

Желатин: источники, получение и применение в пищевой промышленности и биомедицине

Э.О. Шатабаева¹, Г.А. Мун¹,
Е.М. Шайхутдинов^{1,2}, В.В. Хуторянский^{3,4}

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

²Satbayev University, Алматы, Казахстан

³Школа фармации, Университет Рединга, Рединг, Великобритания

⁴Институт фармации, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

*E-mail: elvira.shatabayeva@gmail.com

Гидрогели и модифицированные композиты на основе желатина, полученного в результате гидролиза коллагена, распространенного в природе белкового вещества, содержащего все незаменимые аминокислоты (кроме триптофана), широко используются в пищевой индустрии, биомедицине, фармацевтической промышленности и в изготовлении упаковочных материалов для пищевых продуктов благодаря его биосовместимости, биоразлагаемости, неиммуногенности и способности стимулировать клеточную адгезию и пролиферацию. Желатин может поглощать в 5-10 раз больше своей массы воды и является основным ингредиентом твердых и мягких капсул в фармацевтической промышленности, поскольку плавится при температуре выше 30°C и легко выделяет биологически активные соединения, питательные вещества и лекарственные средства в пищеварительном тракте человека. Кроме того, желатин содержит аргинин-глицин-аспарагин RGD-последовательности в полимерной структуре и может способствовать различным функциям, включая антиоксидантную, антигипертензивную, антимикробную, регенерацию тканей, заживлению ран, усилению формирования костей и противораковой терапии. В этой статье представлен краткий обзор источников желатина, процессов получения желатина и его физико-химические свойства, а также достижений в изготовлении композитных материалов и гидрогелей на его основе для тканевой инженерии, доставки лекарств, перевязочных материалов, активных упаковочных материалов, с применением различных методов сшивки.

Ключевые слова: коллаген; желатин; биополимер; источники желатина; экстракция; желатины типа А и В; аминокислотный состав; гидрогели; функциональные свойства; мукоадгезия; тканевая инженерия; активные упаковки; перевязочные материалы; доставка лекарственных средств.

Желатин: шикізат көздері, алынуы және тағам өнеркәсібі мен биомедицинада қолданылуы

Э.О. Шатабаева¹, Г.А. Мун¹,
Е.М. Шайхутдинов^{1,2}, В.В. Хуторянский^{3,4}

¹Ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

²Satbayev University, Алматы, Қазақстан

³Фармация мектебі, Рединг университеті, Рединг, Ұлыбритания

⁴Фармация институты, Казан мемлекеттік медициналық университеті, Казан, Ресей

*E-mail: elvira.shatabayeva@gmail.com

Құрамында барлық алмастырылмайтын амин қышқылдары бар (триптофан басқа) табиғатта кең таралған ақуызды зат – коллагеннің гидролизі нәтижесінде алынатын желатин негізіндегі түрлендірілген композиттер мен гидрогельдер биоүйлесімділігіне, биоыдырағыштығына, иммуногенсіздігіне, сондай-ақ жасушалық адгезия мен пролиферацияны ынталандыру қабілетіне байланысты азық-түлік индустриясында, биомедицинада, фармацевтикалық өнеркәсіпке және тамақ өнімдерін орауға арналған материалдар жасауда кеңінен қолданылады. Желатин суды өзінің салмағынан 5-10 есе артық сіңіре алады және фармацевтикалық өнеркәсіпте қатты және жұмсақ капсулалардың негізгі ингредиенті болып табылады, себебі 30°C-дан жоғары температурада ериді және адамның ас қорыту жолында биологиялық белсенді қосылыстарды, қоректік заттар мен дәрілік заттарды оңай бөледі. Сонымен қатар, полимерлік құрылымы аргинин-глицин-аспарагин RGD-ретілігін құрайды және антиоксиданттық, антигипертензивтік, антимикробтық, ұлпаларды қалпына келтіру, жараның жазу, сүйек тіндерінің қалыптасуын күшейту мен обыр терапиясын қоса әр түрлі функцияларға ықпал етеді. Бұл мақалада желатинді алу процесстеріне және оның физико-химиялық қасиеттеріне, сондай-ақ әр түрлі тігу әдістерін қолдана отырып, ұлпа инженериясында, дәрі-дәрмекті жеткізу жүйелерінде, таңғыш материалдар жасауда және белсенді орауыш материалдар жасауда қолданылатын желатин негізіндегі композитті материалдар мен гидрогельдерді дайындаудағы жетістіктерге қысқаша шолу келтірілген.

Түйін сөздер: коллаген; желатин; биополимер; желатин шикізат көздері; экстракция; А және В типті желатиндер; аминқышқылдық құрамы; гидрогельдер; функционалдық қасиеттер; мукоадгезия; ұлпа инженериясы; белсенді орауыш материалдар; таңғыш материалдар; дәрі-дәрмекті жеткізу жүйелері.

Gelatin: sources, preparation and application in food and biomedicine

E.O. Shatabayeva¹, G.A. Mun¹,
Y.M. Shaikhutdinov^{1,2}, V.V. Khutoryanskiy^{3,4}

¹Al-Farabi Kazakh National University, Алматы, Kazakhstan

²Satbayev University, Алматы, Kazakhstan

³Reading School of Pharmacy, University of Reading, Reading, United Kingdom

⁴Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

*E-mail: elvira.shatabayeva@gmail.com

Gelatin is a proteinaceous substance composed of all the essential amino acids (except tryptophan) and derived from collagen using a hydrolysis technique. Hydrogels and modified composites based on gelatin are widely used in the food industry, biomedicine, pharmaceutical industry and food packaging materials due to their biocompatibility, biodegradability, non-immunogenicity and ability to stimulate cell adhesion and proliferation. Gelatin can absorb 5-10 times its weight of water and is the main ingredient of hard and soft capsules in pharmaceutical industry. It melts above 30°C and easily releases biologically active compounds, nutrients and drugs in human gastrointestinal tract. In addition, gelatin contains arginine-glycine-asparagine RGD-sequences in the polymer structure and contributes to various functions such as anti-oxidant, anti-hypertensive, anti-microbial, tissue regeneration, wound healing, enhances bone formation and anti-cancer therapy. This article reports a brief overview of gelatin sources, gelatin preparation processes and its physico-chemical properties, as well as advances in the preparation of gelatin-based composite materials and hydrogels for tissue engineering, drug delivery, wound dressings, active packaging using various cross-linking techniques.

Keywords: collagen; gelatin; biopolymer; sources of gelatin; extraction; type A and B gelatin; amino acid composition; hydrogels; functional properties; mucoadhesion; tissue engineering; active packaging; wound dressings; drug delivery.



Желатин: источники, получение и применение в пищевой промышленности и биомедицине

Э.О. Шатабаева^{1*} , Г.А. Мун¹ , Е.М. Шайхутдинов^{1,2} , В.В. Хуторянский^{3,4} 

¹Казакский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

²Satbayev University, Алматы, Казахстан

³Школа фармации, Университет Рединга, Рединг, Великобритания

⁴Институт фармации, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

*E-mail: elvira.shatabayeva@gmail.com

1. Введение

Гидрогели, сшитые полимерные сети, способные абсорбировать большое количество воды [1-3], могут быть получены путем химического или физического сшивания природных и/или синтетических полимеров и широко используются в фармацевтической области благодаря их биосовместимости и биоразлагаемости [4]; например, синтетические гидрогели (поливиниловый спирт, поливинилпирролидон) были использованы в тканевой инженерии из-за доступности методов синтеза для воспроизводимого манипулирования молекулярными массами, блочных структур, разлагаемых связей и других параметров, которые определяют их механические и химические свойства [5]. Однако, природные полимеры, как правило, проявляют плохие механические свойства, но являются популярными для применения в биомедицине. Поскольку их, обычно, получают из живых организмов, они – нетоксичны, биосовместимы [6] и не вызывают воспалительной реакции организма [1]. Поэтому, современные исследования широко сосредоточены на природных полимерах. Особенно, желатин (то есть белок, полученный в результате гидролиза коллагена) является отличным кандидатом для получения гидрогелевых форм, используемых в биомедицинских целях [1-7].

2. Производство желатина

2.1 Источник желатина

Желатин представляет собой водорастворимое полипептидное вещество, полученное в результате

частичного гидролиза коллагена, распространенного в природе белкового вещества, образующего главную составную часть соединительной ткани позвоночных. Коллаген содержит все незаменимые аминокислоты, кроме триптофана [8-12]. Важной функцией коллагена является поддержание целостности соединительных тканей, таких как кости, хрящи, роговицы, сухожилия, связки, кровеносные сосуды и дентин. Наиболее распространенными коммерческими источниками желатина являются свиная кожа (46%), бычья шкура (29,4%), кости свиней и крупного рогатого скота (23,1%) и рыба (1,5%) [13,14].

2.1.1 Желатин млекопитающих

Желатин млекопитающих получают из коллагена, который является основным компонентом соединительной ткани и костей позвоночных животных. В результате исследования двух разных типов желатина млекопитающих, а именно свиного (тип А) и бычьего (тип Б), обнаружено, что оба источника содержали желатин с разной молекулярной массой в широком диапазоне от 10 до 400 кДа. Результаты также показали значительную корреляцию между средней молекулярной массой и прочностью геля желатина, имеющие высокие значения изоэлектрической точки и точки плавления [15].

2.1.2 Рыбий желатин

Рыбий желатин получают из кожи и костей рыб. Отходы от переработки рыбы после филетирования могут составлять до 75% от общего веса улова. Около 30% таких отходов состоит из кожи и костей с высоким содержанием коллагена, которые можно использовать для производства рыбьего желатина [16]. На выход и качество желатина

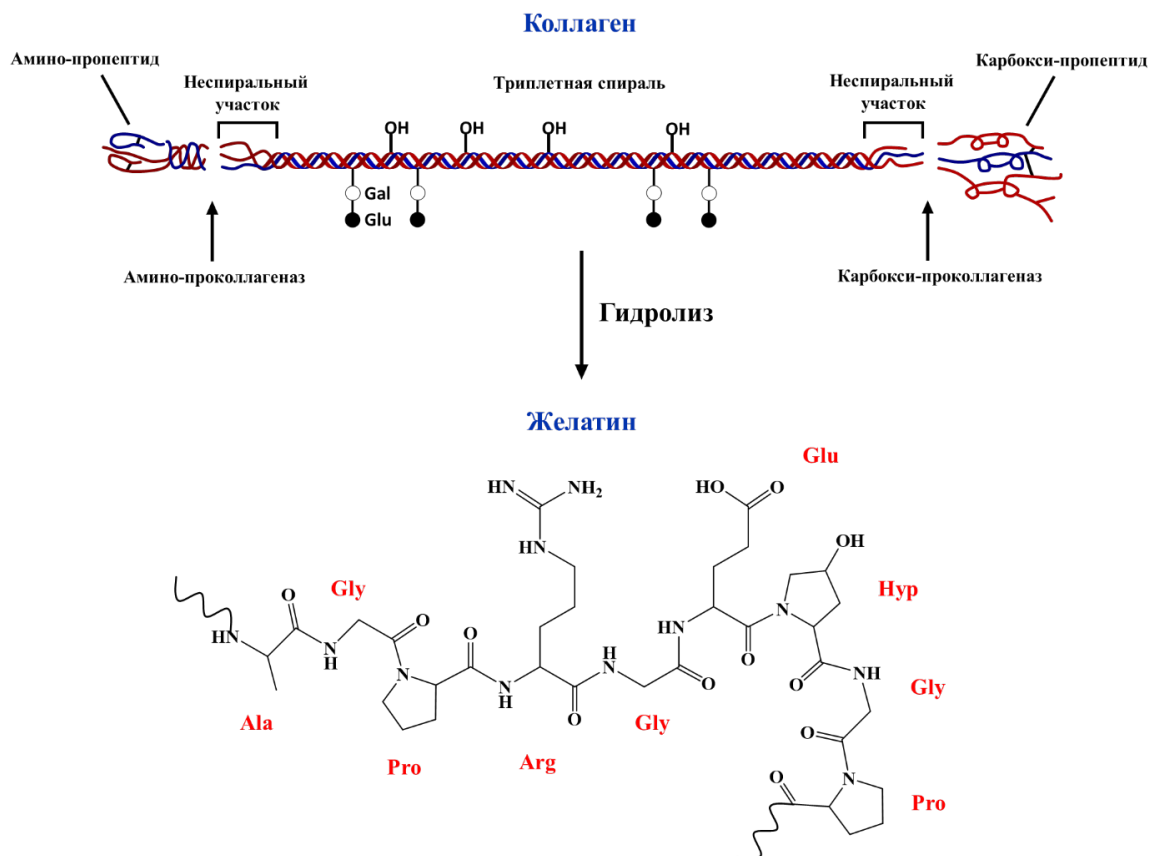


Рисунок 1 – Гидролиз коллагена в желатин

влияют не только виды или ткани, но и процесс экстракции, который может зависеть от pH, температуры и времени как при предварительной обработке, так и при экстракции [17].

2.2 Процессы получения желатина

Для выработки желатина применяют высококачественное костное и мягкое коллагеносодержащее сырье. Основой органической части кости является смесь белковых компонентов, в которой находится наибольшее количество коллагена (93% всех белков кости). Помимо основного белка-коллагена, в белковую часть кости входят эластин, ретикулин, альбумин, глобулин и мукополисахариды – муцины и мукоиды. Мягкое коллагеносодержащее сырье является наиболее ценным сырьем для производства желатина, так как содержит большое количество коллагена. Для производства высших сортов желатина наиболее ценным сырьем являются шкура и спилковая обрезь голяя крупного рогатого скота, а также шкуры свиней и спилковая обрезь голяя свиней. Мягкое сырье содержит значительное количество коллагена, который устойчив к воздействию различных веществ, не растворяется в холодной воде, растворах солей, слабых кислот и щелочей, в органических

растворителях, при нагревании с водой переходит в желатин [18].

Гидролитические процессы коллагена можно разделить на три группы: физические, химические и ферментативные, а весь процесс получения желатина из коллагена можно разделить на три этапа: предварительная обработка сырья, экстракция желатина и очистка и/или сушка продукта [19].

В зависимости от предварительной обработки коллагена, могут быть получены два основных типа желатина: тип А и тип Б. Желатин типа А с изоэлектрической точкой 9.0 получают из кислотного гидролиза коллагена, используя серную или соляную кислоту. Желатин типа Б с изоэлектрической точкой 5.0 получают щелочным гидролизом коллагена с применением щелочи (NaOH) [20-23]. В этих случаях амидные группы аспарагина и глутамин в молекулах коллагена гидролизуются в карбоксильные группы, что приводит к образованию остатков аспартата и глутамата в молекулах желатина [14]. Схематическая иллюстрация гидролиза коллагена в желатин показана на рисунке 1 [24].

Как правило, коллаген состоит из трех спиральных полипептидных цепей (двух α -цепей и β -цепи), длиной около 30 нм и диаметром 1,5 нм [25].

Процесс экстракции желатина проводят в варочных аппаратах фракционным методом. Для этого в варочные аппараты подают предварительно подготовленное сырье, которое заливают горячей фильтрованной водой температурой 55-60°C и проводят экстракцию. При этом в раствор переходит только часть коллагена. Поэтому частично экстрагированное сырье повторно экстрагируется, только при более высокой температуре. Процесс экстракции повторяется с постепенным повышением температуры от одной фракции к другой до тех пор, пока весь желатин не будет экстрагирован из исходного сырья. При фракционном методе представляется возможность получать различные марки желатина в одном варочном аппарате. Скорость процесса экстракции, его полнота, качество получаемого желатина зависят от многих факторов: природа исходного сырья, степень и тщательность подготовки его к экстракции желатина и, собственно, условия экстракции. Сам процесс экстрагирования, то есть превращение коллагенсодержащего сырья различных видов в растворимые желатины, находится в прямой зависимости от условий его проведения, а именно, продолжительности варки, температуры процесса, pH среды, жидкостного коэффициента. Коллаген разных тканей животных несколько различается химическим составом, строением и свойствами. Этим и объясняется неодинаковая скорость экстрагирования желатина из различных видов сырья. Из коллагена мягкого сырья, например, экстрагируется желатин медленнее, чем из коллагена кости. Значительная продолжительность варки отрицательно влияет на качество желатина, приводит к так называемому «закисанию». Такое положение возникает при экстракции недостаточно прозолённого сырья и ведения процесса при низких температурных режимах. Увеличение времени экстракции вызывается также увеличенным количеством воды по отношению к сырью, т.е. несоблюдением жидкостного коэффициента, что в дальнейшем повлияет на степень вязкости и крепость студня. Оптимальными для варки сырья являются значения pH=5,8-6,8, при которых обеспечивается получение желатина с наилучшими показателями качества. При высокой кислотности или щелочности ускоряется гидролитический распад желатина до пептидов. Желатин, полученный в результате экстракции, подвергается очистке от посторонних примесей и жира сначала на сепараторах, а затем фильтруют на фильтр-прессах [18].

Во время гидролитических процессов типичная структура коллагена с тройной спиралью частично разбивается на одноцепочечные полимерные молекулы (одиночные цепи). Средняя молекулярная масса желатина составляет от 15 до 400 кДа [20]. Теоретически, все виды желатина, независимо от источника, состоят из повторений триплетов глицин-X-Y пептида, где X и Y могут быть любой аминокислотой, но пролин для X- и гидроксипролин для Y-положений являются наиболее распространенными

составами. Аминокислотный состав и последовательность в отдельных цепях могут варьироваться в значительной степени в зависимости от происхождения желатина, что, в свою очередь, влияет на его конечные свойства [21-23,26].

Таким образом, желатин представляет собой смесь полипептидов, в которой около 20 аминокислот связаны пептидными связями. Выход, средняя длина и молекулярная масса полипептидных макромолекул желатина зависят от нескольких факторов, таких как источник сырья, методы предварительной обработки и параметры гидролитической обработки (например, pH, температура и время) [20-23].

Главным недостатком получения желатина является долгий трудоёмкий технологический процесс, связанный с выбором, подготовкой сырья (сортировка, удаление посторонних примесей, и т.д.) и производством самого желатинового продукта. Стандартная технология выделения желатина млекопитающих не подходит для обработки кожи и костей обитателей морей из-за того, что аминокислотный состав коллагена рыб и млекопитающих различаются. Кроме того, аналогичные расхождения характерны и для коллагена морской фауны из разных климатических поясов, что нужно тоже учитывать при производстве желатина. При этом, все сырье должно сопровождаться свидетельством ветеринарно-санитарного надзора [14,27].

3. Функциональные и физические свойства желатина

Желатин представляет собой гидролизированный и денатурированный коллаген. Он обладает большой желирующей способностью и высокой вязкостью. В холодной воде желатин не растворяется, но набухает, поглощая большое количество (10-12 объемов) влаги с образованием прочного, упругого студня, при нагревании переходящего в раствор. Водные растворы желатина при охлаждении до 10-15°C образуют плотный студень. Студень 10%-ной концентрации выдерживает нагрузки до 2 кг. Растворы высших сортов желатина уже при 4-5%-ной концентрации образуют плотный студень, выдерживающий до 500 г/см². Температура плавления студня 10%-ной концентрации 23-34°C (в зависимости от сорта). Желатин имеет малую клеящую способность, хотя его частицы обладают высокой способностью склеивания друг с другом. Это объясняется тем, что раствор желатина застудневает раньше, чем его крупные малоподвижные частицы успеют проникнуть в склеиваемый материал на достаточную глубину и прочно связаться (склеиться) с ним [18].

Функциональные свойства желатина связаны с их химическими характеристиками. Прочность геля, вязкость и температура плавления желатина зависят от его молекулярно-массового распределения и аминокислотного состава. Аминокислоты пролин и гидроксипролин играют важную роль в ренатурации желатиновых субъединиц во время гелеобразования. В результате желатин с высоким

содержанием аминокислот имеет более высокую прочность геля и температуру плавления [28]. В таблице 1 представлен сравнительный анализ аминокислотного состава желатина различного происхождения.

Вязкость и прочность геля являются основными физическими свойствами, используемыми для классификации любого желатина в стандартизованных условиях. Вязкость определяют при 60°C при концентрации 6,67% желатина, высушенного на воздухе [32].

Таблица 1 – Аминокислотный состав желатина различного происхождения (количество остатка/1000 общих аминокислотных остатков)

Аминокислоты	Кожа окуня больше- глазого [29]	Кожа свиньи [30]	Бычья шкура [31]
Asx (остатки аспарагина и аспарагиновой кислоты)	61*	46*	44*
Треонин (Thr) **	32	18	17
Серин (Ser)	38	36	29
Glx (остатки глутамина и глутаминовой кислоты)	103*	83*	74*
Глицин (Gly)	193	355	341
Аланин (Ala)	103	116	115
Валин (Val) **	21	24	21
Метионин (Met) **	17	5	5
Изолейцин (Ile) **	10	12	11
Лейцин (Leu) **	27	25	25
Тирозин (Tyr)	6	3	1
Фенилаланин (Phe) **	21	14	12
Гистидин (His) ***	12	5	5
Лизин (Lys) **	38	29	26
Аргинин (Arg) ***	92	53	48
Пролин (Pro)	134	90	123
Гидроксизин (Hyl)	0	-	7
Гидроксипролин (Hyp)	91	86	96
Всего	1000	1000	1000

* Соответствует содержанию аспарагина или глутамина

** Незаменимые аминокислоты

*** Незаменимые аминокислоты для детей

3.1 Механизм гелеобразования

Желатиновые гидрогели могут быть получены путем физического и химического сшивания. Физически сшитые гидрогели получают при определенных условиях, например при концентрации около 2% мас./об. и температуре ниже 30-35°C. Во время процесса гелеобразования, макромолекулы желатина агрегируют и подвергаются конформационным изменениям из статистического клубка в тройную спираль, а

межмолекулярные водородные связи являются предпочтительными между крупными фракциями желатиновых цепей [33]. Однако, эти ассоциации легко разрушаются при температурах выше 30-35°C, то есть разрушается физическая полимерная сетка. Физически сшитые желатиновые гидрогели имеют низкую стабильность, слабую механическую прочность и низкую эластичность, что значительно ограничивает их применение в биомедицине при физиологических температурах (37°C) [33]. Для улучшения стабильности и механических свойств гидрогели желатина могут быть ковалентно сшиты с помощью сшивающих агентов, таких как карбодимиды и глутаральдегид, которые связывают карбоксильные группы с аминогруппами, образуя стабильные амидные связи [34].

3.2 Растворимость

Желатин набухает при контакте с холодной водой, образуя крупные видимые набухшие частицы, при нагревании выше температуры плавления гидратированный желатин будет разрушаться и переходить в раствор, а при охлаждении образовывать гель. Желатин практически нерастворим в спирте и глицерине [35].

3.3 Прочность геля/число Блюма

Наиболее важным свойством желатина является прочность геля или число Блюма (в честь Оскара Блюма, предложившего эту характеристику), которое является функцией молекулярного веса желатина. Прочность геля связаны с компонентами α - и β -цепей в желатине. Число Блюма является важной физической характеристикой желатина, особенно для применения в пищевой промышленности. Прочность геля/число Блюма определяется как вес, необходимый для погружения цилиндра диаметром 13 мм внутрь предварительно приготовленного геля (выдержанного в течение 16-17 ч при 10°C) с концентрацией 6,67% мас./мас. на глубину 4 мм [28]. Прочность геля обычно колеблется в пределах 50-300. Разные числа Блюма используются для различных применений, например, желатин типа Б с числом Блюма 125-250 широко используется в производстве кондитерских изделий, а желатин типа А с низкой прочностью (70-90 Блюм) можно использовать для осветления напитков [28].

3.4 Вязкость

Вязкость раствора желатина является одним из его наиболее важных функциональных свойств. Как правило вязкость измеряется временем истечения раствора желатина через капиллярную трубку вискозиметра и рассчитывается из кинетической вязкости (η) по следующему уравнению в миллипуазах:

$$V = \eta / 10 \times \rho$$

где, ρ имеет значение 1,00 и является плотностью 6,67% раствора желатина [25].

3.5 Точка плавления

Точка плавления – это температура, при которой желатиновый гель достаточно размягчается и позволяет каплям четыреххлористого углерода проходить через него. Такие факторы, как температура выдержки и концентрация желатинового геля, как правило, влияют на его температуру плавления [16]. Температура плавления 10% желатинового геля может варьироваться от 27 до 32°C в зависимости, главным образом, от числа Блюма желатина и типа предварительной обработки сырья [36].

3.6 Точка застывания

Точка застывания раствора желатина зависит от его термических и механических свойств. Более высокие температуры застывания возникают при медленном охлаждении раствора по сравнению с быстрым охлаждением [32]. Температура застывания 10% желатинового геля может варьироваться от 24 до 29°C в зависимости, от числа Блюма желатина и типа предварительной обработки сырья [36].

4. Применение желатина

Желатин является важным гидроколлоидом и используется в качестве стабилизатора, загустителя, эмульгатора, пенообразующего и смачивающего агента для пищевого, фармацевтического, медицинского и технического применения из-за его поверхностно-активных свойств, а также для инкапсулирования пищевых добавок и активных веществ [37,38].

4.1 Применение в пищевой промышленности

Гидроколлоидная природа желатина, высокое содержание белка и аминокислот позволяет широко

использовать его в качестве добавки в пищевой индустрии. Их можно разделить на четыре основные группы: кондитерские изделия (в основном для обеспечения жевательности, консистенции и стабилизации пены) и желейные десерты (для обеспечения кремообразности, обезжиривания), молочные продукты (для обеспечения стабилизации и текстурирования), мясные продукты (для обеспечения связывания воды) и применение гидролизованного желатина [14,25]. Пищевой желатин получают из кожи животных и костей с помощью таких методов обработки, как обезжиривание, измельчение, замораживание и сушка [39].

В целом желатин используется в пищевых продуктах в качестве осветлителя напитков и соков и загустителя йогурта [40]. Разнообразные примеры применения желатина в пищевой индустрии приведены в таблице 2 [14, 25,40].

Желатин в водных пищевых системах легко образует водородные связи из-за многих доступных полярных групп. Когда желатин связывается с водой, он набухает и абсорбирует воду. Затем его можно диспергировать в горячей воде и смешивать с другими ингредиентами. По мере увеличения концентрации желатина скорость гелеобразования также увеличивается, тем самым повышая прочность геля [41].

4.2 Применение желатина для получения активных упаковочных материалов

В настоящее время применение возобновляемых и разлагаемых биополимеров в качестве покрытия и упаковочных материалов является актуальной, в связи с проблемами сокращения запасов природных ресурсов и загрязнения окружающей среды [42-45]. Активная упаковка – это интеллектуальная технология упаковки, которая

Таблица 2 – Функции желатина в пищевых продуктах

Функция	Пищевые продукты
Гельобразователь	желеобразные десерты, мясные закуски, кондитерские изделия, паштет, консоме
Взбивающий агент	зефир, нуга, муссы, суфле, взбитые сливки
Защитный коллоид	кондитерские изделия, глазури, мороженое, замороженные десерты
Связующий агент	мясные рулеты, мясные консервы, кондитерские изделия, сыры, молочные продукт
Осветляющий агент	пиво, вино, фруктовые соки, уксус
Пленкообразователь	покрытие для фруктов, мяса, гастрономических продуктов
Загуститель	сухие смеси для приготовления напитков, бульоны, подливы, соусы, супы, пудинги, желе, сиропы, молочные продукты
Вспомогательный агент	микрокапсулирование красителей, ароматизаторов, масел, витаминов
Эмульгатор	кремовые супы, соусы, приправы, мясные паштеты, взбитые сливки, кондитерские изделия, молочные продукты
Стабилизатор	сливочный сыр, шоколадное молоко, йогурт, глазурь, кремовые начинки, замороженные десерты
Адгезивный агент	нонпарели, кокосовые орехи и другие предметы к кондитерским изделиям, слоистые кондитерские изделия, глазурь с выпечкой, приправы с мясными продуктами

включает антимикробные агенты, антиоксиданты и питательные вещества, чтобы не только продлить срок хранения продуктов питания, но и улучшить их безопасность и сенсорные характеристики [46,47]. Антимикробная активность является одним из важнейших свойств активных упаковочных материалов, для уничтожения пищевых патогенных микроорганизмов и снижения риска различных заболеваний и пищевых отравлений [48,49]. Возобновляемый биополимер желатин актуален в современных исследованиях и разработке активной упаковки из-за низкой стоимости, биоразлагаемости и замечательных пленкообразующих свойств [50].

Kuang и другие [51] разработали прочные, гидрофобные и антибактериальные нанокомпозиты на основе желатина путем построения синергетических множественных координационных связей между наночастицами целлюлозы с привитым дофамином (DCNF) и монтмориллонитом (MMT). Наночастицы серебра (AgNP) ввели к желатиновым цепям и наногибридам MMT-DCNF с помощью *in situ* восстановления и образованных сильных катехол-металлических взаимодействий поли(дофамина). В результате растягивающее напряжение и ударная вязкость гибридных пленок были одновременно улучшены на 401% и 992%, соответственно. Гибридные пленки проявляли сильную антибактериальную активность против патогенных бактерий *Staphylococcus aureus* (грамположительных) и *Escherichia coli* (грамотрицательных) из-за введения AgNP в желатиновую матрицу. По сравнению с традиционной активной упаковкой полученная нанокомпозитная пленка на основе желатина является возобновляемой и биоразлагаемой, обладает превосходными механическими свойствами, защитой от УФ-излучения, водостойкостью, термостабильностью и антибактериальной активностью, которые являются важными характеристиками для коммерческого применения.

Sajed Amjadi и соавторами [52] был получен нанокомпозит на основе желатина, содержащий нановолокно хитозана (CHNF) и наночастицы ZnO (ZnONP) и охарактеризован современными методами анализа (ИК-спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) и дифференциальная-сканирующая калориметрия (ДСК)). Результаты показали соответствующие взаимодействия между желатиновой матрицей, CHNF и ZnONP благодаря их хорошей совместимости. Кроме того, нанокомпозит обладал высокими механическими и водонепроницаемыми свойствами благодаря своей высокой плотности и менее проницаемой структуре. Включение CHNF компенсировало отрицательное влияние наночастиц ZnONP на цветовые свойства желатиновой пленки. Кроме того, синергетический эффект между CHNF и ZnONP улучшал антибактериальную активность нанокомпозита. В заключение, полученный бионанокомпозит может применяться для упаковки пищевых продуктов для улучшения качества и срока годности.

4.3 Применение в фармацевтической промышленности

Желатин широко используется благодаря его биосовместимости, биоразлагаемости, неиммуногенности, клеточной интерактивности и коммерческой доступности в биомедицине [33,53-55]. Желатин может поглощать в 5-10 раз больше своей массы воды [24] и является основным ингредиентом твердых и мягких капсул в фармацевтической промышленности, поскольку желатин плавится при температуре выше 30°C и легко выделяет биологически активные соединения, питательные вещества и лекарственные средства в пищеварительном тракте человека [13]. Кроме того, желатин содержит аргинин-глицин-аспарагин RGD-последовательности в полимерной структуре и может способствовать различным функциям, включая антиоксидантную, антигипертензивную, антимикробную, регенерацию тканей, заживлению ран, усилению формирования костей и противораковой терапии [56].

Наибольшая доля желатина, используемая в фармацевтической промышленности, главным образом, применяется для изготовления твердых и мягких желатиновых капсул, а также для таблетирования, покрытия таблеток, грануляции, капсулирования, микроинкапсулирования и предотвращения окисления [57].

Желатиновые капсулы получили широкое распространение в середине 19-го столетия, когда был выдан патент на первую мягкую желатиновую капсулу. Очень скоро желатиновые капсулы завоевали популярность, поскольку представляли собой альтернативу традиционным таблеткам и оральным суспензиям [58].

Существуют две стандартные разновидности желатиновых капсул, отличающихся текстурой. Внешняя оболочка капсулы может быть мягкой или твердой. Мягкие желатиновые капсулы более гибкие и толстые, нежели твердые капсулы. Все капсулы такого рода делают из воды, желатина, пластификаторов (смягчителей), красителей и замутнителей (при необходимости), благодаря которым капсула сохраняет форму и текстуру. Обычно мягкие желатиновые капсулы представляют собой один цельный кусок, тогда как твердые желатиновые капсулы состоят из двух частей. Мягкие желатиновые капсулы содержат жидкие или масляные лекарства (лекарства, смешанные с маслами или растворенные в них). Твердые желатиновые капсулы содержат сухие или измельченные субстанции. Кроме того, субстанция, заключенная внутри мягкой желатиновой капсулы, может представлять собой суспензию больших частиц, плавающих в масле и не смешивающихся с ним, или раствор, в котором ингредиенты полностью смешаны [59,60].

Желатины с числом Блюма ~150 г применяются для изготовления мягких капсул (обычно для микроинкапсулирования витаминов А, D и Е), а для твердых капсул используют желатины с числом Блюма 200-260 г [60].

Капсулы предназначены для орального, реже для

ректального, вагинального и других способов введения. В зависимости от локализации оральные капсулы подразделяются на: сублингвальные, желудочно-растворимые и кишечнорастворимые. Отдельную группу составляют капсулы с регулируемой скоростью и полнотой (продолжительностью) высвобождения лекарственных веществ. Капсулы с модифицированным высвобождением имеют в составе содержимого или оболочки (или и в том и другом одновременно) специальные вспомогательные вещества, предназначенные для изменения скорости или места высвобождения действующих веществ. Кишечно-растворимые капсулы также относят к средствам с модифицированным высвобождением, которые должны быть устойчивыми в желудочном соке и высвобождать действующие вещества в кишечнике. Они могут быть изготовлены покрытием твердых или мягких капсул кислотоустойчивой оболочкой или методом наполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивыми оболочками. Также имеются мягкие эластичные капсулы для жевания [58-61].

К достоинствам желатиновых капсул можно отнести высокую биодоступность лекарств вводимых с их помощью и целый ряд преимуществ: эстетичный внешний вид, легкость проглатывания, проницаемость для пищеварительных соков; растворение капсулы и высвобождение содержимого происходит через 5-10 мин после перорального введения; оболочка из желатина непроницаема для летучих жидкостей, газов, кислорода воздуха (что очень важно для сохранности легкоокисляющихся средств); заключение в оболочку удобно для отпуска веществ, имеющих красящий эффект или неприятный вкус и запах, поскольку разрушение ее и высвобождение действующих веществ происходит в определенном отделе желудочно-кишечной системы. Желатиновые капсулы особенно эффективны при приеме жидких лекарств. Жидкие лекарства в некапсулированной форме, например, в бутылках, могут испортиться прежде, чем потребитель их использует. Герметичное уплотнение, создаваемое при производстве желатиновых капсул, не позволяет проникнуть в лекарство потенциально опасным микроорганизмам. Каждая капсула содержит одну дозу лекарства, срок годности которого превосходит срок годности бутелированных аналогов [58-61].

Желатиновые капсулы защищают активные вещества от влаги, повышенной температуры или других экстремальных условий, тем самым усиливая их стабильность [62]. Желатин также используется в качестве вспомогательных веществ в лекарственных формах, включая вакцины [63].

Гидрогели на основе желатина находят применение в доставке лекарственных веществ, тканевой инженерии и изготовлении контактных линз, так как способны стимулировать клеточную адгезию и рост. Желатин также неиммуногенен [64] и проявляет амфотерные свойства [1].

Кроме того, эти гидрогели можно использовать в качестве перевязочных материалов для лечения ран благодаря их способности к поглощению жидкости.

Crescenzi и соавторы [65] разработали новые гидрогели на основе желатина с высоким числом Блюма без/с гиалуронатом путем использования шивки, катализируемой транслугтаминазой, для формирования более плотно связанных сетей, которые поддерживают регенерацию клеток [66]. Этот тип гелеобразующей системы может стать многообещающей альтернативой для замены пульпозного ядра, которое является одним из доступных способов восстановления функции межпозвоночных дисков [65].

4.3.1 Применение гидрогелей на основе желатина для доставки лекарственных веществ

Einerson и соавторы [67] изучали влияние модификаций желатина на высвобождение лекарства *in vitro*. Результаты показали, что модификация боковых групп желатина с помощью полиэтиленгликольдиальдегида и/или этилендиаминтетрауксусного диангидрида уменьшает максимальное массовое соотношение высвобождения лекарственного средства и времени достижения максимального массового соотношения высвобождения лекарственного средства.

Li и соавторы [68] получили гидрогели на основе желатина с модифицированным β -циклодекстрином (β -ЦД) в качестве сшивающего агента для улучшения способности носителя лекарственного средства и пролонгированного высвобождения противоракового лекарственного средства метотрексата (МТК). Композиция β -ЦД-гель-3 с содержанием β -ЦД в гидрогеле 15,2% по массе показала наивысшую степень загрузки МТК (16,4 мг МТК на грамм гидрогеля). Степени загрузки МТК гидрогелей, содержащих 11,1% или 13,5% по массе β -ЦД, составляла 12,2 мг и 14,9 мг МТК на грамм гидрогеля, соответственно. Контрольный гидрогель на основе сшитого декстраном желатина содержал 7,8 мг МТК на грамм. Сшивающий агент β -ЦД играет важную роль в комплексообразовании МТК. Образование комплекса повышает растворимость МТК в гидрогелях и вызывает диффузию молекул МТК (рисунок 2).

Более того, исследование высвобождения МТК показало, что увеличение содержания β -ЦД замедляет элюирование лекарственного средства. β -ЦД-гель-3 высвобождает загруженный МТК гораздо медленнее, чем три других объекта исследования (то есть декстрин-гель, β -ЦД-гель-1 и β -ЦД-гель-2). Декстрин-гель был самым быстрым, затем следовали β -ЦД-гель-1, β -ЦД-гель-2. Комплексообразование МТК с β -ЦД замедляло диффузию МТК и, следовательно, увеличивало продолжительность высвобождения лекарственного средства из гидрогелей.

Vuhus и соавторы [1] получили гидрогели на основе карбоксиметилцеллюлозы и желатина, сшитые эпихлоргидрином в качестве лекарственной системы с

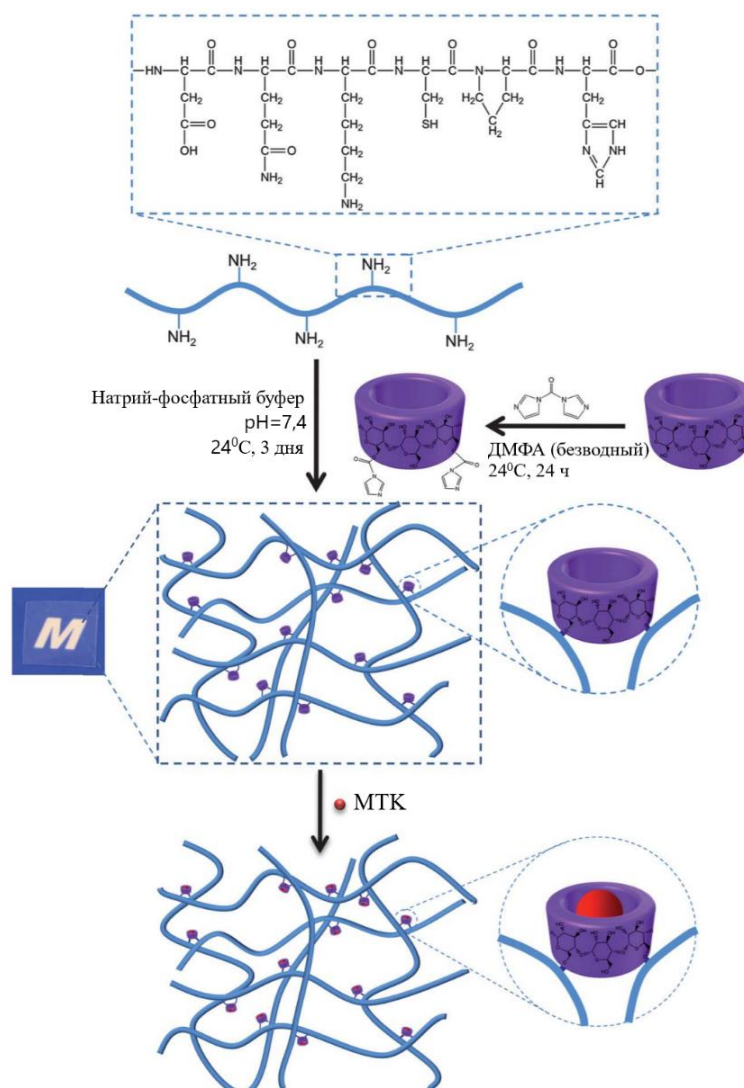


Рисунок 2 – Схематическое изображение синтеза (β-ЦД)-шитого гидрогеля на основе желатина для загрузки противоракового лекарственного средства метотрексата (МТК). Источник [68], перепечатано с разрешения The Royal Society of Chemistry

контролируемым высвобождением. Гидрогели на основе карбоксиметилцеллюлозы и желатина с самой высокой степенью набухания могут содержать большое количество растворимых в воде лекарственных средств, таких как хлорамфеникол (ХФ); на грамм гидрогеля загружалось до 198,7 мг ХФ. Постоянное, предсказуемое вымывание лекарственного средства с течением времени позволило получить кинетику высвобождения нулевого порядка в этой системе. Эта гидрогелевая система показала антимикробную активность против золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus*.

Rocha-García и соавторы [69] разработали новые биоразлагаемые и биосовместимые гидрогелевые композиты на основе желатина (тип А, полученный из

свиной кожи,) и микрочастиц диоксида кремния (PSip) со средним размером 3 мкм и средним размером пор 50 нм. Термически окисленный или функционализированный глутаральдегидом PSip смешивали с желатином для получения физически или химически сшитых гидрогелевых композитов. Полученные гидрогелевые сетки обладали улучшенными механическими свойствами, более высокой гидролитической стабильностью и способностью к набуханию, что объясняется способностью PSip образовывать несколько связей в сети гидрогеля. Желатиновые композиты были изучены *in vitro* как системы доставки лекарственного средства трамадола (ТР). Исследования кинетики показали высвобождение ТР до 20 ч для физически сшитого композита и до 30 ч для

химически сшитого по сравнению с контрольным гидрогелем (5 ч). Исследования цитотоксичности окисленного и функционализированного PSip продемонстрировали жизнеспособность клеток выше 85%, что подтверждает использование композитов PSip на основе желатина для высвобождения лекарств при наружном и пероральном применении.

Kanth и другие [70] получили гидрогелевые микросферы на основе смеси желатина и хитозана методом водно-масляной эмульсии с использованием глутаральдегида в качестве сшивающего агента. 5-Фторурацил инкапсулировали и изучали кинетику высвобождения при двух различных значениях pH (pH 1,2 и pH 7,4). Микросферы желатин/хитозан показали более высокую эффективность инкапсуляции (76%) и более низкую степень набухания (328%), чем микросферы хитозана (48% и 426%, соответственно). Кроме того, глутаральдегид оказывал значительное влияние на эффективность инкапсуляции микросфер, образуя жесткую полимерную сетку и уменьшая высвобождение 5-фторурацила из полимерной сетки.

Siobanu и другие [71] получили гидрогели на основе хитозана и желатина путем двойного сшивания с глутаральдегидом и сульфатом натрия/триполифосфатом натрия. Кальцеин (флуоресцентный гидрофильный модельный препарат) был инкапсулирован и изучен профиль его высвобождения. В течение 3-4 ч анализа наблюдалось интенсивное высвобождение, достигающее до 30% от общего количества кальцеина, содержащегося в гидрогеле. Позднее профиль высвобождения показал увеличение концентрации кальцеина до 50-80% в зависимости от состава и используемых сшивающих агентов.

Yang и соавторами [72] были получены нановолокна из желатина и поливинилового спирта (ПВС) методом электроспиннинга и изучено контролируемое высвобождение ароматического соединения из красной малины (кетона малины или (4-(4-гидроксифенил)-бутан-2-он)). Диаметр волокон, предел прочности и удлинение увеличивались с увеличением концентрации ПВС. Этот кетон показал быстрое высвобождение, достигая плато через два часа при разных значениях pH. В буферном растворе при pH 1,0 скорость высвобождения и процент конечного высвобождения кетона малины были соответственно быстрее и выше, чем в буферном растворе при pH 4,8 и pH 7,0.

Laffleur и Strasdat [73] разработали новые биоадгезивные гидрогелевые лекарственные формы на основе желатина в качестве основной матрицы и других полимерных наполнителей, таких как метилцеллюлоза (МЦ), карбоксиметилцеллюлоза, геллан и пластификаторы (глицерин и пропиленгликоль) методом выпаривания растворителя. Были изучены физико-химические и адгезивные свойства, цитотоксичность, профиль раздражения полученных пленок. Кроме того, в состав

полученных пленок был введен поливинилпирролидон-йод (ПВП-йод) в качестве модельного активного вещества, который обладает антибактериальным действием. Была исследована однородность концентрации активного вещества, антибактериальная активность и высвобождение лекарства. Обнаружено, что полученные пленки не обладали раздражающим действием и показали более 85% жизнеспособности клеток через 24 ч. Результаты показали, что ПВП-йодсодержащие пленки могут применяться для лечения ран, ожогов и предотвращения образования рубцов.

Wang и соавторы [74] синтезировали положительно заряженный аминированный желатин для усиления абсорбции инсулина и флуоресцеин изотиоцианат-декстрана (FD-4) использованных в качестве модельных препаратов в слизистой оболочке носа. Аминированный желатин значительно улучшает всасывание в нос как инсулина, так и FD-4, вызывая относительно небольшое вымывание лактатдегидрогеназы (ЛДГ) из слизистой оболочки носа после интраназального введения у крыс. Высокая плотность положительного заряда, высокая молекулярная масса и другие физико-химические свойства аминированного желатина могут способствовать этим эффектам. Результаты показывают, что положительно заряженный аминированный желатин может быть перспективным материалом для усиления абсорбции для назальной доставки пептидных лекарств.

Abruzzo и соавторами [75] разработаны мукоадгезивная лекарственная форма на основе микрочастиц хитозана и желатина для трансбуккальной доставки гидрохлорида пропранолола. Высушенные распылением микрочастицы были спрессованы с лекарственным препаратом для получения загруженных буккальных таблеток. Были проведены *in vitro* тесты по поглощению воды, мукоадгезии, высвобождению и проницаемости для исследования способности таблеток гидратироваться, прилипать к слизистой оболочке и доставлять лекарственное средство через слизистую оболочку щеки. Таблетки с большим содержанием хитозана показали лучшие мукоадгезивные свойства и позволили улучшить биодоступность лекарственного вещества.

4.3.2 Применение гидрогелей на основе желатина в качестве перевязочных материалов для лечения ран

Перевязочные материалы для ран должны обеспечивать теплую и влажную среду для быстрого процесса заживления, кроме того они должны предотвращать размножение бактерий вокруг области раны [76,77]. Следовательно, гидрогели для перевязки ран с биоразлагаемой способностью, хорошей абсорбцией жидкости, прозрачностью и оптимальной проницаемостью для водяного пара являются предпочтительными по сравнению с предварительно отформованными перевязочными материалами (например, коммерческими перевязочными материалами в виде мембран и листов) для процесса заживления ран [78].

Balakrishnan и соавторы [79] исследовали гидрогели на основе окисленного альгината и желатина в качестве ранозаживляющих перевязочных материалов с помощью исследования *in vivo* на крысах. Гидрогелевые повязки показали перспективные результаты с относительно низкой скоростью пропускания водяного пара по сравнению с коммерчески доступными перевязочными материалами для ран и хорошей водопоглощающей способностью. Также было показано, что гидрогель на основе альгината и желатина усиливает клеточную миграцию и реэпителизацию. Через 15 дней раневые дефекты в модели крысы заполнились до 95,3%.

Yang и другие [80] разработали гидрогели на основе хитозана и желатина с различными соотношениями полимеров путем радиационной сшивки γ -излучением и изучили набухание, механические свойства и пористость. Гидрогели имели открытую и взаимосвязанную структуру пор, где степень набухания увеличивалась с увеличением концентрации хитозана при низкой дозе поглощения, что привело к увеличению диаметра пор и уменьшению толщины стенки. Кроме того, напряжение и модуль сжатия гидрогелей на основе хитозана и желатина снизились с 198 кПа (гидрогель желатина) до 12 кПа (гидрогель хитозана) с увеличением концентрации хитозана. Эксперименты на клеточных культурах показали, что гидрогели на основе хитозана и желатина при различном соотношении полимеров были нетоксичными, способствовали агрегации клеток и быстрому росту фибробластов на материале. В работе [81] представлены доклинические исследования гидрогелей на основе хитозана и желатина с использованием модели имплантации и модели кожных ран. Результаты показали, что гидрогели обладали хорошей биосовместимостью с колонизацией клеток-хозяев, имели слабую воспалительную реакцию, ускоряли заживление ран и вызывали более раннюю реэпителизацию.

Zhang и другие [82] продемонстрировали, что желатин, выделенный из кожи кета семейства лососёвых, может усиливать процесс заживления ран у крыс, страдающих диабетом, через пероральное введение. Пациенты с диабетом часто страдают от медленно заживающих ран из-за сниженной васкуляризации и синтеза коллагена, в то время как диабетические раны по-прежнему остаются серьезной клинической проблемой, поскольку число больных диабетом за последние десятилетия значительно увеличилось. У крыс, получавших желатин пероральным путем, наблюдалось увеличение скорости заживления раны, плотности микрососудов и уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также снижение воспалительной реакции. Эти изменения объясняются тем, что желатин вызывает увеличение пролиферации фибробластов и стимулирует синтез оксида азота (II), который способствует ангиогенезу за счет увеличения экспрессии VEGF и ускорения фаз заживления ран, что в свою очередь уменьшает воспалительную реакцию.

Kenawy и соавторы [83] разработали новые биоразлагаемые сшитые глутаральдегидом биополимерные мембраны на основе желатина/хитозана/циннамальдегида для антибактериальной обработки ран. Разработанные биополимерные мембраны проявили исключительную антибактериальную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Результаты показали значительное увеличение процента ингибирования с увеличением содержания циннамальдегида в мембранной матрице. Кроме того, были проведены исследования гемосовместимости, биоразлагаемости и цитотоксичности, которые показали, что мембраны на основе желатина/хитозана/циннамальдегида могут быть потенциально использованы в качестве антибактериальных повязок для улучшения заживления ран.

4.3.3 Применение гидрогелей на основе желатина в тканевой инженерии

Матрицы для тканевой инженерии должны механически поддерживать и имитировать естественные клеточные компоненты, такие как внеклеточный матрикс [84]. Гидрогели на основе желатина способны обеспечить сайты для клеточной адгезии и пролиферации [85]. Благодаря этим характеристикам, Gelform[®], коммерчески доступный биоматериал на основе желатина, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), успешно применяется для лечения ран [84] и в тканевой инженерии [85-87]. Наряду с биологическими преимуществами, способность настраивать жесткость материала для тканевой инженерии важна для воссоздания ниши стволовых клеток.

Marrella и другие [88] получили гидрогели на основе желатина и ПВС с использованием альгината в качестве порообразователя в процессе замораживания-оттаивания. Гидрогели имели связанные между собой высокопористую структуру с пористостью 74,5% и средним диаметром пор 104,5 мкм. Гидрогели обладали равновесным набуханием, причем степень набухания приблизительно в десять раз превышает их собственный вес через 24 ч в натрий-фосфатном буфере (НФБ). Благодаря белковому компоненту желатина, необходимому в процессе адгезии клеток гидрогели на основе желатина и ПВС показали большее количество клеток, прилипших к трехмерным пористым поверхностям гидрогеля, чем гидрогели на основе ПВС.

Lin и Lee [89] изготовили нановолокно на основе ПВС и желатина методом электроспиннинга с использованием метанола в качестве стабилизатора. Полученные плотные волокна имели механическую прочность, достаточную для поддержания пролиферации и минерализации клеток остеобластов (модуль упругости при растяжении и деформации растяжения 4,2 МПа и 31% соответственно). Нановолокна не были токсичны для клеток MG-63.

Merkle и другие [90] получили нановолокно на основе желатина и ПВС, сшитое с помощью глутаральдегида/паров

этанола. Результаты показали, что механическая жесткость, биохимические сигналы и шероховатость поверхности влияют на отложение тромбоцитов и активацию волокон. Волокна желатин/ПВС показали минимальное отложение и активацию тромбоцитов, что указывает на высокую гемосовместимость для использования в сосудистых применениях.

Поскольку желатин широко используется в разных областях промышленности, не менее важной современной задачей является нахождение путей усиления ряда функций желатина, что может быть достигнуто путем химической модификации желатина. Так модифицирование желатина является эффективным способом регулирования его физико-химических свойств. Путем ковалентного присоединения алкильных групп к функциональным группам боковых аминокислотных остатков полипептидных цепей желатины можно ощутимо изменить ее поверхностную активность, что важно для оптимизации использования желатины на практике. Химически модифицированный желатин может проявлять перестраиваемые механические свойства.

Например, Vulcke и соавторы [85] изучили реологические свойства гидрогелей на основе желатина, модифицированных метакриламидом, и обнаружили, что их можно регулировать по степени модификации, концентрации полимера и фотоинициатора, а также времени воздействия ультрафиолета (УФ). Гидрогели на основе желатина с более высокой степенью модификации могут образовывать больше ковалентных сшивок, генерировать более плотные сети и демонстрировать более высокие значения модуля упругости. Фотоиницированное химическое сшивание модифицированного метакриламидом желатина создает контролируемую химическую сеть, в которой прочность гидрогелей может быть предсказуемо модулирована.

Овсяников и другие [84] получили 3D CAD матрицы для тканевой инженерии из модифицированного метакриламидом желатина с использованием 2-х фотонной полимеризации (2-ФП). Биосовместимый фотоинициатор Irgacure 2959 был использован для сшивания матриц. Фотополимеризованный модифицированный метакриламидом желатин сохраняет свою способность к ферментативному разложению. Кроме того, полученные матрицы поддерживают адгезию и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток свиней. Также на данных матрицах наблюдалось отложение кальция, что демонстрирует их пригодность для инженерии костной ткани. Модифицированный метакриламидом желатин обладает свойствами как природного, так и синтетического

желатина и имеет способность для адгезии клеток и настраиваемые механические свойства [85,91,92].

4.4 Проблемы применения желатина

Бычий и свиной желатин широко используются во всем мире благодаря их относительно низкой цене и существенной доступности и составляют основу в производстве мягких и твердых капсул. Однако, такие заболевания как губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота и свиной грипп стали проблемами общественного здравоохранения и ограничивают их применение из-за религиозных соображений среди представителей иудейской и исламской конфессий. Извлечение желатина из рыбьей кожи и костей является надежной альтернативой и дает возможность получения материала с некоторыми уникальными функциональными свойствами и расширяет его применения [93-95].

5. Заключение

Желатин является природным возобновляемым биополимером, который содержит большое количество аминокислот (включая все незаменимые, кроме триптофана) и широко используется благодаря его биосовместимости, биоразлагаемости, неиммуногенности, уникальным физико-химическим свойствам коммерческой доступности в биомедицине и изготовлении упаковочных материалов для пищевых продуктов. Гидрогели на основе желатина также находят применение в доставке лекарственных веществ, тканевой инженерии и изготовлении контактных линз, так как способны стимулировать клеточную адгезию, пролиферацию и проявляет амфотерные свойства, а также используются в качестве перевязочных материалов для лечения ран. Кроме того, желатин является основным ингредиентом твердых и мягких капсул в фармацевтической промышленности. Функциональные свойства желатина связаны с их химическими характеристиками и зависят от их молекулярно-массового распределения и аминокислотного состава. По мнению авторов, перспективным направлением развития исследований в этой области является получение химически-модифицированных производных желатина, что расширяет области его применения.

Благодарности

Авторы благодарят за финансовую поддержку Министерство образования и науки РК (программа целевого финансирования: BR05236446).

Литература

- 1 Buhus G., Peptu C., Popa M., Desbrières J. Controlled release of water soluble antibiotics by carboxymethylcellulose- and gelatin-based hydrogels crosslinked with epichlorohydrin // Cellulose Chemistry and Technology. – 2009. – Vol.43, Is.4-6. – P.141-151.

- 2 Hennink W.E., van Nostrum C.F. Novel crosslinking methods to design hydrogels // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2002. – Vol.54, Is.1. – P.13-36.
- 3 Williams S.J., Wang Q., MacGregor R.R., Siahaan T.J., Stehno-Bittel L., Berkland C. Adhesion of pancreatic beta cells to biopolymer films // *Biopolymers*. – 2009. – Vol.91, Is.8. – P.676-685.
- 4 Tabata Y., Ikada Y. Vascularization effect of basic fibroblast growth factor released from gelatin hydrogels with different biodegradabilities // *Biomaterials*. – 1999. – Vol.20, Is.22. – P.2169-2175.
- 5 Drury J.L., Mooney D.J. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications // *Biomaterials*. – 2003. – Vol.24, Is.24. – P.4337-4351.
- 6 Coviello T., Matricardi P., Marianecchi C., Alhaique F. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations // *Journal of Controlled Release*. – 2007. – Vol.119, Is.1. – P.5-24.
- 7 Bigi A., Cojazzi G., Panzavolta S., Roveri N., Rubini K. Stabilization of gelatin films by crosslinking with genipin // *Biomaterials*. – 2002. – Vol.23, Is.24. – P.4827-4832.
- 8 Kasankala L.M., Xue Y., Weilong Y., Hong S.D., He Q. Optimization of gelatine extraction from grass carp (*Catenopharyngodon idella*) fish skin by response surface methodology // *Bioresource Technology*. – 2007. – Vol.98, Is.17. – P.3338-3343.
- 9 Morrison N.A., Sworn G., Clark R.C., Chen Y.L., Talashek T. Gelatin alternatives for the food industry // *Progress in Colloid and Polymer Science*. – 1999. – Vol.114. – P.127-131.
- 10 Fernández-Díaz M.D., Montero P., Gómez-Guillén M.C. Gel properties of collagens from skins of cod (*Gadus morhua*) and hake (*Merluccius merluccius*) and their modification by the coenhancers magnesium sulphate, glycerol and transglutaminase // *Food Chemistry*. – 2001. – Vol.74, Is.2. – P.161-167.
- 11 Bailey A.J., Paul R.G. Collagen: A not so simple protein // *Journal of the Society of Leather Technologists and Chemists*. – 1998. – Vol.82, Is.3. – P.104-110.
- 12 Hulmes D.J.S. Building Collagen Molecules, Fibrils, and Suprafibrillar Structures // *Journal of Structural Biology*. – 2002. – Vol.137, Is.1. – P.2-10.
- 13 Duconseille A., Astruc T., Quintana N., Meersman F., Sante-Lhoutellier V. Gelatin structure and composition linked to hard capsule dissolution: A review // *Food Hydrocolloids*. – 2015. – Vol.43. – P.360-376.
- 14 Karim A.A., Bhat R. Fish gelatin: properties, challenges, and prospects as an alternative to mammalian gelatins // *Food Hydrocolloids*. – 2009. – Vol.23, Is.3. – P.563-576.
- 15 Lim Y.P., Mohammad A.W. Physicochemical Properties of Mammalian Gelatin in Relation to Membrane Process Requirement // *Food and Bioprocess Technology*. – 2011. – Vol.4, Is.2. – P.304-311.
- 16 Gómez-Guillén M.C., Turnay J., Fernández-Díaz M.D., Ulmo N., Lizarbe M.A., Montero P. Structural and physical properties of gelatin extracted from different marine species: a comparative study // *Food Hydrocolloids*. – 2002. – Vol.16, Is.1. – P.25-34.
- 17 Montero P., Gómez-Guillén M.C. Extracting conditions for Megrim (*Lepidorhombus boschii*) skin collagen affect functional properties of the resulting gelatin // *Journal of Food Science*. – 2000. – Vol.65, Is.3. – P.434-438.
- 18 Джафаров А.Ф. Производство желатина. – Москва: Агропромиздат, 1990. – 287 с.
- 19 de Wolf F.A. Chapter V Collagen and gelatin in Industrial Proteins in Perspective / ed. Aalbersberg W.Y. et al. Elsevier Science B.V. – 2003. – Vol.23. – P.133-218.
- 20 Foox M., Zilberman M. Drug delivery from gelatin-based systems // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2015. – Vol.12, Is.9. – P.1547-1563.
- 21 Alshafiee M., Aljammal M.K., Markl D., Ward A., Walton K., Blunt L., Korde S., Pagire S.K., Kelly A.L., Paradkar A., Conway B.R., Asare-Addo K. Hot-melt extrusion process impact on polymer choice of glyburide solid dispersions: The effect of wettability and dissolution // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2019. – Vol.559. – P.245-254.
- 22 Derkach S.R., Voron'ko N.G., Kuchina Y.A., Kolotova D.S., Gordeeva A.M., Faizullin D.A., Gusev Y.A., Zuev Y.F., Makshakova O.N. Molecular structure and properties of κ-carrageenan-gelatin gels // *Carbohydrate Polymers*. – 2018. – Vol.197. – P.66-74.
- 23 Kołodziejka I., Kaczorowski K., Piotrowska B., Sadowska M. Modification of the properties of gelatin from skins of Baltic cod (*Gadus morhua*) with transglutaminase // *Food Chemistry*. – 2004. – Vol.86, Is.2. – P.203-209.
- 24 Wang X., Ao Q., Tian X., Fan J., Tong H., Hou W., Bai S. Gelatin-based hydrogels for organ 3D bioprinting // *Polymers*. – 2017. – Vol.9, Is.9. – P.401.
- 25 Nishimoto M., Sakamoto R., Mizuta S., Yoshinaka R. Identification and characterization of molecular species of collagen in ordinary muscle and skin of the Japanese flounder *Paralichthys olivaceus* // *Food Chemistry*. – 2005. – Vol.90, Is.1. – P.151-156.
- 26 Gómez-Estaca J., Montero P., Fernández-Martín F., Gómez-Guillén M.C. Physico-chemical and film-forming properties of bovine-hide and tuna-skin gelatin: A comparative study // *Journal of Food Engineering*. – 2009. – Vol.90, Is.4. – P.480-486.
- 27 The safety of gelatine - European Commission [Electronic resource] // Scientific report and opinion on the safety of gelatine. – 2007. URL: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_ssc_out34_en.pdf.
- 28 Johnston-Banks F.A. Gelatine // *Food Gels*. Elsevier Applied Food Science Series. Springer, Dordrecht. – 1990. – P.233-289.
- 29 Jongjareonrak A., Benjakul S., Visessanguan W., Tanaka M. Skin gelatin from bigeye snapper and brownstripe red snapper:

- Chemical compositions and effect of microbial transglutaminase on gel properties // *Food Hydrocolloids*. – 2006. – Vol.20, Is.8. – P.1216-1222.
- 30 Zhang F., Xu S., Wang Z. Pre-treatment optimization and properties of gelatin from freshwater fish scales // *Food and Bioproducts Processing*. – 2011. – Vol.89, Is.3. – P.185-193.
- 31 Haddar A., Sellimi S., Ghannouchi R., Alvarez O.M., Nasri M., Bougatef A. Functional, antioxidant and film-forming properties of tuna-skin gelatin with a brown algae extract // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2012. – Vol.51, Is.4. – P.477-483.
- 32 Simon A., Grohens Y., Vandanjon L., Bourseau P., Balnois E., Levesque G. A comparative study of the rheological and structural properties of gelatin gels of mammalian and fish origins // *Macromolecular Symposia*. – 2003. – Vol.203, Is.1. – P.331-338.
- 33 Xing Q., Yates K., Vogt C., Qian Z., Frost M.C., Zhao F. Increasing mechanical strength of gelatin hydrogels by divalent metal ion removal // *Scientific Reports*. – 2014. – Vol.4. – ID.4706.
- 34 Jaipan P., Nguyen A., Narayan R.J. Gelatin-based hydrogels for biomedical applications // *MRS Communications*. – 2017. – Vol.7, Is.3. – P.416-426.
- 35 Jamilah B., Harvinder K.G. Properties of gelatins from skins of fish - Black tilapia (*Oreochromis mossambicus*) and red tilapia (*Oreochromis nilotica*) // *Food Chemistry*. – 2002. – Vol.77, Is.1. – P.81-84.
- 36 Imeson A. *Food Stabilisers, Thickeners and Gelling Agents*. – Blackwell Publishing Ltd, 2009. – P.116-144.
- 37 Lobo L. Coalescence during Emulsification: 3. Effect of Gelatin on Rupture and Coalescence // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2002. – Vol.254, Is.1. – P.165-174.
- 38 Nualkaekul S., Cook M.T., Khutoryanskiy V. V., Charalampopoulos D. Influence of encapsulation and coating materials on the survival of *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium longum* in fruit juices // *Food Research International*. – 2013. – Vol.53, Is.1. – P.304-311.
- 39 Fu J., Shen W., Bao J., Chen Q. The decontamination effects of gamma irradiation on the edible gelatin // *Radiation Physics and Chemistry*. – 2000. – Vol.57, Is.3. – P.345-348.
- 40 Karim A.A., Bhat R. Gelatin alternatives for the food industry: recent developments, challenges and prospects // *Trends in Food Science & Technology*. – 2008. – Vol.19, Is.12. – P.644-656.
- 41 McWilliams M. *Foods: Experimental Perspectives*. – Pearson Prentice Hall, 2012. – 552 pp.
- 42 Hofman E., Robinson R.J., Li Z.-J., Dzikovski B., Zheng W. Controlled dopant migration in CdS/ZnS core/shell quantum dots // *Journal of the American Chemical Society*. – 2017. – Vol.139, Is.26. – P.8878-8885.
- 43 Wu Y., Xia C., Cai L., Garcia A.C., Shi S.Q. Development of natural fiber-reinforced composite with comparable mechanical properties and reduced energy consumption and environmental impacts for replacing automotive glass-fiber sheet molding compound // *Journal of Cleaner Production*. – 2018. – Vol.184. – P.92-100.
- 44 Ghahri S., Pizzi A. Improving soy-based adhesives for wood particleboard by tannins addition // *Wood Science and Technology*. – 2018. – Vol.52, Is.1. – P.261-279.
- 45 Safri S.N.A., Sultan M.T.H., Jawaid M., Jayakrishna K. Impact behaviour of hybrid composites for structural applications: A review // *Composites Part B: Engineering*. – 2018. – Vol.133. – P.112-121.
- 46 Liu T., Guo X., Liu W., Hao C., Wang L., Hiscox W.C., Liu C., Jin C., Xin J., Zhang J. Selective cleavage of ester linkages of anhydride-cured epoxy using a benign method and reuse of the decomposed polymer in new epoxy preparation // *Green Chemistry*. – 2017. – Vol.19, Is.18. – P.4364-4372.
- 47 Li Z.-J., Hofman E., Li J., Davis A.H., Tung C.-H., Wu L.-Z., Zheng W. Photoelectrochemically active and environmentally stable CsPbBr₃/TiO₂ core/shell nanocrystals // *Advanced Functional Materials*. – 2018. – Vol.28, Is.1. – ID.1704288.
- 48 Mohajer S., Rezaei M., Hosseini S.F. Physico-chemical and microstructural properties of fish gelatin/agar bio-based blend films // *Carbohydrate Polymers*. – 2017. – Vol.157. – P.784-793.
- 49 Sahraee S., Milani J.M., Ghanbarzadeh B., Hamishehkar H. Effect of corn oil on physical, thermal, and antifungal properties of gelatin-based nanocomposite films containing nano chitin // *LWT - Food Science and Technology*. – 2017. – Vol.76. – P.33-39.
- 50 Wang W., Xiao J., Chen X., Luo M., Liu H., Shao P. Fabrication and characterization of multilayered kafirin/gelatin film with one-way water barrier property // *Food Hydrocolloids*. – 2018. – Vol.81. – P.159-168.
- 51 Li K., Jin S., Chen H., Li J. Bioinspired interface engineering of gelatin/cellulose nanofibrils nanocomposites with high mechanical performance and antibacterial properties for active packaging // *Composites Part B: Engineering*. – 2019. – Vol.171. – P.222-234.
- 52 Amjadi S., Emaminia S., Heyat Davudian S., Pourmohammad S., Hamishehkar H., Roufegarinejad L. Preparation and characterization of gelatin-based nanocomposite containing chitosan nanofiber and ZnO nanoparticles // *Carbohydrate Polymers*. – 2019. – Vol.216. – P.376-384.
- 53 Massoumi H., Nourmohammadi J., Marvi M.S., Moztarzadeh F. Comparative study of the properties of sericin-gelatin nanofibrous wound dressing containing halloysite nanotubes loaded with zinc and copper ions // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. – 2019. – Vol.68, Is.18. – P.1142-1153.
- 54 Rose J.B., Pacelli S., Haj A.J. El, Dua H.S., Hopkinson A., White L.J., Rose F.R.A.J. Gelatin-based materials in ocular tissue engineering // *Materials*. – 2014. – Vol.7, Is.4. – P.3106-3135.

- 55 Dias J.R., Baptista-Silva S., Oliveira C.M.T. de, Sousa A., Oliveira A.L., Bártolo P.J., Granja P.L. In situ crosslinked electrospun gelatin nanofibers for skin regeneration // *European Polymer Journal*. – 2017. – Vol.95. – P.161-173.
- 56 Aleman A., Martinez-Alvarez O. Marine collagen as a source of bioactive molecules: A review // *The Natural Products Journal*. – 2013. – Vol.3, Is.2. – P.105-114.
- 57 Morimura S., Nagata H., Uemura Y., Fahmi A., Shigematsu T., Kida K. Development of an effective process for utilization of collagen from livestock and fish waste // *Process Biochemistry*. – 2002. – Vol.37, Is.12. – P.1403-1412.
- 58 Jennings S., Berry Ottaway P. 2 - Forms of food supplements // *Food Fortification and Supplementation Technological, Safety and Regulatory Aspects* / ed. Berry Ottaway P. Cambridge, England: Woodhead Publishing Ltd. – 2008. – P.13-26.
- 59 Aulton M.E., Taylor K. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. – Elsevier Health Sciences, 2013. – 894 pp.
- 60 Podczek F., Jones B.E. *Pharmaceutical Capsules*. – Pharmaceutical Press, 2004. – 272 pp.
- 61 Gullapalli R.P. Soft Gelatin Capsules (Softgels) // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – Vol.99, Is.10. – P.4107-4148.
- 62 Gibbs B.F., Kermasha S., Alli I., Mulligan C.N. Encapsulation in the food industry: a review // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. – 1999. – Vol.50, is.3. – P.213-224.
- 63 Sam T. Regulatory implications of excipient changes in medicinal products // *Drug Information Journal*. – 2000. – Vol.34, Is.3. – P. 875–894.
- 64 Pierce B.F., Pittermann E., Ma N., Gebauer T., Neffe A.T., Hölscher M., Jung F., Lendlein A. Viability of human mesenchymal stem cells seeded on crosslinked entropy-elastic gelatin-based hydrogels // *Macromolecular Bioscience*. – 2012. – Vol.12, Is.3. – P.312-321.
- 65 Crescenzi V., Francescangeli A., Taglienti A. New gelatin-based hydrogels via enzymatic networking // *Biomacromolecules*. – 2002. – Vol.3, Is.6. – P.1384-1391.
- 66 Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2000. – Vol.50, Is.1. – P.27-46.
- 67 Einerson N.J., Stevens K.R., Kao W.J. Synthesis and physicochemical analysis of gelatin-based hydrogels for drug carrier matrices // *Biomaterials*. – 2003. – Vol.24, Is.3. – P.509-523.
- 68 Liu C., Zhang Z., Liu X., Ni X., Li J. Gelatin-based hydrogels with β -cyclodextrin as a dual functional component for enhanced drug loading and controlled release // *RSC Advances*. – 2013. – Vol.3, Is.47. – P.25041-25049.
- 69 Rocha-García D., Betancourt-Mendiola M. de L., Wong-Arce A., Rosales-Mendoza S., Reyes-Hernández J., González-Ortega O., Palestino G. Gelatin-based porous silicon hydrogel composites for the controlled release of tramadol // *European Polymer Journal*. – 2018. – Vol.108. – P.485-497.
- 70 Kanth V., Kajjari P., Madalageri P., Ravindra S., Manjeshwar L., Aminabhavi T. Blend hydrogel microspheres of carboxymethyl chitosan and gelatin for the controlled release of 5-Fluorouracil // *Pharmaceutics*. – 2017. – Vol.9, Is.4. – P.13.
- 71 Ciobanu B.C., Cadinoiu A.N., Popa M., Desbrières J., Peptu C.A. Modulated release from liposomes entrapped in chitosan/gelatin hydrogels // *Materials Science and Engineering: C*. – 2014. – Vol.43. – P.383-391.
- 72 Yang D., Li Y., Nie J. Preparation of gelatin/PVA nanofibers and their potential application in controlled release of drugs // *Carbohydrate Polymers*. – 2007. – Vol.69, Is.3. – P.538-543.
- 73 Laffleur F., Strasdat B. Gelatin-based formulations for dermal application // *European Polymer Journal*. – 2019. – Vol.118. – P.542-550.
- 74 Wang J., Sakai S., Deguchi Y., Bi D., Tabata Y., Morimoto K. Aminated gelatin as a nasal absorption enhancer for peptide drugs: evaluation of absorption enhancing effect and nasal mucosa perturbation in rats // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2002. – Vol.54, Is.2. – P.181-188.
- 75 Abruzzo A., Cerchiara T., Bigucci F., Gallucci M.C., Luppi B. Mucoadhesive buccal tablets based on chitosan/gelatin microparticles for delivery of propranolol hydrochloride // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol.104, Is.12. – P.4365-4372.
- 76 Quinn K.J., Courtney J.M., Evans J.H., Gaylor J.D.S., Reid W.H. Principles of burn dressings // *Biomaterials*. – 1985. – Vol.6, Is.6. – P.369-377.
- 77 Choi Y.S., Hong S.R., Lee Y.M., Song K.W., Park M.H., Nam Y.S. Studies on gelatin-containing artificial skin: II. Preparation and characterization of cross-linked gelatin-hyaluronate sponge // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1999. – Vol.48, Is.5. – P.631-639.
- 78 Caló E., Khutoryanskiy V. V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products // *European Polymer Journal*. – 2015. – Vol.65. – P.252-267.
- 79 Balakrishnan B., Mohanty M., Umashankar P.R., Jayakrishnan A. Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin // *Biomaterials*. – 2005. – Vol.26, Is.32. – P.6335-6342.
- 80 Yang C., Xu L., Zhou Y., Zhang X., Huang X., Wang M., Han Y., Zhai M., Wei S., Li J. A green fabrication approach of gelatin/CM-chitosan hybrid hydrogel for wound healing // *Carbohydrate Polymers*. – 2010. – Vol.82, Is.4. – P.1297-1305.
- 81 Huang X., Zhang Y., Zhang X., Xu L., Chen X., Wei S. Influence of radiation crosslinked carboxymethyl-chitosan/gelatin hydrogel on cutaneous wound healing // *Materials Science and Engineering: C*. – 2013. – Vol.33, Is.8. – P.4816-4824.

- 82 Zhang Z., Zhao M., Wang J., Ding Y., Dai X., Li Y. Oral administration of skin gelatin isolated from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) enhances wound healing in diabetic rats // *Marine Drugs*. – 2011. – Vol.9, Is.5. – P.696-711.
- 83 Kenawy E., Omer A.M., Tamer T.M., Elmeligy M.A., Eldin M.S.M. Fabrication of biodegradable gelatin/chitosan/cinnamaldehyde crosslinked membranes for antibacterial wound dressing applications // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2019. – Vol.139. – P.440-448.
- 84 Ovsianikov A., Deiwick A., Van Vlierberghe S., Dubruel P., Möller L., Dräger G., Chichkov B. Laser fabrication of three-dimensional CAD scaffolds from photosensitive gelatin for applications in tissue engineering // *Biomacromolecules*. – 2011. – Vol.12, Is.4. – P.851-858.
- 85 Van Den Bulcke A.I., Bogdanov B., De Rooze N., Schacht E.H., Cornelissen M., Berghmans H. Structural and rheological properties of methacrylamide modified gelatin hydrogels // *Biomacromolecules*. – 2000. – Vol.1, Is.1. – P.31-38.
- 86 Liu X., Ma P.X. Phase separation, pore structure, and properties of nanofibrous gelatin scaffolds // *Biomaterials*. – 2009. – Vol.30, Is.25. – P.4094-4103.
- 87 Rohanizadeh R., Swain M. V., Mason R.S. Gelatin sponges (Gelfoam®) as a scaffold for osteoblasts // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2008. – Vol.19, Is.3. – P.1173-1182.
- 88 Marrella A., Lagazzo A., Dellacasa E., Pasquini C., Finocchio E., Barberis F., Pastorino L., Giannoni P., Scaglione S. 3D porous gelatin/PVA hydrogel as meniscus substitute using alginate micro-particles as porogens // *Polymers*. – 2018. – Vol.10, Is.4. – ID.380.
- 89 Linh N.T.B., Lee B.T. Electrospinning of polyvinyl alcohol/gelatin nanofiber composites and cross-linking for bone tissue engineering application // *Journal of Biomaterials Applications*. – 2011. – Vol.27, Is.3. – P.255-266.
- 90 Merkle V.M., Martin D., Hutchinson M., Tran P.L., Behrens A., Hossainy S., Sheriff J., Bluestein D., Wu X., Slepian M.J. Hemocompatibility of poly(vinyl alcohol)-gelatin core-shell electrospun nanofibers: A scaffold for modulating platelet deposition and activation // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2015. – Vol.7, Is.15. – P.8302-8312.
- 91 Van Vlierberghe S., Cnudde V., Dubruel P., Masschaele B., Cosijns A., De Paepe I., Jacobs P.J.S., Van Hoorebeke L., Remon J.P., Schacht E. Porous gelatin hydrogels: 1. Cryogenic formation and structure analysis // *Biomacromolecules*. – 2007. – Vol.8, Is.2. – P.331-337.
- 92 Van Vlierberghe S., Dubruel P., Lippens E., Cornelissen M., Schacht E. Correlation between cryogenic parameters and physico-chemical properties of porous gelatin cryogels // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. – 2009. – Vol.20, Is.10. – P.417-438.
- 93 Bonne K., Verbeke W. Muslim consumer trust in halal meat status and control in Belgium // *Meat Science*. – 2008. – Vol. 79, Is.1. – P.113-123.
- 94 Gullapalli R.P., Mazzitelli C.L. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol.106, Is.6. – P.1453-1465.
- 95 Lv L.-C., Huang Q.-Y., Ding W., Xiao X.-H., Zhang H.-Y., Xiong L.-X. Fish gelatin: The novel potential applications // *Journal of Functional Foods*. – 2019. – Vol.63. – ID.103581.

References

- 1 Buhus G, Peptu C, Popa M, Desbrières J (2009) *Cellul Chem Technol* 43:141-151.
- 2 Hennink WE, van Nostrum CF (2002) *Adv Drug Deliv Rev* 54:13-36. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00240-X)
- 3 Williams SJ, Wang Q, MacGregor RR, Siahaan TJ, Stehno-Bittel L, Berkland C (2009) *Biopolymers* 91:676–685. <https://doi.org/10.1002/bip.21196>
- 4 Tabata Y, Ikada Y (1999) *Biomaterials* 20:2169-2175. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(99\)00121-0](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(99)00121-0)
- 5 Drury JL, Mooney DJ (2003) *Biomaterials* 24:4337-4351. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00340-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00340-5)
- 6 Coviello T, Matricardi P, Marianecchi C, Alhaique F (2007) *J Control Release* 119:5-24. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.01.004>
- 7 Bigi A, Cojazzi G, Panzavolta S, Roveri N, Rubini K (2002) *Biomaterials* 23:4827-4832. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00235-1](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00235-1)
- 8 Kasankala LM, Xue Y, Weilong Y, Hong SD, He Q (2007) *Bioresour Technol* 98:3338-3343. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2006.03.019>
- 9 Morrison NA, Sworn G, Clark RC, Chen YL, Talashek T (1999) *Prog Colloid Polym Sci* 114:127-131. https://doi.org/10.1007/3-540-48349-7_19
- 10 Fernández-Díaz MD, Montero P, Gómez-Guillén MC (2001) *Food Chem* 74:161-167. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00110-8](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00110-8)
- 11 Bailey AJ, Paul RG (1998) *J Soc Leather Technol Chem* 82:104-110.
- 12 Hulmes DJS (2002) *J Struct Biol* 137:2-10. <https://doi.org/10.1006/jsbi.2002.4450>
- 13 Duconseille A, Astruc T, Quintana N, Meersman F, Sante-Lhoutellier V (2015) *Food Hydrocoll* 43:360-376. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.06.006>
- 14 Karim AA, Bhat R (2009) *Food Hydrocoll* 563–576. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2008.07.002>

- 15 Lim YP, Mohammad AW (2011) Food Bioprocess Technol 4:304–311. <https://doi.org/10.1007/s11947-009-0285-9>
- 16 Gómez-Guillén MC, Turnay J, Fernández-Díaz MD, Ulmo N, Lizarbe MA, Montero P (2002) Food Hydrocoll 16:25–34. [https://doi.org/10.1016/S0268-005X\(01\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(01)00035-2)
- 17 Montero P, Gómez-Guillén MC (2000) J Food Sci 65:434–438. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2000.tb16022.x>
- 18 Dzhafarov AF (1990) Gelatin production [Proizvodstvo zhelatina]. Agropromizdat, Moscow, Russia. (In Russian). ISBN 5-10-001486-5
- 19 de Wolf FA (2003) Chapter V Collagen and gelatin in Industrial Proteins in Perspective, ed. by Aalbersberg WY, Hamer RJ, Jasperse P, de Jongh HHJ, de Kruif CG, Walstra P, de Wolf FA. Elsevier Science B.V., P.133-218. [https://doi.org/10.1016/S0921-0423\(03\)80005-9](https://doi.org/10.1016/S0921-0423(03)80005-9)
- 20 Foox M, Zilberman M (2015) Expert Opin Drug Deliv 12:1547-1563. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.1037272>
- 21 Alshafiee M, Aljammal MK, Markl D, Ward A, Walton K, Blunt L, Korde S, Pagire SK, Kelly AL, Paradkar A, Conway BR, Asare-Addo K (2019) Int J Pharm 559:245-254. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.038>
- 22 Derkach SR, Voron'ko NG, Kuchina YA, Kolotova DS, Gordeeva AM, Faizullin DA, Gusev YA, Zuev YF, Makshakova ON (2018) Carbohydr Polym 197:66-74. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.05.063>
- 23 Kołodziejka I, Kaczorowski K, Piotrowska B, Sadowska M (2004) Food Chem 86:203–209. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2003.08.036>
- 24 Wang X, Ao Q, Tian X, Fan J, Tong H, Hou W, Bai S (2017) Polymers (Basel) 9:140. <https://doi.org/10.3390/polym9090401>
- 25 Nishimoto M, Sakamoto R, Mizuta S, Yoshinaka R (2005) Food Chem 90:151–156. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.03.034>
- 26 Gómez-Estaca J, Montero P, Fernández-Martín F, Gómez-Guillén MC (2009) J Food Eng 90:480–486. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2008.07.022>
- 27 (2007) Scientific report and opinion on the safety of gelatine. URL: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_ssc_out34_en.pdf
- 28 Johnston-Banks FA (1990) Gelatine, Food Gels. Elsevier Applied Food Science Series. Springer, Dordrecht, P. 233-289. http://dx.doi.org/10.1007/978-94-009-0755-3_7
- 29 Jongjareonrak A, Benjakul S, Visessanguan W, Tanaka M (2006) Food Hydrocoll 20:1216-1222. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2006.01.006>
- 30 Zhang F, Xu S, Wang Z (2011) Food Bioprod Process 89:185-193. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2010.05.003>
- 31 Haddar A, Sellimi S, Ghannouchi R, Alvarez OM, Nasri M, Bougateg A (2012) Int J Biol Macromol 51:477-483. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.06.016>
- 32 Simon A, Grohens Y, Vandanjon L, Bourseau P, Balnois E, Levesque G (2003) Macromol Symp 203:331-338. <https://doi.org/10.1002/masy.200351337>
- 33 Xing Q, Yates K, Vogt C, Qian Z, Frost MC, Zhao F (2014) Sci Rep 4:4706. <https://doi.org/10.1038/srep04706>
- 34 Jaipan P, Nguyen A, Narayan RJ (2017) MRS Commun 7:416-426. <https://doi.org/10.1557/mrc.2017.92>
- 35 Jamilah B, Harvinder KG (2002) Food Chem 77:81-84. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00328-4](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00328-4)
- 36 Imeson A (2009) Food Stabilisers, Thickeners and Gelling Agents. Blackwell Publishing Ltd. ISBN 9781405132671
- 37 Lobo L (2002) J Colloid Interface Sci 254:165-174. <https://doi.org/10.1006/jcis.2002.8561>
- 38 Nualkaekul S, Cook MT, Khutoryanskiy V V, Charalampopoulos D (2013) Food Res Int 53:304-311. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.04.019>
- 39 Fu J, Shen W, Bao J, Chen Q (2000) Radiat Phys Chem 57:34-348. [https://doi.org/10.1016/S0969-806X\(99\)00402-8](https://doi.org/10.1016/S0969-806X(99)00402-8)
- 40 Karim AA, Bhat R (2008) Trends Food Sci Technol 19:644-656. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2008.08.001>
- 41 McWilliams M (2012) Foods: Experimental Perspectives. Pearson Prentice Hall. ISBN 9780137079292
- 42 Hofman E, Robinson RJ, Li Z-J, Dzikovski B, Zheng W (2017) J Am Chem Soc 139:8878-8885. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b02320>
- 43 Wu Y, Xia C, Cai L, Garcia AC, Shi SQ (2018) J Clean Prod 184:92-100. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.02.257>
- 44 Ghahri S, Pizzi A (2018) Wood Sci Technol 52:26-279. <https://doi.org/10.1007/s00226-017-0957-y>
- 45 Safri SNA, Sultan MTH, Jawaid M, Jayakrishna K (2018) Compos Part B Eng 133:112-121. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2017.09.008>
- 46 Liu T, Guo X, Liu W, Hao C, Wang L, Hiscox WC, Liu C, Jin C, Xin J, Zhang J (2017) Green Chem 19:4364-4372. <https://doi.org/10.1039/C7GC01737E>
- 47 Li Z-J, Hofman E, Li J, Davis AH, Tung C-H, Wu L-Z, Zheng W (2018) Adv Funct Mater 28:1704288. <https://doi.org/10.1002/adfm.201704288>
- 48 Mohajer S, Rezaei M, Hosseini SF (2017) Carbohydr Polym 157:784-793. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.10.061>
- 49 Sahraee S, Milani JM, Ghanbarzadeh B, Hamishehkar H (2017) LWT - Food Sci Technol 76:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.10.028>
- 50 Wang W, Xiao J, Chen X, Luo M, Liu H, Shao P (2018) Food Hydrocoll 81:159-168. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.02.044>
- 51 Li K, Jin S, Chen H, Li J (2019) Compos Part B Eng 171:222-234. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2019.04.043>

- 52 Amjadi S, Emaminia S, Heyat Davudian S, Pourmohammad S, Hamishehkar H, Roufegarinejad L (2019) *Carbohydr Polym* 216:376-384. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.03.062>
- 53 Massoumi H, Nourmohammadi J, Marvi MS, Moztarzadeh F (2019) *Int J Polym Mater Polym Biomater* 68:1142-1153. <https://doi.org/10.1080/00914037.2018.1534115>
- 54 Rose JB, Pacelli S, Haj AJ El, Dua HS, Hopkinson A, White LJ, Rose FRAJ (2014) *Materials (Basel)* 7:3106-3135. <https://doi.org/10.3390/ma7043106>
- 55 Dias JR, Baptista-Silva S, Oliveira CMT de, Sousa A, Oliveira AL, Bártole PJ, Granja PL (2017) *Eur Polym J* 95:161-173. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.08.015>
- 56 Aleman A, Martinez-Alvarez O (2013) *Nat Prod J* 3:105-114. <http://doi.org/10.2174/2210315511303020005>
- 57 Morimura S, Nagata H, Uemura Y, Fahmi A, Shigematsu T, Kida K (2002) *Process Biochem* 37:1403-1412. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(02\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(02)00024-9)
- 58 Jennings S, Berry Ottaway P (2008)B: Berry Ottaway P (ed.) 2 - Forms of food supplements, Food Fortification and Supplementation Technological, Safety and Regulatory Aspects. Woodhead Publishing Ltd, Cambridge, England, P.13-26. ISBN 978-1-84569-144-8
- 59 Aulton ME, Taylor K (2013) *Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines*. Elsevier Health Sciences. ISBN 9780702042904
- 60 Podczeck F, Jones BE (2004) *Pharmaceutical Capsules*. Pharmaceutical Press. ISBN 9780853695684
- 61 Gullapalli RP (2010) *J Pharm Sci* 99:4107-4148. <https://doi.org/10.1002/jps.22151>
- 62 Gibbs BF, Kermasha S, Alli I, Mulligan CN (1999) *Int J Food Sci Nutr* 50:213-224. <https://doi.org/10.1080/096374899101256>
- 63 Sam T (2000) *Drug Inf J* 34:875-894. <https://doi.org/10.1177/009286150003400324>
- 64 Pierce BF, Pittermann E, Ma N, Gebauer T, Neffe AT, Hölscher M, Jung F, Lendlein A (2012) *Macromol Biosci* 12:312-321. <https://doi.org/10.1002/mabi.201100237>
- 65 Crescenzi V, Francescangeli A, Taglienti A (2002) *Biomacromolecules* 3:1384-1391. <https://doi.org/10.1021/bm025657m>
- 66 Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H (2000) *Eur J Pharm Biopharm* 50:27-46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4)
- 67 Einerson NJ, Stevens KR, Kao WJ (2003) *Biomaterials* 24:509-523. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00369-1](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00369-1)
- 68 Liu C, Zhang Z, Liu X, Ni X, Li J (2013) *RSC Adv* 3:25041-25049. <https://doi.org/10.1039/C3RA42532K>
- 69 Rocha-García D, Betancourt-Mendiola M de L, Wong-Arce A, Rosales-Mendoza S, Reyes-Hernández J, González-Ortega O, Palestino G (2018) *Eur Polym J* 108:485-497. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.09.033>
- 70 Kanth V, Kajjari P, Madalageri P, Ravindra S, Manjeshwar L, Aminabhavi T (2017) *Pharmaceutics* 9:13. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020013>
- 71 Ciobanu BC, Cadinoiu AN, Popa M, Desbrières J, Peptu CA (2014) *Mater Sci Eng C* 43:383-391. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.07.036>
- 72 Yang D, Li Y, Nie J (2007) *Carbohydr Polym* 69:538-543. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.01.008>
- 73 Laffleur F, Strasdat B (2019) *Eur Polym J* 118:54-550. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.06.013>
- 74 Wang J, Sakai S, Deguchi Y, Bi D, Tabata Y, Morimoto K (2002) *J Pharm Pharmacol* 54:181-188. <https://doi.org/10.1211/0022357021778367>
- 75 Abruzzo A, Cerchiara T, Bigucci F, Gallucci MC, Luppi B (2015) *J Pharm Sci* 104:4365-4372. <https://doi.org/10.1002/jps.24688>
- 76 Quinn KJ, Courtney JM, Evans JH, Gaylor JDS, Reid WH (1985) *Biomaterials* 6:369-377. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(85\)90095-X](https://doi.org/10.1016/0142-9612(85)90095-X)
- 77 Choi YS, Hong SR, Lee YM, Song KW, Park MH, Nam YS (1999) *J Biomed Mater Res* 48:631-639. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(1999\)48:5<631::AID-JBM6>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(1999)48:5<631::AID-JBM6>3.0.CO;2-Y)
- 78 Caló E, Khutoryanskiy V V. (2015) *Eur Polym J* 65:252-267. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>
- 79 Balakrishnan B, Mohanty M, Umashankar PR, Jayakrishnan A (2005) *Biomaterials* 26:6335-6342. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.04.012>
- 80 Yang C, Xu L, Zhou Y, Zhang X, Huang X, Wang M, Han Y, Zhai M, Wei S, Li J (2010) *Carbohydr Polym* 82:1297-1305. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.07.013>
- 81 Huang X, Zhang Y, Zhang X, Xu L, Chen X, Wei S (2013) *Mater Sci Eng C* 33:4816-4824. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.07.044>
- 82 Zhang Z, Zhao M, Wang J, Ding Y, Dai X, Li Y (2011) *Mar Drugs* 9:696-711. <https://doi.org/10.3390/md9050696>
- 83 Kenawy E, Omer AM, Tamer TM, Elmeligy MA, Eldin MSM (2019) *Int J Biol Macromol* 139:440-448. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.191>
- 84 Ovsianikov A, Deiwick A, Van Vlierberghe S, Dubruel P, Möller L, Dräger G, Chichkov B (2011) *Biomacromolecules* 12:851-858. <https://doi.org/10.1021/bm1015305>
- 85 Van Den Bulcke AI, Bogdanov B, De Rooze N, Schacht EH, Cornelissen M, Berghmans H (2000) *Biomacromolecules* 1:31-38. <https://doi.org/10.1021/bm990017d>

- 86 Liu X, Ma PX (2009) *Biomaterials* 30:4094-4103. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.04.024>
- 87 Rohanzadeh R, Swain M V., Mason RS (2008) *J Mater Sci Mater Med* 19:1173-1182. <https://doi.org/10.1007/s10856-007-3154-y>
- 88 Marrella A, Lagazzo A, Dellacasa E, Pasquini C, Finocchio E, Barberis F, Pastorino L, Giannoni P, Scaglione S (2018) *Polymers (Basel)* 10:380. <https://doi.org/10.3390/polym10040380>
- 89 Linh NTB, Lee BT (2011) *J Biomater Appl* 27:255-266. <https://doi.org/10.1177/0885328211401932>
- 90 Merkle VM, Martin D, Hutchinson M, Tran PL, Behrens A, Hossainy S, Sheriff J, Bluestein D, Wu X, Slepian MJ (2015) *ACS Appl Mater Interfaces* 7:8302-8312. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b01671>
- 91 Van Vlierberghe S, Cnudde V, Dubruel P, Masschaele B, Cosijns A, De Paepe I, Jacobs PJS, Van Hoorebeke L, Remon JP, Schacht E (2007) *Biomacromolecules* 8:331-337. <https://doi.org/10.1021/bm060684o>
- 92 Van Vlierberghe S, Dubruel P, Lippens E, Cornelissen M, Schacht E (2009) *J Biomater Sci Polym Ed* 20:1417-1438. <https://doi.org/10.1163/092050609X12457418905508>
- 93 Bonne K, Verbeke W (2008) *Meat Sci* 79:113-123. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2007.08.007>
- 94 Gullapalli RP, Mazzitelli CL (2017) *J Pharm Sci* 106:1453-1465. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006>
- 95 Lv L-C, Huang Q-Y, Ding W, Xiao X-H, Zhang H-Y, Xiong L-X (2019) *J Funct Foods* 63:103581. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103581>