкозы во времени (при 20°C)
Fig. 1. Solubility of glucose over time (at 20°C)

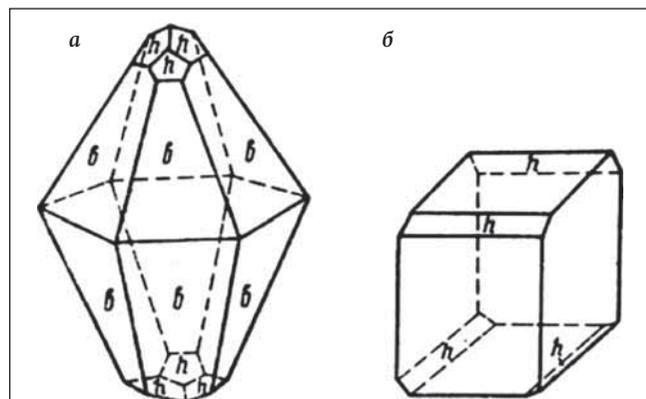


Рис. 2. Форма кристаллов двойного соединения глюкозы с хлоридом натрия (ДС): а – правильная гексагональная призма; б – исходная ромбоэдральная призма
Fig. 2. The shape of the crystals of a double compound of glucose and sodium chloride (DC): а – a regular hexagonal prism; б – an original rhombohedral prism

лее 70% ангидридная глюкоза из-за гигроскопичности адсорбирует влагу из воздуха и постепенно увлажняется. Поэтому для ее упаковки рекомендованы влагонепроницаемые материалы, а именно – мешки из полиэтилена или полихлорвинила с запайкой и последующим вложением их в крафт-мешки и льняные мешки.

Различие свойств ангидридной и гидратной глюкозы особенно заметно при использовании их в таблеточном производстве (см. таблицу). Глюкоза гидратная, благодаря 9% влажности и хрупкой структуре кристаллов, легко табле-

тируется прямым прессованием. Глюкоза ангидридная имеет влажность ниже, более чем на порядок, по сравнению с влажностью гидратной глюкозы, от которой зависят и основные технологические показатели ее применительно к технологии таблетирования. Исследования показали, что для приближения физико-химических параметров к требованиям таблеточного производства перед прессованием требуется ее предварительное увлажнение. Следовательно, в таблеточном производстве предпочтительным является использование гидратной глюкозы.

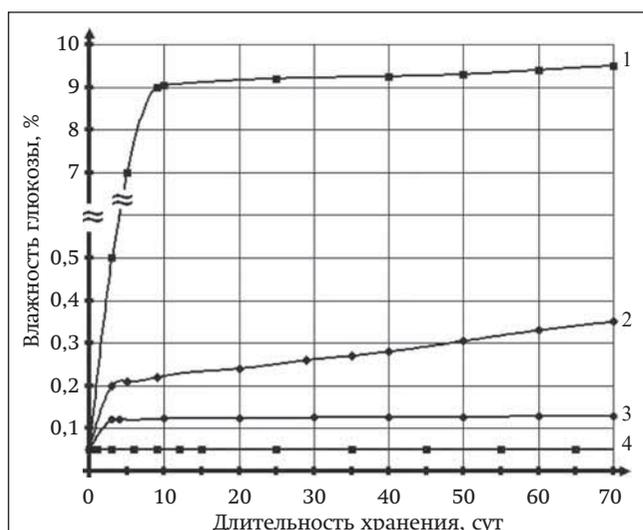


Рис. 3. Изменение влажности ангидридной глюкозы при различной относительной влажности воздуха: 1 – 90%; 2 – 80%; 3 – 70%; 4 – 60%

Fig. 3. Changes in the moisture content of anhydrous glucose at different relative air humidity: 1 – 90%; 2 – 80%; 3 – 70%; 4 – 60%

Физико-химические и технологические показатели глюкозы ангидридной и гидратной применительно к таблетированию

Physicochemical and technological parameters of anhydrous and hydrated glucose as applied to tableting

Показатели	Гидратная глюкоза	Ангидридная глюкоза (номер образца)		
		1	2	3
Содержание влаги, %	9,0	0,87	0,79	0,80
Насыпной вес, г/см ³	0,754	0,786	0,809	0,789
Сыпучесть, усл. ед.	32	18,3	18	18,3
Прессуемость, кг/см ²	2,75	1,75	1,75	1,75
Сила выталкивания, кг/см ²	230	280	380	140
Влагопоглощение за 96 ч при 100 %-й влажности воздуха, %	10	16	14,4	18
Линейный размер кристаллов, мкм	167–440	220–280	220–280	220–280

Заключение

Таким образом, с точки зрения рентабельности использования в фармации, ангидридная α- и β-глюкоза являются наиболее предпочтительными видами сырья для приготовления инфузионных растворов. Для получения «Раствора глюкозы 2,5% + натрия хлорида 0,4%» идеально подходит кристаллическое соединение глюкозы с хлоридом натрия, имеющее химический состав одинаковый с раствором и высокую микробиологическую чистоту. Для получения лекарственного раствора глюкозы 5% + натрия хлорида 0,9% рекомендуется второй вариант субстанции, дополнительно обогащенный хлоридом натрия в условиях производства. Глюкоза гидратная по своим физическим и технологическим свойствам предпочтительнее для использования в таблеточном производстве, где она легко прессуется прямым прессованием.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest

Литература

- Лысиков Ю.А. Углеводы в клиническом питании. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013; 2: 89–110.
- Государственная Фармакопея РФ XIV изд., том 3. 2018; [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
- International Society of Sports Nutrition position stand: Nutrient timing. Jour. of the International Society of Sports Nutrition. 2008; 5: 7. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-5-1>

4. Xiaofeng Jiang, Chunying Zhu, Youguang Ma. Density and viscosity of sorbitol/maltitol in l-ascorbic acid aqueous solutions at T (293.15 to 323.15) K. *Jour. Of Molecular Liquids*. 2013; 188: 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2013.09.023>

5. Дональд К. Пламб. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине. М.: Аквариум-Принт, 2016; 1060.

6. Edwards W.P., Caramels, fondants and jellies as centres and fillings. *Science and Technology of Enrobed and Filled Chocolate, Confectionery and Bakery Products*. 2009.

7. Кульневич В.Г. Моносахариды – современные данные о структуре и стереохимии их молекул. *Соровский образовательный журнал*. 1996; 6: 41–50.

8. Андреев Н.Р., Хворова Л.С. Ангидридная глюкоза: технология производства и применение. *Фармация*. 2012; 3: 43–5.

9. Губин М.М. Производство инфузионных растворов в России: особенности и перспективы. *Ремедиум*. 2009; 3: 55–61.

10. Хворова Л.С. Особенности технологии получения кристаллической β-глюкозы. *Пищевая промышленность*. 2019; 6: 54–7.

11. Лукин Н.Д., Ананских В.В., Лapidус Т.В., Хворова Л.С. Технологический контроль производства сахаристых крахмалопродуктов. *Методическое пособие*. М.: Россельхозакадемия, 2007; 261.

12. Андреев Н.Р., Хворова Л.С. Новый пищевой продукт, лекарственное средство, ветеринарный препарат. *Вестник российской сельскохозяйственной науки*. 2013; 6: 73.

13. Исаков Ю.Ф., Михельсон В.А., Штатнов М.К. Инфузионная терапия и парентеральное питание в детской хирургии. М.: Медицина, 1985; 288.

3. International Society of Sports Nutrition position stand: Nutrient timing. *Jour. of the International Society of Sports Nutrition*. 2008; 5: 17. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-5-17>

4. Xiaofeng Jiang, ChunyingZhu, Youguang Ma. Density and viscosity of sorbitol/maltitol in l-ascorbic acid aqueous solutions at T (293.15 to 323.15) K. *Jour. of Molecular Liquids*, 2013; 188: 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2013.09.023>

5. Donal'd K. Plamb. *Pharmacological preparations in veterinary medicine*. М.: Akvarium-Print, 2016; 1060 (in Russian)

6. Edwards W.P. Caramels, fondants and jellies as centres and fillings. *Science and Technology of Enrobed and Filled Chocolate. Confectionery and Bakery Products*. 2009.

7. Kul'nevich V.G. Monosaccharides-current data on the structure and stereochemistry of their molecules. *Sorovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 1996; 6: 41–50 (in Russian)

8. Andreev N.R., Khvorova L.S. Anhydrous glucose: production technology and application. *Farmatsiya*. 2012; 3: 43–5 (in Russian)

9. Gubin M.M. Production of infusion solutions in Russia: features and prospects. *Remedium*. 2009; 3: 55–61 (in Russian)

10. Khvorova L.S. Features of the technology of obtaining crystalline β-glucose. *Pishchevaya promyshlennost'*. 2019; 6: 54–7 (in Russian)

11. Lukin N.D., Ananskikh V.V., Lapidus T.V., Khvorova L.S. Technological control of production of sugar starch products. *Methodical manual*. М.: Rossel'khozakademiya, 2007; 261 (in Russian)

12. Andreev N.R., Khvorova L.S. A new food product, drug, veterinary drug. *Vestnik rossiiskoi sel'skokhozyaistvennoi nauki*. 2013; 6: 73 (in Russian)

13. Isakov Yu.F., Mikhel'son V.A., Shtatnov M.K. Infusion therapy and parenteral nutrition in pediatric surgery. М.: Meditsina, 1985; 288 (in Russian)

References

1. LysikovYu.A. Carbohydrates in clinical nutrition. *Eksperimental'naya I klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013; 2: 89–110 (in Russian)

2. The State Pharmacopoeia ofThe Russian Federation, XIV-ed., V.3. 2018; [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (in Russian)

Поступила 04 октября 2019 г.

Received 04 October 2019

Принята к публикации 27 апреля 2020 г.

Accepted 27 April 2020