

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОБОЛОЧЕК КАПСУЛ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ АНАЛОГОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЖЕЛАТИНА

¹Просеков А.Ю., ¹Ульрих Е.В., ¹Бабич О.О., ¹Сухих С.А.

¹ФГБОУ ВПО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности» (650056, г. Кемерово, бульвар Строителей, 47), e-mail: elen.ulrich@mail.ru

Изучены реологические свойства оболочек капсул из растительных аналогов фармацевтического желатина. Установлено, что гелеобразование лучше всего идет при значении pH, соответствующем изоэлектрической точке, так как при этом по всей длине молекулярной цепи расположено одинаковое число противоположно заряженных ионизированных групп, что способствует установлению связей между отдельными макромолекулами. С изменением pH (в обе стороны от изоэлектрической точки) макромолекулы приобретают одноименный заряд, что препятствует образованию между ними связей. Доказано, что водные растворы растительных аналогов ведут себя подобно растворам низкомолекулярных соединений. Нагревание приводит к необратимому разрушению оболочек капсул из растительных аналогов фармацевтического желатина. Установлено, что водные растворы оболочек капсул из растительных аналогов фармацевтического желатина способны образовывать гель при комнатной температуре в достаточно низких концентрациях и могут быть рекомендованы к добавлению в технологическую смесь для получения капсул медицинского назначения в качестве гелеобразующих агентов. Доказано, что параметры технологических процессов, используемых при производстве капсул фармакологического назначения, также могут влиять на реологические свойства смесей. Так, при включении в состав смесей значительного количества крахмалов необходимо будет особое внимание уделить подбору времен проведения основных технологических операций.

Ключевые слова: капсулы, фармацевтический желатин, растительные аналоги, реология, вязкость.

RHEOLOGICAL PROPERTIES SHELLS CAPSULES OF PLANT ANALOGS OF PHARMACEUTICAL GELATIN

¹Prosekov A.Y., ¹Ulrikh E.V., ¹Babich O.O., ¹Sukhikh S.A.

¹FGBOU VPO "Kemerovo Technological Institute of Food Industry" (650056, Kemerovo, Boulevard Builders, 47), e-mail: elen.ulrich@mail.ru

The rheological properties of plant analogs of pharmaceutical gelatin. It has been established that gelation is best at a pH corresponding to the isoelectric point, since in this case the entire length of the molecular chain of the same number of oppositely arranged ionized charged groups, thereby establishing communication between the individual macromolecules. With the change in pH (on both sides of the isoelectric point) macromolecules become eponymous charged, which prevents the formation of connections between them. It is proved that aqueous plant analogs have similar solutions of low molecular weight compounds. Heating causes irreversible destruction of plant molecular analogues of pharmaceutical gelatin. Found that aqueous solutions of pharmaceutical gelatin plant analogues capable of forming a gel at room temperature sufficiently low concentrations can be recommended to add a process to obtain a mixture of medical capsules as gelling agents. It is proved that the parameters of the technological processes used in the manufacture of capsules pharmacological destination can also affect the rheological properties of the blends exhibited. So, when incorporated in the composition of mixtures of significant amounts of starch, it is necessary to pay special attention to the selection process time of the basic operations.

Keywords: capsules, pharmaceutical gelatin, vegetable analogs rheology, viscosity.

Реология – это раздел физической механики, посвященный изучению процесса течения. В настоящее время она включает в себя практически все аспекты процесса деформирования материалов под влиянием приложенных внешних напряжений. По существу, реология изучает особенности восприимчивости материалов (в том числе полимерных), находящихся в различных агрегатных состояниях, к приложению внешнего поля сил [1].

Вязкость растворов, содержащих макромолекулы, обычно выше вязкости растворов низкомолекулярных соединений и коллоидных растворов тех же концентраций [2]. Только очень разбавленные растворы высокомолекулярных соединений можно считать подчиняющимися законам Ньютона и Пуазейля. Долгое время высокую вязкость растворов высокомолекулярных соединений объясняли большой сольватацией макромолекул. Однако впоследствии, в связи с обнаружением сравнительно незначительной сольватации макромолекул, пришли к убеждению, что отклонения вязкости растворов высокомолекулярных соединений от законов, которым подчиняются растворы низкомолекулярных веществ, следует объяснить особенностями гидродинамики систем, содержащих вытянутые и гибкие макромолекулы, и наличием в них агрегатов и легко разрушаемых структур [3].

На форму макромолекулы в растворе существенно образом влияет природа растворителя. В одном растворителе молекулы полимеров могут быть более вытянуты, в другом – более свернуты в клубок. Как правило, чем лучше полимер растворяется в данной жидкости, чем более он сольватирован, тем меньше звенья молекулярной цепи взаимодействуют друг с другом, тем более вытянуты макромолекулы и тем выше вязкость раствора. В плохом растворителе макромолекулы мало сольватированы и поэтому образуют более компактные клубки. Таким образом, для одного и того же полимера, растворенного в различных растворителях, будет меняться гидродинамическое сопротивление макромолекул потоку жидкости, а следовательно, и характеристическая вязкость.

Помимо зависимости коэффициента вязкости от градиента скорости для растворов средней концентрации наблюдаются и другие аномалии, например, увеличение вязкости при стоянии раствора, уменьшение вязкости после нагревания и последующего охлаждения раствора, после перемешивания и т.д. Все эти аномалии являются следствием неравномерности раствора, к которым имеет дело экспериментатор, и происходят из-за склонности системы к структурированию [4].

Вещно-характерно изменение вязкости растворов полимеров с увеличением их концентрации. В отличие от растворов низкомолекулярных соединений, для которых характерно линейное возрастание вязкости от концентрации, для растворов полимеров с повышением концентрации вязкость этого раствора возрастает очень резко по кривой, обращенной выпуклостью к оси концентрации. Одной из причин резкого увеличения вязкости с повышением концентрации является образование в системе структур.

На вязкость, так же как и на осмотическое давление достаточно концентрированных растворов высокомолекулярных веществ, может влиять способ приготовления раствора. И здесь такое влияние объясняется медленным установлением равновесия в системе.

Гелеобразование. Растворы высокомолекулярных веществ в известных условиях теряют свою текучесть, т.е. переходят в гели. Гелеобразование может происходить спонтанно (самопроизвольно), в результате изменения температуры, при концентрировании раствора или при добавлении к нему не слишком больших количеств электролита. Как правило, под действием этих факторов структурная вязкость системы возрастает, что приводит к превращению жидкости в гель – систему, проявляющую ряд свойств твердого тела [5].

Причина гелеобразования состоит в возникновении связей между молекулами высокомолекулярного вещества, которые в растворе представляли собой кинетически независимые единицы отдельности. Между молекулами полимера в растворе могут образовываться кратковременные связи, приводящие к возникновению ассоциатов. Однако если средний период существования связей между макромолекулами становится достаточно большим (практически бесконечным), то ассоциаты не будут распадаться и возникшие образования проявят в некоторой степени свойства твердой фазы. Постоянные связи между молекулами в растворах высокомолекулярных веществ могут образовываться в результате взаимодействия полярных групп макромолекул или ионизированных ионогенных групп, несущих электрический заряд различного знака, и, наконец, между макромолекулами могут возникать химические связи. Таким образом, гелеобразование есть не что иное, как процесс появления и постепенного упрочнения в гелеобразующей системе пространственной сетки.

Повышение температуры, или только при этом в системе не происходит необратимых химических изменений, обычно препятствует гелеобразованию из-за возрастания интенсивности броуновского движения сегментов и уменьшения вследствие этого числа и длительности существования связей, возникающих между макромолекулами. Наоборот, понижение температуры, как правило, способствует гелеобразованию, так как при этом спектр контактов между макромолекулами расширяется и сдвигается в сторону большей прочности. Следует заметить, что переход раствора в гель, равно как и геля в раствор, с изменением температуры совершается непрерывно, т.е. в этом случае не существует температур, подобных температурам кристаллизации или плавления.

Чем выше концентрация, тем выше температура, при которой растворы высокомолекулярных веществ переходят в гели.

На способность к гелеобразованию водных растворов амфотерных высокомолекулярных электролитов весьма сильно влияет рН раствора. Гелеобразование лучше всего идет при значении рН, отвечающем изоэлектрической точке, так как при этом по всей длине молекулярной цепи расположено одинаковое число противоположно заряженных ионизированных групп, что способствует установлению связи между

отдельными макромолекулами. С изменением рН (в обе стороны от изоэлектрической точки) макромолекулы приобретают одноименный заряд, что препятствует образованию между ними связи. При добавлении больших количеств кислоты или щелочи степень ионизации ионогенных групп уменьшается, и тенденция к гелеобразованию снова увеличивается.

Также на способность к гелеобразованию влияет наличие низкомолекулярных нейтральных электролитов

Большинство гелей, встречающихся в растительном и животном мире обладают анизотропией, обусловленной условиями образования этих гелей. Причиной анизотропии искусственно полученных гелей обычно является неравномерная деформация и образование или неравномерная усадка при высушивании. Примером может служить гель, полученный высушиванием раствора желатина на стеклянной пластинке. Видно, усадка в таких условиях может происходить только по толщине геля, в результате чего макромолекулы желатина будут ориентированы преимущественно параллельно плоскости пластинки.

Основанием для проведения научно-исследовательских, технологических работ является Договор № 1 от 01.01.2013 на выполнение научных исследований, опытно-технологических работ с Дополнением № 1 от 13.02.2013 в рамках Комплексного проекта «Разработка технологии и организация производства фармацевтического желатина для капсул и аналогов» по постановлению Правительства РФ № 218, 3 очередь.

Объекты и методы исследования

Для проведения технологических операций по получению твердых капсул фармакологического назначения, как правило, готовят водный раствор из отобранных компонентов. Чтобы получить капсулы со стенками равномерной толщины, необходимо приготовить раствор с определенной (заданной) вязкостью. Вязкость растворов в общем случае зависит от многих условий, таких как состав раствора, концентрации компонентов, температура раствора, рН среды, наличие электролитов в растворе, а также от условий приготовления. Для того чтобы составить рецепт приготовления раствора с оптимальными характеристиками, необходимо изучить реологические свойства водных растворов индивидуальных компонентов.

Для анализа реологических свойств растворы образцов растительных аналогов фармацевтического желатина разной концентрации (0,5, 1, 1,5%) готовили в деионизованной воде. Растворы оставляли на ночь при 4 °С. На следующий день образцы перемешивали при комнатной температуре до полного растворения пектина.

Затем от растворов отбирали пробы по 20 мл, которые нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 5 мин. Затем охлаждали до 25 °С.

Для измерения зависимости от pH растительные аналоги растворяли в универсальной буферной смеси (0,04 М уксусной кислоты, 0,04 М фосфорной кислоты, 0,04 М борной кислоты) с соответствующими значениями pH (2-6, с шагом 1). Растворы пектинов для всех значений pH готовили с концентрацией 1,5%. Растворы оставляли на ночь при следующем день образцы перемешивали при комнатной температуре до полного растворения пектина. При необходимости доводили pH до нужного значения NaOH и HCl.

Затем от растворов отбирали пробы по 20 мл, которые нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 5 мин. Затем охлаждали до 25 °С.

В рамках данного исследования вязкость измеряли на вискозиметре ротационного типа Brookfield LVDV-II+Pro (шпиндели 00, 18, 34), в основе работы которого лежит метод коаксиальных цилиндров (метод Куэтта). Все измерения проводили в термостатируемых стаканах, прилегающих к вискозиметру. Для термостатирования использовали криотермостат LOIP FT-211-25 (Россия). Объем образцов составлял 10 мл. Градиент скорости сдвига в ходе измерения динамической вязкости определяли исходя из геометрии шпинделя и стакана, в котором проводили измерения.

Результаты и обсуждение

Результаты измерений представлены на рис. 1.

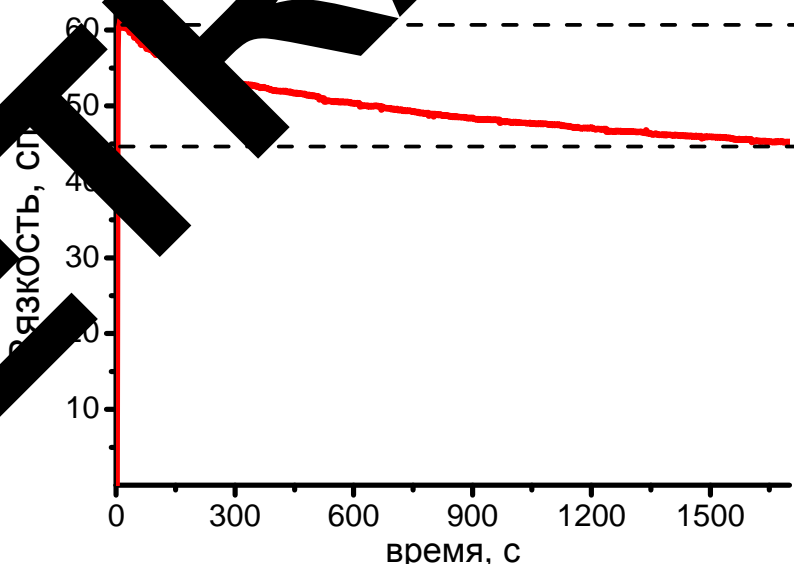


Рис. 1. Зависимость измеряемой вязкости 5%-ного водного раствора растительного аналога фармацевтического желатина от времени. Измерения проводили при 25 °С, градиент скорости сдвига составил $12,2 \text{ c}^{-1}$. Пунктирными линиями обозначены диапазоны изменения вязкости

Из рисунка 1 видно, что измеряемое значение вязкости снижается с 60 спз в начале измерения до 45 спз в конце измерения (измерение проводили около 30 мин). Это свидетельствует о структурных перестройках в данном растворе растительного аналога, характерные времена которых составляют десятки минут. Вероятно, происходит постепенное снижение числа межмолекулярных контактов, обусловленное ориентацией молекул по направлению течения жидкости в ходе измерения (т.е. по окружностям).

Из представленных результатов следует, что наблюдаемое значение вязкости для водных растворов полисахаридов, при прочих равных условиях, может зависеть от процедуры измерения. Это означает, что параметры технологических процессов, используемых при производстве капсул фармакологического назначения, могут влиять на проявляемые смесями реологические свойства. Так, при включении в состав смесей значительного количества крахмалов необходимо будет особое внимание уделить подбору времен проведения основных технологических операций.

Выводы

По результатам анализа реологических свойств водных растворов растительных аналогов фармацевтического желатина для получения капсул медицинского назначения можно сделать следующие выводы.

Водные растворы растительных аналогов ведут себя аналогично растворам низкомолекулярных соединений. Вязкость варьирует в диапазоне 10–100 спз (для 1,0-1,5%-ных водных растворов). Изменение температуры до 70 °С при pH 6 приводит к необратимому разрушению молекул растительного фармацевтического желатина.

По своим реологическим характеристикам, определяемым при 50-70 °С, водные растворы растительных аналогов фармацевтического желатина способны образовывать гель при комнатной температуре в достаточно низких концентрациях (начиная с 0,5%) и могут быть рекомендованы к давлению в технологическую смесь для получения капсул медицинского назначения в качестве гелеобразующих агентов.

Список литературы

1. Danilenko A.N. Equilibrium and cooperative unit of the process of melting of native starches with different packing of the macromolecule chains in the crystallites / A.N. Danilenko, Ye.V. Shtykova, V.P. Yuryev // Biophysics (in Russian). - 1994. - Vol. 39. - P. 427-432.
2. Grinberg V.Ya. Thermodynamics of Conformational Ordering of ι-Carrageenan in KCl Solutions Using High-Sensitivity Differential Scanning Calorimetry / V.Ya. Grinberg, N.V. Grinberg, A.I.

Usov, N.P. Shusharina, A.R. Khokhlov, K.G. de Kruif // *Biomacromolecules*. – 2001. - Vol. 2. – P. 864–873.

3. Luzio G.A. Determination of galacturonic acid content of pectin using a microtiter plate assay // *Proc. Fla. State Hort. Soc.* – 2004. – Vol. 117. – P. 416-421

4. Parker R. Aspects of the Physical Chemistry of Starch / R. Parker, S.G. Ring // *Journal of Cereal Science*. - 2001. - Vol. 34. - P. 1-17.

5. Wang T.A. Starch: as simple as A, B, C. / T.A. Wang, T. Ya. Bogracheva, C.L. Hawley // *Journal of Experimental Botany*. – 1998. - Vol. 49. - P. 481-502.

Рецензенты:

Яковченко М.А., д.х.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный сельскохозяйственный институт», г. Кемерово;

Пинчук Л.Г., д.х.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный сельскохозяйственный институт», г. Кемерово.

RETRACTED