

Д. В. Демченко¹, О. Н. Пожарицкая¹, А. Н. Шиков¹, Е. В. Флисюк², А. В. Русак²,
В. Г. Макаров¹

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АГАРОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОБОЛОЧКИ МЯГКИХ КАПСУЛ

¹ Санкт-Петербургский институт фармации ЗАО, Санкт-Петербург, Россия;

² ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Изучены реологические свойства гидрогелей на основе агарового полимера. Агаровые гели готовили смешиванием водного раствора агар-агара с глицерином, сорбитом, лимонной кислотой, цитратом натрия и хлоридом натрия в различных концентрациях. Основное влияние на вязкость агаровых гелей оказали цитрат натрия, лимонная кислота, а также сочетание цитрата натрия и лимонной кислоты. Добавление в состав агаровых гелей лимонной кислоты снижало, а соли цитрата натрия увеличивало вязкость. Построены петли гистерезиса для различных составов.

Ключевые слова: гидрогель; вязкость; агар-агар.

Среди лекарственных форм для перорального применения мягкие капсулы являются одними из наиболее интенсивно развивающихся направлений фармации. В качестве гелеобразователя для получения оболочки капсул широкое применение получил желатин [1].

Основными факторами, ограничивающим применение желатиновых капсул, являются подверженность желатина микробной контаминации, низкие механические свойства и разрушение оболочки при температуре более 40 °С или влажности более 75 % [2, 3]. Кроме того в последнее время обострилась проблема передачи с животными протеинами, в том числе с желатином, прионов — малых инфекционных частиц, устойчивых к инактивирующим воздействиям, которые способны модифицировать нуклеиновые кислоты и вызывать болезнь Крейтцфельдта-Якоба, а также трансмиссивные губкообразные энцефалопатии [4]. Желатиновые капсулы не используются потребителями, придерживающимися вегетарианской, кошерной, халяльной диет [5].

В настоящее время поиск новых полимерных материалов для выпуска капсулированных препаратов привлекает все большее внимание ученых.

В качестве перспективной субстанции для оболочки мягких капсул может рассматриваться агар-агар. Агар-агар является природным высокомолекулярным соединением полисахаридной природы, получаемый путем экстрагирования из красных (филофора) и бурых водорослей (*Gracilaria*, *Gelidium*, *Seramium* и др.). Агар состоит из смеси агарозы и агаропектина и широко применяется в пищевой промышленности [6].

Строение полисахаридных гелей заметно отличается от строения белковых. Молекулы полисахаридов имеют значительное количество свободных гидроксильных групп, между которыми образуются многочисленные водородные связи, расположенные перпендикулярно основной оси полисахаридных цепей. Это способно обеспечивать высокую устойчивость струк-

туры геля при формировании оболочки капсул. В ходе образования геля водородные связи сахаров объединяют полисахаридные цепочки в волокна, которые, в свою очередь, формируют прочную ячеистую структуру геля [1, 6].

Использование как желатина, так и агар-агара при изготовлении капсул основано на способности водных растворов образовывать гель и способности при определенных условиях реверсивно переходить из геля в золь форму [1, 6]. Однако реологические свойства гелей на основе агар-агара не описаны в литературе.

Целью работы явилось изучение реологических свойств агаровых гелей для приготовления раствора для капсулирования мягких капсул.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлись образцы агаровых гелей с различными вспомогательными веществами: глицерином, сорбитом, лимонной кислотой, цитратом натрия, хлоридом натрия в различных концентрациях. Гели готовили с использованием агар-агара 900 (Proagar, Чили) при температуре 95 °С. На основании данных предварительных экспериментов выбрали содержание агар-агара в растворе 5 масс. %.

В результате предварительного изучения влияния вспомогательных веществ на качественные характеристики агарового геля выбраны 2 пластификатора — глицерин и сорбит; и добавки, влияющие на прочность, — цитрат натрия, хлорид натрия и лимонная кислота. Методом дисперсионного анализа [7] с применением пакета прикладных программ Statgraphics 5.0 оценили степень влияния 5 факторов на качество геля. Содержание пластификаторов (в масс. %) глицерина и сорбита варьировали на 4 уровнях: 0, 2,5, 5 и 7,5. Содержание компонентов, увеличивающих прочность геля, исследовали на 4 уровнях: цитрата натрия — 0, 1, 2,5 и 5 %; хлорида натрия — 0, 0,5, 1 и 2 %. Содержание лимонной кислоты, вещества уменьшающего прочность геля, исследовали также на 4 уровнях: 0,

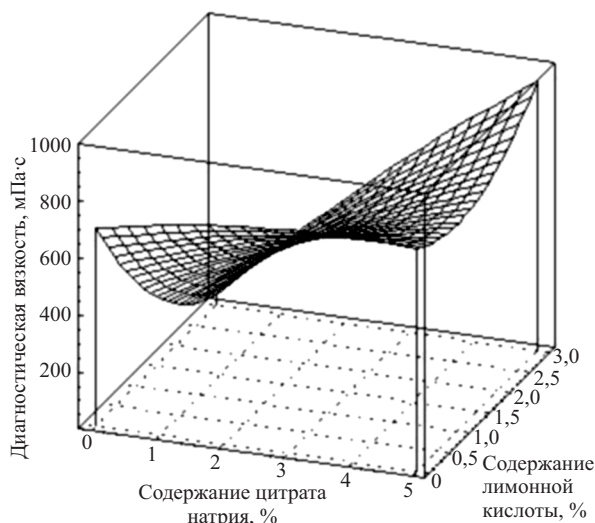


Рис. 1. Поверхность отклика, описывающая вязкость агарового геля (Y , мПа · с) в зависимости от содержания цитрата натрия (X_1 , %) и лимонной кислоты (X_2 , %)

1, 2 и 3 %. В качестве функции отклика использовали динамическую вязкость геля (Y , %). Вязкость геля является важным параметром, влияющим на качество готовых капсул и на работу капсуляторной машины.

Динамическую вязкость определяли на ротационном вискозиметре Rheotest 2 (VEB MLW Prüfgerate-Werk Medingen, Germany). Использовали цилиндрическое измерительное устройство (цилиндр/стакан Н/Н) для образцов с высокой вязкостью. Реологические исследования термостатированных гелей проводились при температуре 70 – 80 °С.

Касательное напряжение в Па⁻¹ рассчитывали по формуле:

$$\tau_r = z\alpha, \quad (1)$$

где z — константа для системы цилиндр/стакан Н/Н = 29,4 [Па⁻¹ деление шкалы– 1]; α — значение, отсчитанное по шкале измерительного прибора [деления шкалы].

По измеренным значениям касательного напряжения и скорости сдвига вычисляли динамическую вязкость η в мПа · с:

$$\eta = \frac{\tau_r}{D_r} \cdot 100, \quad (2)$$

где τ_r — касательное напряжение, Па⁻¹; D_r — скорость сдвига, с⁻¹, или “скорость деформации” в кольцевом зазоре, зависит от геометрических размеров цилиндрической системы и пропорциональна скорости вращения цилиндра.

Результаты и их обсуждение

В результате обработки экспериментальных данных установлено, что среди контролируемых факторов большую и значимую степень влияния на вязкость геля имеют добавки, влияющие на его прочность: со-

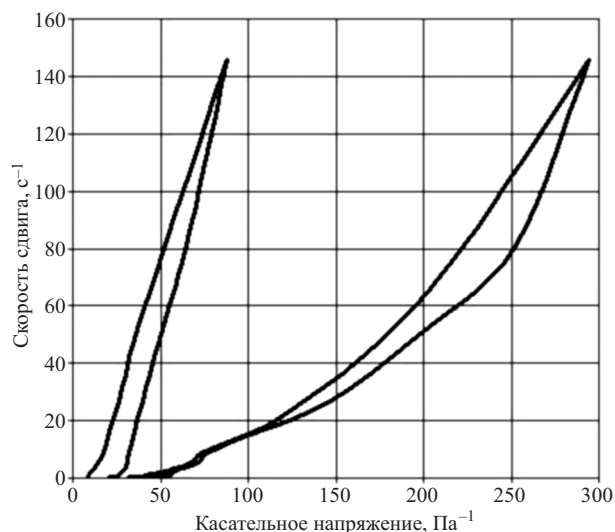


Рис. 2. Реограммы тиксотропных систем оптимального состава (1) и разрушившегося геля (2)

держанием цитрата натрия (42,4 %, $p < 0,03$) и лимонной кислоты (18,2 %, $p < 0,02$). При этом взаимодействие этих же факторов также оказывало существенное влияние на вязкость геля (28,2 %, $p < 0,004$). Внесение в состав геля пластифицирующих добавок — глицерина и сорбита в выбранном интервале концентраций — не оказывало существенного влияния на вязкость геля ($p > 0,5$).

Приведенные данные подтверждают, что модифицирующие добавки оказывают существенное влияние на вязкость агарового геля.

Учитывая большое и значимое влияние на вязкость геля 2 параметров — содержания цитрата натрия (X_1 , масс. %) и лимонной кислоты (X_2 , масс. %), на основании обработки экспериментальных данных получено следующее уравнение регрессии для входных факторов:

$$Y = 692 + 48X_1 - 382X_2 - 6X_1^2 + 55X_2^2 + 54X_1X_2. \quad (3)$$

Полученная модель (3) имеет высокую информационную способность, коэффициент детерминации параметра Y (вязкость агаровых гелей) — $R^2 = 0,89$. Уровень значимости модели $p < 0,05$ при оценке по критерию Фишера (F 8,23). Согласно уравнению (3) построена поверхность отклика, где вязкость агарового геля представлена как функция от содержания лимонной кислоты и цитрата натрия (Рис. 1).

Из данных, представленных на рис. 1 видно, что увеличение содержания лимонной кислоты снижает динамическую вязкость гелей, что связано с разрушением структуры агаровых гелей в кислой среде. Внесение в состав геля цитрата натрия стабилизирует структуру геля.

В условиях адекватности (по критерию Фишера) уравнения регрессии (3) реальному процессу проведено крутое восхождение для критерия оптимизации Y при условии, что вязкость агарового геля должна составлять 550 – 600 мПа · с. Процедуру крутого восхо-

ждения проводили по градиенту факторов X1, X2, при этом содержание принимали постоянным агар-агара — 5 %, содержание глицерина зафиксировали на среднем уровне 3,6 %.

Исходя из данных, полученных при крутом восхождении, оптимальная вязкость агарового геля достигается при следующем соотношении компонентов геля (в масс. %): глицерина — 3,6, цитрата натрия — 2,3 и лимонной кислоты — 0,3.

Полученные агаровые гели отличаются по вязкости, поэтому, чтобы сравнить и охарактеризовать реологические свойства исследуемых составов гелей, были построены кривые текучести (рис. 2). Для этого определяли зависимость касательного напряжения от возрастающих и соответственно убывающих градиентов напряжения на срез.

Вязкость исследуемых агаровых гелей зависит от скорости сдвига: при возрастании скорости сдвига вязкость геля резко падает. Такая зависимость свидетельствует о наличии структуры в изучаемых системах. По рассчитанным значениям строили графики взаимозависимости скорости сдвига и касательного напряжения. Полученные кривые (рис. 2) свидетельствуют о том, что касательное напряжение сначала резко, затем плавно возрастает с увеличением скорости деформации до величин, соответствующих полному разрушению структуры системы.

В период убывающего напряжения вязкость гелей вновь постепенно возрастает, однако восстановление прежней структуры запаздывает. Этот процесс, который отражается на графике в виде петли гистерезиса, образованной восходящей и нисходящей кривыми, характеризует тиксотропные свойства агаровых гелей, обеспечивающие их способность к формированию шарообразной формы мягкой капсулы. Гели с большим содержанием лимонной кислоты после разрушения не восстанавливались. Петля гистерезиса геля оптимального состава по площади намного больше, чем петля состава разрушившегося геля, из чего можно сделать вывод, что гель оптимального состава обеспечивает лучшие тиксотропные свойства.

Согласно полученным результатам, добавление в состав гелей лимонной кислоты снижает вязкость, цитрат натрия наоборот увеличивает вязкость агаровых гелей. Лимонная кислота и цитрат натрия оказывают взаимное влияние на динамическую вязкость

агарового геля. При низких концентрациях цитрата натрия увеличение концентрации лимонной кислоты приводит к уменьшению вязкости, а при высоких концентрациях к увеличению.

Таким образом, в результате проведенных исследований впервые изучено совместное влияние различных наполнителей на вязко-эластичные свойства агарового геля, установлен его оптимальный состав для создания оболочки мягких капсул.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. O. Philips and P. A. Williams (eds.), *Handbook of Hydrocolloids*, CRC, New York (2000).
2. Bor-Sen Chiou, R. J. Avena-Bustillos, P. J. Bechtel, et al., *Eur. Polym. J.*, **44**(11), 3748 – 3753 (2008).
3. *European pharmacopoeia*, sixth edition, valid from 1 January 2008, Council of Europe, Strasbourg (2007).
4. Ch. J. Johnson, D. McKenzie, J. A. Pedersen, and J. M. Aiken, *J. Toxicol. Environ. Health A*, **74**(2 – 4), 161 – 166 (2011).
5. A. N. Shikov, O. N. Pozharitskaya, V. G. Makarov, and M. N. Makarova, *Am.-Eurasian J. Sustain. Agric.*, **3**(2), 130 – 134 (2009).
6. P. Laurienzo, *Mar. Drugs*, **8**, 2435 – 2465 (2010).
7. С. Л. Ахназарова, В. В. Кафаров, *Методы оптимизации эксперимента в химической технологии: Учеб. пособие для хим.-технол. спец. вузов*, Высш. шк., Москва (1985).

Поступила 17.08.12

Summary

RHEOLOGICAL STUDY OF AGAR HYDROGELS FOR SHELL OF SOFT CAPSULES

Demchenko D. V. 1, Pozharitskaya O. N. 1, Shikov A. N. 1, Flisyuk E. V. 2, Rusak A. V. 2, Makarov V. G. 1

1 St.-Petersburg Institute of Pharmacy, St.-Petersburg, Russia

2 St.-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, St.-Petersburg, Russia

Rheological properties of agar hydrogels were investigated. Agar films were prepared with different concentrations of glycerin, sorbitol, citric acid, sodium citrate, and sodium chloride. The addition of citric acid and sodium citrate had significant effect on rheological properties of agar hydrogels. Citric acid decreased, while sodium citrate increased the viscosity of agar gels. Hysteresis curves for compositions were plotted and analyzed.

Key words: