

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ МИКРОКАПСУЛ ОКСИДА ЦИНКА В АЛЬГИНАТЕ НАТРИЯ

С. И. Нифталиев, Е. М. Горбунова, С. Е. Плотникова, Ю. С. Перегудов, В. Н. Данилов

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»

Поступила в редакцию 10.06.2019 г.

Аннотация. Целью исследования является получение микрокапсулированного оксида цинка, обладающего противовоспалительным действием, в биоразлагаемом природном полимере - альгинате натрия и изучение его свойств. Для исключения интоксикацией ZnO и обеспечения пролонгированного действия, предложено заключить его в водорастворимую и биodeградируемую оболочку. Процесс получения микрокапсул осуществляли переосаждением полимера на поверхности капсулируемого вещества путем замены растворителя.

Методом комплексонометрического титрования исследована кинетика высвобождения оксида цинка из полимерной оболочки альгината натрия. Установлено, что при pH, близких к среде в кишечнике (6.86 и 9.18), через 105 минут наблюдалась максимальная концентрация оксида цинка в растворе – 47 % и 48 % соответственно. Определена оптимальная скорость добавления осадителя – этанола – 0.5 см³/мин. Полученный ИК-спектр с помощью ИК-Фурье спектрометра имеет максимумы поглощения при 2919 см⁻¹ (свидетельство о наличии в нём карбонильных групп), 1084 см⁻¹ (гидроксильные группы) и 414 см⁻¹ (валентные колебания Zn-O).

На снимках, полученных на растровом электронном микроскопе JSM-6380LV JEOL с системой микроанализа INCA 250 видно, что некоторые частицы слипаются, образуя конгломерат. Биоразлагаемую оболочку – альгинат натрия исследовали на приборе синхронного термического анализа STA 449 F3, Jupiter, фирмы NETZSCH для определения влияния температуры на поведение альгината натрия во время образования оболочки на поверхности оксида цинка. На кривых ДСК в интервале температур 25-100 °С наблюдается комплексный эндотермический эффект (153.4 Дж/г), сопровождающийся уменьшением массы образца альгината натрия (11.54 %).

Полученные микрокапсулы рекомендуется использовать для предотвращения заболеваний ЖКТ у всех групп свиней.

Ключевые слова: микрокапсулирование, оксид цинка, альгинат натрия.

Термин «микрокапсулирование» появился в середине двадцатого века, и с тех пор наблюдается значительный интерес к проблемам капсулирования как лекарственных препаратов, так и их применение в различных отраслях химической и пищевой промышленности [1-3].

Микрокапсулы состоят из тонкой оболочки полимерного или другого материала, шарообразной или неправильной формы, размером от 1 до 2000 мкм, содержат твердые или жидкие активные действующие вещества [4]. В основном, широкое применение нашли микрокапсулы размером от 100 до 500 мкм.

Микрокапсулирование - это технологический процесс заключения мелких частиц вещества в тонкую оболочку пленкообразующего материала.

© Нифталиев С. И., Горбунова Е. М., Плотникова С. Е., Перегудов Ю. С., Данилов В. Н., 2019

В качестве материала для создания пленкообразующей оболочки используют высокомолекулярные соединения животного и растительного происхождения, синтетические полимеры, а также растительные масла и воски [5-9].

Оксид цинка обладает противовоспалительным действием, легким анальгезирующим и местным жаропонижающим эффектами. В качестве оболочки для капсулирования ZnO был выбран альгинат натрия – водорастворимый и биodeградируемый полимер. Альгинаты (соли альгиновых кислот) получают из бурых морских водорослей, они состоят из связанных 1,4-β-связями остатков D-маннурановой и α-L-гулурановой кислот [10-11].

Цель работы – получение микрокапсулированного оксида цинка в биоразлагаемом природном полимере - альгинате натрия и изучение его свойств.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Процесс получения микрокапсул осуществляли переосаждением полимера на поверхности капсулируемого вещества путем замены растворителя. Стадии микрокапсулирования: растворение оксида цинка в диметилсульфоксиде и диспергирование; осаждение альгината натрия на поверхности оксида цинка путем постепенного прибавления осадителя [12].

В качестве осадителя использовали этиловый спирт, соотношение вещество-полимер 1:1, варьировали скорость подачи этанола от 0.5 до 2 см³/мин. Процесс вели в присутствии стабилизатора Е407. Диспергирование осуществляли механическим путем и обработкой ультразвуком.

Количественное освобождение оксида цинка определяли комплексонометрическим методом. Согласно методике, Zn²⁺ титруют комплексом III (ЭДТА) в аммиачном буферном растворе (рН=10) в присутствии уротропина, с очень резким изменением окраски в точке стехиометричности. Индикатор – раствор ксиленового оранжевого. 1 мл 0.05 М раствора комплексона III соответствует 3.269 мг Zn.

Полученные микрокапсулы исследованы на растровом электронном микроскопе JSM-6380LV JEOL с системой микроанализа INCA 250. Структура микрокапсул подтверждалась методом ИК-спектроскопии с использованием ИК-Фурье спектрометра VERTEX 70 в режиме пропускания в таблетке с бромидом калия в диапазоне от 500 см⁻¹ до 4000 см⁻¹.

Проводилось исследование оболочки методом дифференциально-сканирующей калориметрии / термогравиметрии (ДСК/ТГА) [13-14]. Метод ДСК широко применяется для исследования тепловых эффектов композитов, индивидуальных соединений, бинарных и многокомпонентных систем [15]. Прибор синхронного термического анализа STA 449 F3, Jupiter, фирмы NETZSCH. Точность измерения температуры 0.3°C. Масса образца – до 5 г, разрешение весов 0.1 мкг. Прибор может работать от -150°C до 1600°C (атмосфера – азот) при использовании различных взаимозаменяемых сенсоров и печей. Температурная программа исследования включала нагрев образца от 25 °C до 170 °C со скоростью 2.5 °C/мин.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Была исследована кинетика высвобождения оксида цинка из полимерной оболочки альгината натрия. Созданы биологические системы на

основе буферных растворов, выбраны значения рН, близкие к значениям среды в желудочно-кишечном тракте. Исследование проводилось в трех повторениях, данные эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1.
Концентрации оксида цинка в биологическом растворе

Время, мин	ω, %		
	рН 2.5	рН 6.86	рН 9.18
15	12	32	19
30	16	38	22
45	18	40	35
60	24	42	37
75	28	44	40
90	30	46	43
105	32	47	47
120	32	47	48
135	32	47	48

По полученным экспериментальным данным построен график зависимости скорости реакции от значений рН (рис. 1)

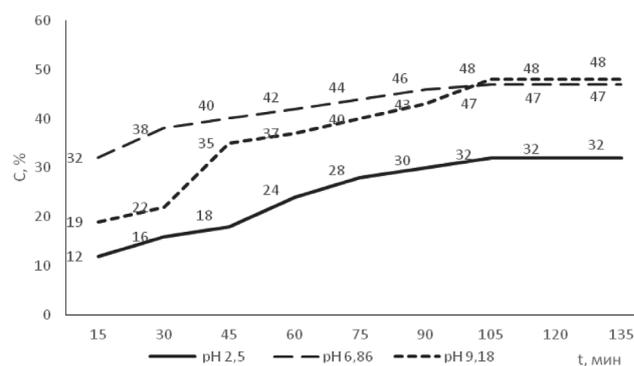


Рис. 1. Скорость высвобождения ZnO в зависимости от рН

Из графика видно, что при рН 2.5 (значение, близкое к рН желудочного сока) наблюдается незначительное высвобождение оксида цинка, максимум достигается через 105 мин и составляет 32%. Это связано с уплотнением полимерной оболочки в кислой среде.

При рН 6.86 и 9.18 максимальная концентрация ионов цинка в растворе наблюдалась через 105 минут и составила 47 и 48 % соответственно. Данные значения рН близки к кислотности среды в кишечнике, где и происходит максимальное всасывание препарата.

Было изучено влияние скорости добавления осадителя – этанола (v_{oc}) на исследуемый процесс. Количественные характеристики полученных микрокапсул, а также их размер в зависимости от v_{oc} приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Влияние скорости добавления осадителя на характеристики микрокапсул оксида цинка в альгинате натрия

$v_{oc}, \text{см}^3/\text{мин}$	Содержание ZnO в микрокапсулах, % масс.	Средний размер микрокапсул, мкм
0.1	42.3	5
0.5	41.6	10
1.0	25.8	25
2.0	21.4	25

Таким образом, при более низкой скорости добавления этанола возможно получить более высокое содержание вещества в капсулах, а также уменьшить их размер. Следует отметить, что чем ниже v_{oc} , тем однороднее по размерам получаемые микрокапсулы.

С помощью ИК-спектроскопии с использованием ИК-Фурье спектрометра VERTEX 70 подтверждали структуру полученных микрокапсул. ИК-спектр и характеристичные колебательные частоты представлены на рисунке 2 и в таблице 3.

ИК-спектр микрокапсул оксида цинка в оболочке из альгината натрия (рис. 2) имеет максимумы поглощения при 2919 см^{-1} (свидетельство о наличии в нём карбонильных групп), 1084 см^{-1} (гидроксильные группы) и 414 см^{-1} (валентные колебания Zn-O) [16-17]. Спектр оксида цинка идентифицировали со спектром из базы данных (диапазон максимума поглощения при $400-550 \text{ см}^{-1}$) [18-21].

Была исследована микроструктура капсул на растровом электронном микроскопе JSM-6380LV JEOL с системой микроанализа INCA 250.

На приведенном снимке (рис. 3) видно, что капсулируемое вещество заключено в полимерную оболочку. Полученный продукт представляет собой частицы неправильной формы, неоднородные по размеру, что характерно для микрокапсул. Они практически полностью покрыты пленкой полимера толщиной 5-10 мкм. Кроме того, некоторые частицы слипаются, образуя конгломерат.

Проведено исследование элементного состава, которое подтверждает преимущественное наличие в микрокапсуле оксида цинка (табл. 4).

Биоразлагаемую оболочку – альгинат натрия анализировали на дифференциальном сканирующем

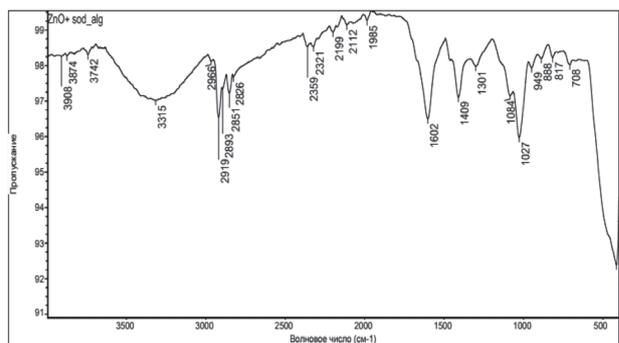


Рис. 2. ИК-спектр микрокапсул оксида цинка в альгинате натрия

Таблица 3.

Характеристичные колебательные частоты

Частота, см^{-1}	Характеристика колебательных частот
414	Zn=O
949 - 708	Фоновые колебания
1027	C-SO-C
1084	C-O первичные спирты
1409-1301	O-H свободные деформационные колебания
1602	COO валентные колебания (связи C=O)
2851-2826	C-H связи валентные колебания
2919	-CHO карбонильные группы
3315	O-H связанная H-связью
3742	O-H валентное

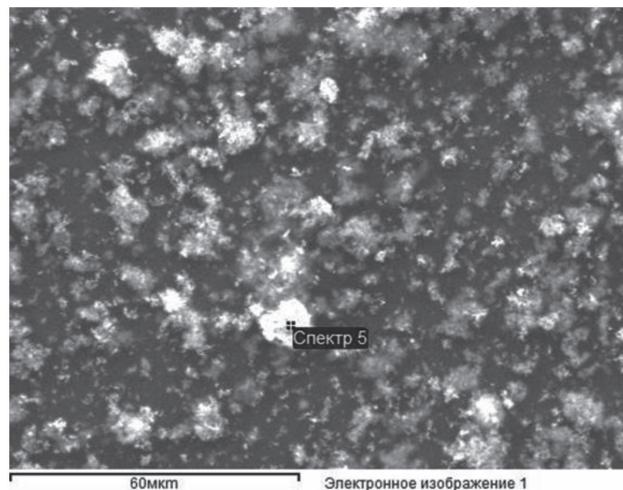


Рис. 3. Электронная микрофотография микрокапсул

калориметре для определения влияния температуры на ее поведение во время образования оболочки на поверхности оксида цинка. На термограмме (рис. 4) присутствуют кривые: изменение

Таблица 4.

Элементный состав микрокапсул

Элемент	Весовой %	Атомный %	Соед. %	Формула
Na K	9.48	14.92	12.78	Na ₂ O
Zn K	70.07	38.81	87.22	ZnO
O	20.45	46.27		
Итоги	100.00			

энтальпии (кривая ДСК), изменение массы (кривая ТГ). На кривых ДСК в интервале температур 25-100 °С наблюдается комплексный эндотермический эффект (153.4 Дж/г), сопровождающийся уменьшением массы образца альгината натрия (11.54 %), что соответствует двум процессам: дегидратации перехода структуры из конформации двойной спирали к конформации статического клубка [14]. Повторный термический анализ показал, что данный процесс является обратимым. Альгинат натрия образует термообратимый гель. Данное качество является важным для создания стабильных гелевых систем, претерпевающих температурные изменения в процессах получения и применения микрокапсул.

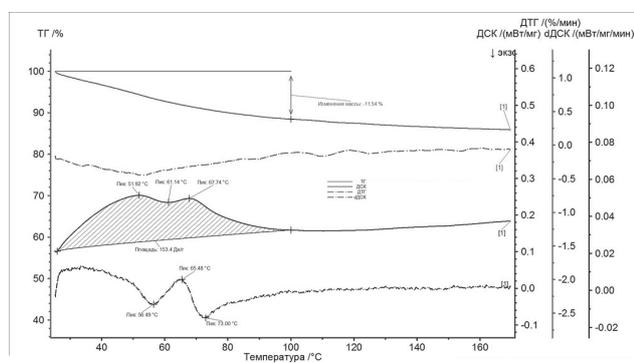


Рис. 4. Термограмма образца альгината натрия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Был получен и изучен микрокапсулированный оксид цинка в биоразлагаемой оболочке альгината натрия. При исследовании влияния водородного показателя на скорость высвобождения оксида цинка установлено, что максимальная концентрация в растворе наблюдалась через 105 минут при рН 6.86 и 9.18 и составляла 47 и 48 % соответственно. Данные значения рН, близки к кислотности среды в кишечнике, где и происходит максимальное всасывание препарата.

Определены оптимальные параметры получения микрокапсул оксида цинка в альгинате натрия: соотношение капсулируемое вещество – полимер 1:1, скорость подачи осадителя 0.5 см³/мин, 30 минутное диспергирование на магнитной мешалке и обработка ультразвуком (30 мин), осадитель – этиловый спирт. Такая скорость подачи осадителя способствует образованию микрокапсул однородных по размеру и имеющих более высокое содержание вещества в капсулах.

Структура и состав капсулы подтверждены методами растровой электронной микроскопии и ИК-спектроскопии. Результаты дифференциальной сканирующей калориметрии показывают, что

гель, образованный альгинатом натрия, является термообратимым в области температур 25-100 °С.

Полученные микрокапсулы рекомендуется использовать для предотвращения заболеваний ЖКТ у всех групп свиней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Степанова Э.Ф., Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Евсеева С.Б. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. С. 767-774.
2. Петрова Е.А., Кедик С.А., Алексеев К.В., Блынская Е.В., Панов А.В., Суслов В.В., Тихонова Н.В. // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. № 1. С. 50-53. DOI: 10.1007/s11094-014-1048-0
3. Ганина В.И., Ананьева Н.В., Калинина Л.В. // “Перспективы производства продуктов питания нового поколения”, сборник трудов 2 международной научно-практической конференции, 22-23 сентября 2005 г., Омск, 2005, с. 100-102.
4. ОСТ 91500.05.001-00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200123383> (дата обращения: 2.06.2019)
5. Быковская Е.Е., Кролевец А.А. Патент РФ № 2012109496/15, 2012.
6. Койн Боб. Патент РФ № 2359662, 2009.
7. Закирова А.Ш., Канарская З.А., Михайлова О.С., Василенко С.В. // Вестник казанского технологического университета. 2014. Т. 17. № 10. С. 155-162.
8. Закирова А.Ш., Канарская З.А., Михайлова О.С., Василенко С.В. // Вестник казанского технологического университета. 2014. Т. 17. № 9. С. 114-121.
9. Рудаков О.Б., Селеменев В.Ф. Физико-химические системы сорбат-сорбент-элюент в жидкостной хроматографии. Воронеж, ВорГУ, 2003, 240 с.
10. Хотимченко. Р.Ю. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 5-11.
11. Грехнёва Е. В., Кудрявцева Т. Н. // Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2014. № 3. Режим доступа: <http://scientific-notes.ru> (дата обращения: 2.06.2019)
12. Кролевец А.А., Богачев И.А. Патент РФ № 2544166, 2015.
13. Нифталиев С.И., Кузнецова И.В., Саранов И.А., Жундрикова Т.В., Лыгина Л.В., Тунееков В.Ю., Числова И.В., Зверева И.А. // Физика и химия стекла. 2019. Т. 45, № 3. С. 250-258.

14. Нифталиев С.И., Кузнецова И.В., Лыгина Л.В., Саранов И.А. Термический анализ (теория и практика): учебное пособие / ВГУИТ, Кафедра неорганической химии и химической технологии. Воронеж, 2018, 56 с.

15. Плотникова С.Е., Саранов И.А. // Материалы LVI отчетной конференции преподавателей и научных сотрудников ВГУИТ за 2017 год, 27-29 марта 2018 г., Воронеж, 2018, Часть 1, с. 157.

16. Горбунова Е.М., Еременко Н.А., Нифталиев С.И. // “Физико-химические процессы в конденсированных средах и на межфазных границах” (ФАГРАН-2018), материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 100-летию Воронежского государственного университета, 8-11 октября 2018 г., Воронеж, 2018, с. 513-514.

Воронежский государственный университет инженерных технологий

Нифталиев С. И., доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии и химической технологии

E-mail: sabukhi@gmail.com

Горбунова Е. М., кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии и химической технологии

E-mail: lobanova8686@gmail.com

Плотникова С. Е., кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии и химической технологии

E-mail: burkovasweta@yandex.ru

Перегудов Ю. С., кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии и химической технологии

E-mail: inorganic_033@mail.ru

Данилов В. Н., кандидат химических наук, доцент кафедры естественных дисциплин

E-mail: v_dan62@mail.ru

17. Горбунова Е.М., Нифталиев С.И. // Материалы LVI отчетной конференции преподавателей и научных сотрудников ВГУИТ за 2017 год, 27-29 марта 2018 г., Воронеж, 2018, Часть 1, с. 156.

18. Ивановская М.И., Толстик А.И., Котиков Д.А., Паньков В.В. // Журнал физической химии. 2009. Т. 83, № 12. С. 2283-2288. DOI: 10.1134/S0036024409120140

19. Воробьева Н.А. Дисс. канд. хим. наук. Москва, 2015, 180 с.

20. Белоусова О.С., Дышлок Л.С., Австриевских А.Н., Щетинин М.П. // Техника и технология пищевых производств. 2014. № 4, С. 13-19.

21. Аль Рифаи С.А., Кульницкий Б.А., Рябцев С.В., Домашевская Э.П. // Конденсированные среды и межфазные границы, Т. 15, № 3, С. 317-321.

Voronezh State University of Engineering Technologies

Niftaliev S. I., PhD., DSci., Full Professor, Head of Department of inorganic chemistry and chemical technology

E-mail: sabukhi@gmail.com

Gorbunova E. M., PhD., Associate Professor, Department of inorganic chemistry and chemical technology

E-mail: lobanova8686@gmail.com

Plotnikova S. E., PhD., Associate Professor, Department of inorganic chemistry and chemical technology

E-mail: burkovasweta@yandex.ru

Peregudov Y. S., PhD., Associate professor, Department of inorganic chemistry and chemical technology

E-mail: inorganic_033@mail.ru

Danilov V. N., PhD., Associate Professor, Department of natural Sciences

E-mail: v_dan62@mail.ru

STUDY OF THE PROPERTIES OF ZINC OXIDE MICROCAPSULES IN SODIUM ALGINATE

S. I. Niftaliev, E. M. Gorbunova, S. E. Plotnikova, Y. S. Peregudov, V. N. Danilov

Voronezh State University of Engineering Technologies

Abstract. The purpose of this study is to obtain microencapsulated zinc oxide with anti-inflammatory effect in a biodegradable natural polymer - sodium alginate and to study its properties. To exclude intoxication

ZnO and ensure a long-acting, offered to sign it in a water-soluble and biodegradable membrane. The process of obtaining the microcapsules was performed by reprecipitation of the polymer on the surface of the substance to be encapsulated by solvent exchange. The method of complex metric titration investigated the kinetics of release of zinc oxide from the polymer shell of sodium alginate. It found that at pH, close to the medium in the intestine (6.86 and 9.18) was observed after 105 minutes of the maximum concentration of zinc oxide in a solution – 47 % and 48 % respectively. The optimal rate of addition of precipitant - ethanol – 0.5 cm³ / min was determined. The obtained IR-spectrum using an FTIR spectrometer has absorption maxima at 2919 cm⁻¹ (evidence of carbonyl groups in it), 1084 cm⁻¹ (hydroxyl groups) and 414 cm⁻¹ (stretching vibrations of Zn-O). On the pictures obtained in a scanning electron microscope JSM-6380LV JEOL microanalysis system INCA 250 it shows that some particles stick together to form a conglomerate. The biodegradable shell - sodium alginate - was studied on a synchronous thermal analysis device STA 449 F3, Jupiter, NETZSCH, to determine the effect of temperature on the behavior of the sodium alginate during the formation of coating on the surface of zinc oxide. A complex endothermic effect (153.4 J / g) is observed on the DSC curves in the temperature range 25-100 ° C, accompanied by a decrease in the mass of the sodium alginate sample (11.54 %).

The obtained microcapsules are recommended for the prevention of gastrointestinal diseases in all groups of pigs.

Keywords: microencapsulation, zinc oxide, sodium alginate.

REFERENCES

1. Stepanova E.F., Kim M.E., Murzagulova K.B., Evseyeva S.B., Problems of modern science and education, 2014, No. 5, pp. 767-774.
2. Petrova E. A., Kedik S. A., Alekseev K. V., Blynskaya E. V., Panov A. V., Suslov V. V., Tikhonova N. V., Chemical and pharmaceutical journal, 2014, Vol. 48, No.1, pp. 50-53.
3. Ganina V. I., Ananeva N. In., Kalinina L. V. "Prospects of food production of new generation", Proceedings of the 2nd international scientific and practical Conference, September 22-23, 2005, Omsk, 2005, pp. 100-102.
4. OST 91500.05.001-00. Quality standards of medicines. Fundamentals. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200123383> (accessed 2 June 2019).
5. Bykovskaya E. E., Krolevets, A. A. Patent RF, No. 2012109496/15, 2012.
6. Coyne Bob. Patent RF, No. 2359662, 2009.
7. Zakirova A.Sh., Kanarskaya Z.A., Mihailova O.S., Vasilenko S.V. // Vestnik kazanskogo tehnologicheskogo universiteta. 2014. Vol. 17. No 10. pp. 155-162.
8. Zakirova A.Sh., Kanarskaya Z.A., Mihajlova O.S., Vasilenko S.V. // Vestnik kazanskogo tehnologicheskogo universiteta. 2014. Vol. 17. No 9. pp. 114-121.
9. Rudakov O.B., Selemenev V.F. Fiziko-himicheskie sistemy sorbat-sorbent-jeljuent v zhidkostnoj hromatografii. Voronezh, VorGU, 2003, 240 p.
10. Hotimchenko R.Yu. // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2015. No 2. pp. 5-11.
11. Grechneva E. V., Kudryavtseva T. N. Features of microspheres of some drugs in sodium alginate. Electronic scientific journal of the Kursk Kursk state University. Available at: <http://scientific-notes.ru> (accessed 2 June 2019).
12. Krolevets, A. A., Bogachev I. A. Patent RF, No. 2544166, 2015.
13. Niftaliev S. I., Kuznetsova I. V., Saranov I. A., Zhundrikova T. V., Lygina L. V., Tuneekov V. Yu., Chislova I.V., Zvereva I. A. // Glass Physics and Chemistry, 2019, Vol. 45, No.3, pp. 250–258.
14. Niftaliev S.I., Kuznetsova I.V., Lygina L.V., Saranov I.A. Termicheskiy analiz (teorija i praktika) uchebnoe posobie. VGUIT, kafedra neorganicheskoy himii i himicheskoy tehnologii. Voronezh, 2018, 56 p.
15. Plotnikova S. E., Saranov I. A. // LVI reporting conference of teachers and researchers of VSUET for 2017, March 27-29, 2018, Voronezh, 2018, Part 1, p. 157.
16. Gorbunova E. M., Eremenko N. A. Niftaliev S. I. "Physical and chemical processes in condensed matter and at interfacial boundaries", Proceedings of the VIII all-Russian conference with international participation dedicated to the 100th anniversary of the Voronezh State University, October 8-11, 2018, Voronezh, 2018, pp. 513-514.
17. Gorbunova E. M., Niftaliev S. I. // LVI reporting conference of teachers and researchers of VSUET for 2017, March 27-29, 2018, Voronezh, 2018, Part 1, p. 156.
18. Ivanovskaya M. I., Tolstik A. I., Kotikov, D. A., Pankov V. V., Journal of Physical Chemistry, 2009, Vol. 48, No.12, pp. 2283–2288.
19. Vorobeva N.A. Diss. kand. him. nauk. Moskva, 2015, 180 p.
20. Belousova O.S., Dishlyk L.S., Avstrieviskih A.H., Shhetinin M.P. // Food Processing: Techniques and Technology, 2014, No. 4, pp. 13-19.
21. Al-Rifai S.A., Kulnitskiy B.A., Ryabtsev S.V., Domashevskaya E.P. // Condensed matter and interphases, Vol. 15, No 3, pp. 317-321.