

УДК 615.453.4/612.396.11/663.052

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНЫХ АНАЛОГОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЖЕЛАТИНА

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

ФГБОУ ВПО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности» Кемерово,  
e-mail: elen.ulrich@mail.ru

Изучены реологические свойства растительных аналогов фармацевтического желатина. Установлено, что гелеобразование лучше всего идет при значении pH, 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 pH (в обе стороны от изоэлектрической точки) макромолекулы приобретают одноименный заряд, что препятствует образованию между ними связи. Доказано, что водные растворы растительных аналогов ведут себя аналогично растворам низкомолекулярных соединений. Нагревание приводит к необратимому разрушению молекул растительных аналогов фармацевтического желатина. Установлено, что водные растворы 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 проявляемые смесями реологические свойства. 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 OF PLANT ANALOGS OF PHARMACEUTICAL GELATIN

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

FGBOU VPO «Kemerovo Technological Institute of Food Industry»,  
Kemerovo, e-mail: elen.ulrich@mail.ru

The rheological properties of plant analogues 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 charge that prevents the formation of connections between them. It is proved that aqueous plant analogs behave similarly 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 and can be recommended to add a process to obtain a mixture of medical capsules as gelling agents. 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 into 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].

Важным понятием, характеризующим свойства полимерных растворов, является вязкость (внутреннее трение) – одно из явлений переноса, свойство текучих тел (жидкостей и газов) оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой. В результате происходит рассеяние в виде тепла работы, затрачиваемой на это перемещение.

**Особенности реологии растворов, содержащих макромолекулы.** 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 ассоциатов и легко разрушаемых структур [3].

На форму макромолекулы в растворе существенным 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 участки 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.

Растворы макромолекул средней концентрации не подчиняются законам Ньютона и Пуазейля. Коэффициент вязкости для этих растворов не является постоянным, а зависит от градиента скорости сдвига или давления, если определение ведут с помощью капиллярного вискозиметра. При этом, так же как и для структурированных коллоидных систем, с возрастанием градиента скорости вязкость раствора падает, постепенно приближаясь к некоторому пределу.

При повышении температуры увеличивается интенсивность движения сегментов, что препятствует образованию структур, и вследствие этого отклонение от законов Ньютона и Пуазейля при повышенных температурах наблюдается в меньшей степени. Кроме того, при повышении температуры понижается истинный коэффициент внутреннего трения, что также обуславливает понижение вязкости раствора. Повышение температуры не всегда ведет к понижению вязкости раствора высокомолекулярного вещества. Такое понижение характерно для растворов, содержащих сильно разветвленные макромолекулы, у которых сегментарный тип движения мало выражен. Вязкость растворов, содержащих длинные неразветвленные молекулярные цепи, с повышением температуры может даже повышаться из-за увеличения интенсивности движения сегментов, препятствующего ориентации макромолекулы в потоке [4].

Помимо зависимости коэффициента вязкости от градиента скорости для растворов средней концентрации наблюдаются и другие аномалии, например, увеличение вязкости при стоянии раствора, уменьше-

ние вязкости после нагревания и последующего охлаждения раствора, после перемешивания и т.д. Все эти аномалии являются следствием неравновесности раствора, с которым имеет дело экспериментатор, и происходят из-за склонности системы к структурированию.

Весьма 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.

Наконец, на вязкость растворов высокомолекулярных веществ может влиять введение в раствор небольших количеств некоторых веществ. Повышение вязкости растворов высокомолекулярных веществ при введении в них различных добавок объясняется либо увеличением взаимодействия макромолекул друг с другом в результате освобождения под влиянием примесей активных мест на молекулярных цепях, либо образованием химических связей между молекулами полимера и примесей (действие окислов металлов, альдегидов). Понижение вязкости также можно объяснить двумя причинами: либо деструкцией макромолекул под влиянием примесей (действие аммиака, альдегидов, кислот и т.д.), либо уменьшением взаимодействия цепей друг с другом в результате взаимодействия примесей с активными группами макромолекулы.

**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 собою кинетические отдельности. Между молекулами полимера в растворе могут образовываться кратковременные связи, приводящие к возникновению ассоциатов. Однако если средний период существования связей между макромолекулами становится очень большим (практически бесконечным), то ассоциаты не будут распадаться и возникшие образования проявляют 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, если только при этом в системе не происходит необратимых химических изменений, обычно препятствует гелеобразованию из-за возрастания интенсивности микроброуновского 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.

**Свойства гелей.** Наиболее интересными особенностями обычных гелей являются их механические свойства, в частности, эластичность.

Растворы высокомолекулярных веществ, в которых межмолекулярные связи чрезвычайно непрочны, способны течь, т.е. реагируют даже на очень слабые сдвиговые усилия. Однако если время существования хотя бы части контактов между макромолекулами становится очень большим, образовавшийся гель уже способен противостоять течению вплоть до какого-то определенного значения напряжения сдвига и ведет себя при сдвиговых усилиях ниже этого критического значения как эластическое твердое тело. Значение критического напряжения сдвига зависит от числа и прочности молекулярных контактов.

На механические свойства гелей сильно влияет их концентрация. Гели, содержащие в единице объема малое число постоянных межмолекулярных связей, обычно весьма эластичны. Наоборот, гели с большим числом связей между макромолекулами сравнительно мало эластичны, так как чем больше связей между цепями полимера, тем меньше возможность изменения формы макромолекулы, тем более жестка образовавшаяся сетка [4].

Некоторые гели полимеров обладают явно выраженными тиксотропными свойствами. У таких гелей прочность связей между макромолекулами должна быть достаточно малая, чтобы они могли легко разрушаться под действием приложенного усилия сдвига. Кроме того, у подобных гелей должен быть достаточно узкий спектр молекулярных контактов. Гели, у которых этот спектр размыт, обычно не проявляют тиксотропии. В самом деле, когда связность структуры нарушается путем механического воздействия, при узком спектре молекулярных контактов большинство связей разрушается и затем восстанавливается при стоянии системы. Это и составляет сущность явления тиксотропии. Если же спектр контактов широкий, разрушается только небольшое «число связей, обладающих наименьшей прочностью». Система распадается на большие куски, которые не могут соединиться и образовать структуру с первоначальным значением критического напряжения сдвига [5].

Большинство гелей, встречающихся в растительном и животном мире, обладают

анизотропией, обусловленной условиями образования этих гелей. Причиной анизотропии искусственно полученных гелей обычно является неравномерная деформация их при образовании или неравномерная усадка при высушивании. Примером может служить гель, полученный высушиванием раствора желатина на стеклянной пластинке. Очевидно, усадка в таких условиях может происходить только по толщине пленки геля, в результате чего макромолекулы желатина будут ориентированы преимущественно параллельно плоскости пластинки.

### Материалы и методы исследований

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, pH 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; 1,4; 1,5%) готовили в деионизованной воде. Растворы оставляли на ночь при 4°C. На следующий день образцы перемешивали при комнатной температуре до полного растворения пектина.

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

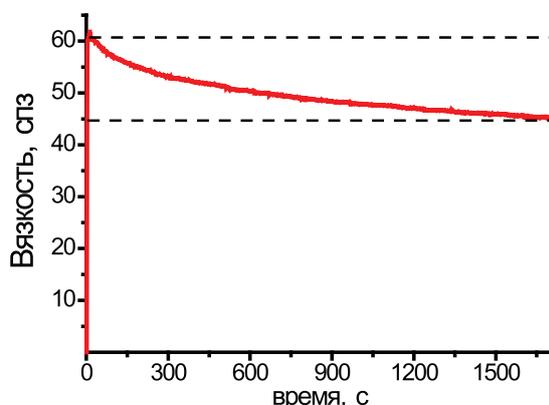
Для измерения зависимости от pH растительные аналоги растворяли в универсальной буферной смеси (0,04 М уксусной кислоты, 0,04 М фосфорной кислоты, 0,04 М борной кислоты) с соответствующими значениями pH (2–6, с шагом 1). Растворы пектинов для всех значений pH готовили с концентрацией 1,5%. Растворы оставляли на ночь при 4°C. На следующий день образцы перемешивали при комнатной температуре до полного растворения пектина. При необходимости доводили pH до нужного значения NaOH или HCl.

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

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 исследований и их обсуждение

Результаты измерений представлены на рисунке.



*Зависимость измеряемой вязкости 5%-го водного раствора растительного аналога фармацевтического желатина от времени. Измерения проводили при 25°C, градиент скорости сдвига составил 12,2 с<sup>-1</sup>.*

*Пунктирными линиями обозначены диапазоны изменения вязкости*

Из рисунка видно, что измеряемое значение вязкости снижается с 60 спз в начале измерения до 45 спз в конце измерения (измерения проводили около 30 мин). Это свидетельствует о структурных перестройках в данном растворе растительного аналога, характерные времена которых составляют 10-ки 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, также 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. Далее в качестве приводимых значений вязкости используются наибольшие из наблюдаемых значений, как правило, соответствующие наименьшему градиенту скорости сдвига в ходе измерений.

### 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 варьируется в диапазоне 10–100 спз (для 1,0–1,5%-х водных растворов). Нагревание до 100°C при pH 6 приводит к необратимому разрушению молекул растительных аналогов фармацевтического желатина.

По своим реологическим характеристикам, определяемым при 50–70°C, 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 добавлению в технологическую смесь для получения капсул медицинского назначения в качестве гелеобразующих агентов.

#### Список литературы/References

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  $\iota$ -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 / G.A. Luzio // *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. Hedley // *Journal of Experimental Botany*. – 1998. – Vol. 49 – P. 481–502.

#### Рецензенты:

Курбанова М.Г., д.т.н., зав. кафедрой технологии хранения и переработки сельскохозяйственной продукции, ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный сельскохозяйственный институт», г. Кемерово;

Попов А.М., д.т.н., профессор, зав. кафедрой прикладной механики, ФГБОУ ВПО КемТИПП, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 05.12.2013.