

Желатиннің композициялық үлдірлерінің құрылымдық- механикалық қасиеттері

Г.Е. Ерлан^{1*}, Б.Б. Тюсюпова¹,
С.М. Тажибаева¹, К.Б. Мусабеков¹,
Н.Г. Балабушевич²

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық
университеті, Алматы қ., Қазақстан

²М.В. Ломоносов атындағы Мәскеу
мемлекеттік университеті,
Мәскеу қ., Ресей

*E-mail: erlan.gulzhan@mail.ru

Желатиннің хитозан, лимон қышқылы және L-глутамин қышқылы қатысында түзілген үлдірлерінің беріктік, серпімділік модулі және деформациялық қасиеттері зерттелді. Зерттеу нәтижелері бойынша желатин негізіндегі үлдірлерге хитозанды, лимон және L-глутамин қышқылдарын енгізу желатин үлдірінің беріктігін және серпімділік модулін арттыратындығы байқалды. Желатин - хитозан, желатин - лимон қышқылы және желатин - L-глутамин қышқылы жүйелеріне рН әсерін бақылау, олардың осы ортадағы өзгерістері жайлы мағлұмат береді. Зерттеуде қарастырылған жүйелерден желатиннің L-глутамин қышқылымен тігілуінде төмен рН мәндерінде берік құрылым түзіп, асқазанның қышқыл ортасының шарттарына төзетіндігін, ал сілтілік ортада осы жүйенің құрылымдық-механикалық сипаттамалары кеміп, ішек фазасында инкапсуляцияланған инсулиннің босап шығуына қолайлы жағдай тудырады деп болжалды. Модельді асқазан ішек жолы ортасының рН мәндеріндегі үлдірлердің физика-химиялық, құрылымдық-механикалық өзгерістері инфрақызыл спектроскопия әдісімен нақтыланды. Үлдірлердің әр түрлі рН (рН = 1,0; 4,01; 6,86; 9,18) орталарындағы инфрақызыл спектрлерінде C-H, C-OH, C=O, C-N, N-H, CH(NH₂), CH₂OH топтар жолақтарының байқалуы молекулааралық сутектік байланыстардың жоғарылауымен және ассоциативтік құрылымдардың түзілуімен байланысты.

Түйін сөздер: инсулин; инкапсуляция; үлдір; реология; желатин; хитозан; лимон қышқылы; L-глутамин қышқылы.

Структурно-механические свойства композиционных пленок желатина

Г.Е. Ерлан^{1*}, Б.Б. Тюсюпова¹,
С.М. Тажибаева¹, К.Б. Мусабеков¹,
Н.Г. Балабушевич²

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

²Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия

*E-mail: erlan.gulzhan@mail.ru

Исследованы деформационные свойства, модуль упругости и прочность желатиновых пленок с хитозаном, лимонной кислотой и L-глутаминовой кислотой. По результатам исследования установлено, что добавление хитозана, лимонной и L-глутаминовой кислоты увеличивает прочность и модуль упругости желатиновых пленок. Оценка влияния рН на системы желатин - хитозан, желатин - лимонная кислота и желатин - L-глутаминовая кислота дает представление об их изменениях в этих средах. Предполагается, что желатин с L-глутаминовой кислотой образует прочную структуру при низком рН и выдерживает условия кислой среды желудка, а в щелочной среде структурно-механические характеристики этой системы снижаются, создавая благоприятные условия для высвобождения инкапсулированного инсулина в кишечной фазе. Изменения физико-химических, структурно-механических свойств пленок в значениях рН среды (рН = 1,0; 4,01; 6,86; 9,18) модельного желудочно-кишечного тракта определены методом инфракрасной спектроскопии. Наблюдаемость полос групп C-H, C-OH, C=O, C-N, N-H, CH(NH₂), CH₂OH в инфракрасных спектрах пленок в различных рН средах связана с увеличением межмолекулярных водородных связей и образованием ассоциативных структур.

Ключевые слова: инсулин; инкапсуляция; пленка; реология; желатин; хитозан; лимонная кислота; L-глутаминовая кислота.

Structural and mechanical properties of gelatin composite films

G.Ye. Yerlan^{1*}, B.B. Tyusyupova¹,
S.M. Tazhibayeva¹, K.B. Musabekov¹,
N.G. Balabushevich²

¹Al-Farabi Kazakh National University,
Almaty, Kazakhstan

²Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia

*E-mail: erlan.gulzhan@mail.ru






The deformation properties, elastic modulus and strength of gelatin films with chitosan, citric acid and L-glutamic acid were studied. According to the results of the study, it was found that the addition of chitosan, citric and L-glutamic acid increases the strength and elasticity modulus of gelatin films. Assessment of the pH effect on the gelatin - chitosan, gelatin - citric acid and gelatin - L-glutamic acid systems provide a representation of their changes in these media. It is assumed that gelatin with L-glutamic acid forms a strong structure at low pH and withstands the conditions of the acidic environment of the stomach, while in an alkaline environment the structural and mechanical characteristics of this system decrease, creating favorable conditions for the release of encapsulated insulin in the intestinal phase. The changes of the physicochemical, structural and mechanical properties of the films under simulated gastrointestinal conditions (pH = 1.0; 4.01; 6.86; 9.18) were determined by IR spectroscopy. The observability of the bands of C-H, C-OH, C=O, C-N, N-H, CH(NH₂), CH₂OH groups in the infrared spectra of films in various pH media is associated with an increase of intermolecular hydrogen bonds and the formation of associative structures.

Keywords: insulin; encapsulation; film; rheology; gelatin; chitosan; citric acid; L-glutamic acid.



Article (Мақала)

Желатиннің композициялық үлдірлерінің құрылымдық-механикалық қасиеттері

Г.Е. Ерлан^{1*} , Б.Б. Тюсюпова¹ , С.М. Тажибаева¹ , К.Б. Мұсабеков¹ ,
Н.Г. Балабушевич² 

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Әл-Фараби даңғылы 71, 050040 Алматы қ., Қазақстан

²М.В.Ломоносов атындағы Мәскеу мемлекеттік университеті, Колмогоров көшесі 1, 13 құрылыс, 119234 Мәскеу қ., Ресей

*E-mail: erlan.gulzhan@mail.ru

1. Кіріспе

Қант диабеті қазіргі уақытта 537 миллионнан астам адам зардап шегетін, әлеуметтік және экономикалық салдары бар созылмалы аурулардың бірі болып табылады. 2030 жылға дейін бұл көрсеткіш 643 миллионға және 2045 жылға дейін 784 миллионға дейін өсуі мүмкін деп болжамдалынады [1]. Қант диабеті кезіндегі терапияның негізгі мақсаты қандағы глюкоза деңгейін қалыпқа келтіру арқылы гликемиялық бақылауды жақсарту [2]. Бірінші типті қант диабетімен ауыратын науқастарды, сонымен қатар пероралды дәрі – дәрмекпен, физикалық жаттығулар мен диета арқылы қандағы глюкоза мөлшерін бақылау мүмкін болмаған жағдайда екінші типті қант диабетін емдеудің негізі – инсулинді қолдану болып табылады [3]. Инсулин – жасушалардың глюкозаны сіңіруін реттейтін пептидтер негізіндегі гормон [4]. Қант диабетімен ауыратын науқастарда инъекциялық инсулин терапиясын сақтамау жиі кездеседі, оның себебі көп жағдайда инъекциялық қиындықтармен байланысты [5]. Инсулинді пероралды жеткізу әдісі қауіпсіз және науқастар үшін психологиялық және әлеуметтік тұрғыдан қолайлы болуы тиіс [6]. Инсулинді пероралды жеткізу арқылы гипогликемиялық әсердің алдын алу мүмкіндігі бар, себебі оның барысында инсулин ішектен бауырға тікелей бағытталады [7]. Инсулинді пероралды жеткізу барысында туындайтын негізгі кедергілер келесідей сипатталады: инсулиннің физикалық және химиялық тұрақсыздығы, асқазанның қышқыл ортасында инсулиннің жылдам ыдырауы, ішек эпителийінің нашар өткізгіштігі [8].

Дәрілік заттарды жеткізу жүйелері ретінде мұкоадгезивті тасымалдаушыларды қолдану абсорбция

аумағында дәрілік заттардың болу уақытын арттыратындығын және оларды протеолиздік ыдыраудан сақтайтындығын көрсеткен [9]. Иондық күш, температура және рН мәніне байланысты мұкоадгезивті полимерлер өздерінің ісіну қабілеттілігін өзгерте алады [10]. Мұкоадгезивті, биоүйлесімді және биоыдырағыш қасиеттеріне байланысты биомедицинада, дәрілік заттарды тасымалдауда жиі қолданылатын табиғи полисахаридтердің бірі альгинат болып табылады. Гель түзілу, эмульгирлеу әдістерімен алынған альгинаттың микробөлшектері инсулинді пероралды түрде жеткізуде перспективті тасымалдығыштар бола алады [11].

Осыған орай, жұмыстың мақсаты инсулиннің пероралды формасын дайындауда инкапсуляциялаушы матрицаның негізі ретінде альгинат полисахаридінің асқазанның агрессивті ортасына тұрақтылығын арттыру үшін жабынды үлдір ретінде қолданылатын желатиннің хитозан, лимон қышқылы және L-глутамин қышқылы тәрізді қосылыстармен түзген үлдірлерінің құрылымдық-механикалық қасиеттерін анықтау. Желатин, альгинат тәрізді биополимерлерді кең қолданудағы олардың артықшылығы биоыдырағыштығымен, табиғаттағы молшылығымен, биоүйлесімділігімен және химиялық құрылымы, физика-химиялық, биологиялық қасиеттерімен түсіндіріледі [12]. Белок немесе полисахаридтерді жеке қолдануға қарағанда олардың комбинациясын қолдану қосылыстардың дисперстілігі, антиоксиданттық қабілеттілігі, физика-химиялық қасиеттері тәрізді көптеген функционалды қасиеттерін жақсарты алады [13]. Желатинді капсулаларды өндіру кезінде жасалған герметикалық тығыздау қауіпті микроорганизмдердің дәріге сіңуіне жол бермейді. Әр түрлі тігуші агенттер мен толтырғыштарды

Received 11 Feb 2022; Received in revised form 28 Apr 2022; Accepted 03 May 2022; Available online 03 Dec 2022.

© 2022 The Authors

This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

пайдалану желатин негізіндегі материалдардың қолдану аясын арттыра түседі. Бірақ, мұндай тігуші агенттерді қолдану желатиннің негізінде алынған капсуланың реологиялық қасиеттерін өзгертеді. Халықаралық нарықтық бәсекелестікке қабілетті капсулаларды дайындауда тұрақтылық жағынан да қойылатын талаптар өте қатал. Яғни, алынған үлдірдің беріктігін, серпімділік модулін және деформациялық қасиеттерін зерттеу өте маңызды болып табылады.

Ғылыми деректерде келтірілген мәліметтер бойынша, инкапсуляциялаушы матрица альгинат полисахаридінің тұрақтылығын арттыру мақсатында зерттеу жұмыстарында жабынды үлдір ретінде хитозанды пайдаланған екен. Хитозан - шаян тәрізділердің қабығында көп мөлшерлерде кездесетін, хитиннің деацетилденген түрін білдіретін полисахарид. Хитозан да, альгинат та пептидті, ақуызды дәрілік заттарды тасымалдауда қолданылатын биоыдырағыш полимерлер [14]. Бірақ хитозан әрқашан қолжетімді бола бермейді, алу жолы қымбат, экономикалық жағынан тиімсіз болғандықтан, оны басқа табиғи полимерлермен алмастыру қажеттілігі туындайды. Осыған орай зерттеу барысында хитозанның үлесін азайту үшін экологиялық және экономикалық жағынан қолжетімді шикізат желатин қолданылды.

2. Тәжірибелік бөлім

2.1 Зерттеу нысандары

Желатин (ГОСТ (ТУ) 11293-89, Ресей), хитозан (төмен молекулалы массалы, 103 kDa, деацетилдену дәрежесі 85,6%, Sigma Aldrich, St. Louis, USA), лимон қышқылы (аса таза, Titan Biotech Limited, India), L-глутамин қышқылы (99% + кристаллды, Titan Biotech Limited, India).

2.2 Зерттеу әдістері

2.2.1 Желатин негізіндегі үлдірлерді алу

Үлдірлерді алу үшін желатиннің 8% сулы ерітіндісі және хитозанның (0,25%; 0,50%; 0,75%; 1,0%), лимон қышқылының (0,15%; 0,25%; 0,50%; 0,75%; 1,0%), L-глутамин қышқылының (0,25%; 0,50%; 0,75%; 1,0%) ерітінділері жеке дайындалынады. Алынған хитозан, лимон қышқылы және L-глутамин қышқылының әр түрлі концентрациялы ерітінділері желатиннің 8% сулы ерітіндісімен 1:1 қатынаста алынып $V_1:V_2$, магниттік араластырғышта 1500 айн/мин шартында 10 минут аралығында араластырылады, қоспаның жалпы көлемі 100 мл болуы тиіс. Араластырылған қоспаны шыны табақтарға құйып, 25°C термостатта 24 сағат бойы ұстайды. Түзілген үлдірлерді табақ бетінен бөліп, 12 x 4 см өлшемді үлгі түрінде кесіп, олардың серпімділік модулі және беріктік қасиеттерін анықтайды.

2.2.2 Желатин негізіндегі үлдірлердің модельді асқазан ішек жолы ортасындағы өзгерістерін анықтау

Желатин негізіндегі үлдірлер алынғаннан кейін, олардың рН мәніне байланысты өзгерістері анықталынады. Тәжірибе барысында асқазан ішек жолдарының моделі

ретінде алынған ерітінділердің құрамы мен олардың рН мәндері бірінші кестеде көрсетілген.

Кестеде көрсетілген ерітінділерге алынған желатин негізіндегі үлдірлерді 12 x 4 см өлшемді үлгі түрінде кесіп, 30 мин уақытқа салады. 30 мин өткеннен кейін үлдірлерді ерітіндіден алып, кептіреді және олардың құрылымдық - механикалық қасиеттерін анықтайды.

1-кесте – Асқазан ішек жолының әртүрлі аймақтарының жағдайларын модельдейтін ортаның құрамы мен рН мәні

№	Модельді ерітінді	рН мәні
1	0,1 н. HCl ерітіндісі	1,0
2	25°C қаныққан калий гидрофталаты	4,01
3	Фосфатты буфер	6,86
4	0,01 моль/кг натрий тетраборатының ерітіндісі	9,18

2.2.3 Желатин негізіндегі үлдірлердің үзілу күші мен созылуын анықтау әдісі

Үлдірлердің беріктігін анықтау үшін МТ-150 (Ресей) үзілуді сынау машинасы қолданылды. МТ үзілуді сынау машиналары бақыланатын материал үлгісінің созылу, сығу, серпімділік тәрізді қасиеттерін зерттеу кезіндегі деформация және жүктеу күшін өлшеуге арналған. Құралдың жұмыс істеу принципі күш өлшеуші тензорезистрлік сенсордың зерттелінетін үлгіге түсірілген кернеу күшін электр сигналына түрлендіруге негізделген. Зерттеуге алынған үлгінің ұзындығы 12 см, ал ені 4 см болуы керек. Сынақ жұмысын жүргізу барысында үлгінің созылу мәні – мм өлшем бірлігінде және жүктеу күшінің максималды мәні – кг өлшем бірлігінде индикатор бетінде көрсетіледі. Осы алынған мәліметтер негізінде үлдірдің деформация, беріктік және серпімділік модулі қасиеттері анықталды.

$\delta = F/S$, мұндағы δ – беріктік, [кПа]; F – үлдірдің үзілу күші, [Н]; S – үлдірдің ауданы, [м²].

$\varepsilon = \Delta l/l$, мұндағы ε – деформация; Δl – үлдірдің созылуы, [мм]; l – үлдірдің бастапқы ұзындығы, [мм].

$E = \delta/\varepsilon$, мұндағы E – серпімділік модулі, [кПа]; δ – беріктік, [кПа]; ε – деформация.

2.2.4 Инфрақызыл спектроскопия әдісі

Үлгілердің ИҚ спектрлері Agilent Cary 660 FT-IR спектрометрінде (Agilent Technologies, АҚШ), диапазон 7900-375 см⁻¹.

3. Зерттеу нәтижелері және оларды талдау

Фармацевтика өнеркәсібінде өнімдерге қойылатын талаптар олардың кейбір физика-химиялық сипаттамаларына негізделеді. Бірақ, дәрілік үлдірлердің кейбір көрсеткіштерін реттеу үшін құрылымдық-механикалық қасиеттерін анықтап, арнайы мақсатта өзгерту жолдарын білу керек.

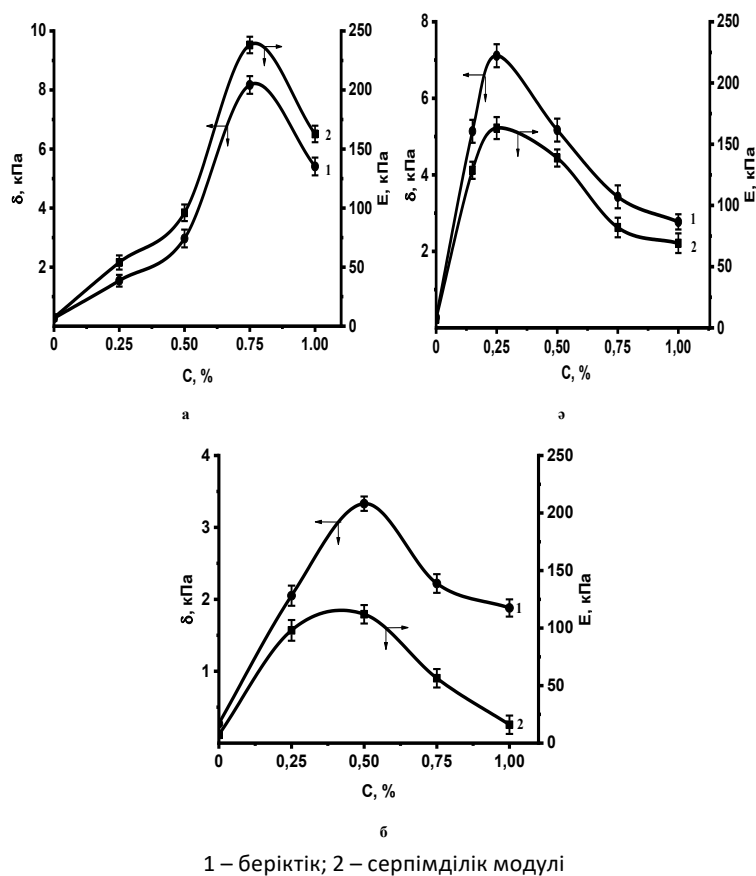
Желатиннің тек өзін ешқандай модификациясыз қолдану желатин негізіндегі полимерлік материалдардың төмен физика – механикалық қасиет көрсетуіне алып келеді, ал бұл өз кезегінде олардың қолданылу аясын шектейді. Осыған байланысты, тігуші агенттердің бірі ретінде лимон және *L*-глутамин қышқылдарымен желатинді үлдір алуды қарастыруға болады. Соңғы уақыттарда биоыдырағыш полимерлер өндірісінде лимон қышқылы тігуші агент ретінде кеңінен қолданылады [15]. Сонымен қатар лимон қышқылы бактериялардың өмір сүруін тежейтін агент болып есептеледі [16]. *L*-глутамин қышқылы фармацевтикада кеңінен қолданылатын [17], табиғатта *L*-формасында кездесетін маңызды аминқышқылдарының бірі. Глутамин қышқылы биоүйлесімді, рН сезімтал хитозан гидрогельдерін гамма сәулелену арқылы егу сополимеризациясы әдісімен алуда мономер ретінде пайдаланылған [18]. Алынған хитозанның егілген глутамин қышқылымен гидрогельді түйіршіктері қатерлі ісікке қарсы дәрілік заттарды тасымалдау жүйесінде қолданылған және олардың қатерлі ісік жасушаларына қарсы тиімділігі бақыланған.

1-ші суретте желатин – хитозан, желатин – лимон қышқылы және желатин – *L*-глутамин қышқылы үлдірлерінің

беріктік және серпімділік модулінің концентрацияларға тәуелділік қисықтары келтірілген. Зерттеу нәтижелері бойынша желатин негізіндегі үлдірлерге хитозанды, лимон және *L*-глутамин қышқылдарын енгізу желатин үлдірінің беріктігін және серпімділік модулін арттыратындығы байқалды. Яғни, 1(а)-суретте хитозан концентрациясының 0,75% дейін артуымен беріктік және серпімділік модулінің артып, одан кейін төмендейтіндігі анықталды. Хитозанның 0,75% концентрациясында желатин үлдірінің беріктігі 0,27 Па мәнінен 8,17 кПа мәніне, ал серпімділік модулін 7,22 кПа мәнінен 238,16 кПа мәніне дейін жоғарылады.

Желатин – лимон қышқылы негізіндегі үлдірлер үшін лимон қышқылының оптималды концентрация 0,25% екендігін көруге болады (1(ә)-сурет). Лимон қышқылының 0,25% ерітіндісі желатин негізіндегі үлдір беріктігін 0,27 кПа мәнінен 7,11 кПа мәніне, ал серпімділік модулін 7,22 кПа мәнінен 163,21 кПа мәніне жоғарылатып, бұдан үлкен шамада төмендейді.

Және *L*-глутамин қышқылының 0,5% ерітіндісі 0,25%; 0,75%; 1,0% ерітінділерімен салыстырғанда желатин негізіндегі үлдір беріктігін 0,27 кПа мәнінен 3,33 кПа мәніне, ал серпімділік модулін 7,22 кПа мәнінен 112,00 кПа мәніне дейін жоғарылатты (1 (б)-сурет).

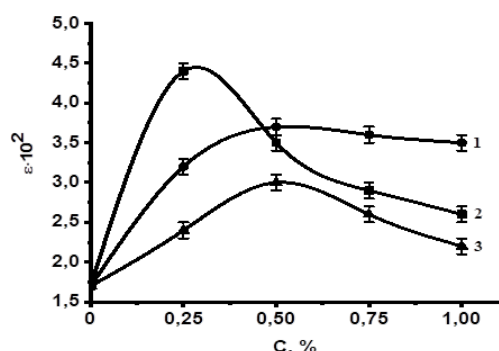


1-сурет – Желатин – хитозан (а), желатин – лимон қышқылы (ә) және желатин – *L*-глутамин қышқылы (б) негізінде алынған үлдірлердің беріктігі мен серпімділік модулінің концентрацияға тәуелділігі

Яғни, зерттеу нәтижелерінен хитозан, лимон қышқылы және *L*-глутамин қышқылы тігуші агенттерінің желатин негізіндегі үлдірдің түзілуіне әсері оңтайлы және әр түрлі екендігі байқалды.

Тігуші агенттердің ең төменгі 0,25% концентрациясында хитозан мен *L*-глутамин қышқылына қарағанда, лимон қышқылы қатысында үлдірдің беріктік және серпімділік модулі жоғары мәндерге ие болатындығы анықталды.

2-суретте осы жүйелердің деформациялану қисықтары келтірілген. Бұл қисықтардан да, 0,25% концентрацияда жоғары деформациялану лимон қышқылы қатысында байқалды.



2-сурет – Желатин – хитозан (1), желатин – лимон қышқылы (2) және желатин – *L*-глутамин қышқылы (3) негізіндегі үлдірлердің деформациясының концентрацияға тәуелділігі

Желатиннің әсіресе, лимон қышқылының қатысында жоғары беріктік және жоғары деформация мәндеріне ие болуы, желатиннің диссоциацияланған карбоксил топтарының және протондаған амин топтарының санының артуынан электростатикалық әрекеттесуі болуы мүмкін [19, 20]. Сонымен бірге бұл байланыстарды тұрақтындыратын полярлы емес тізбектер арасындағы гидрофобтық әрекеттесулер мен сутектік байланыстардың маңызы зор. Олай болса, хитозан молекуласының құрамындағы CH_2OH және OH , *L*-глутамин қышқылының $\text{C}=\text{O}$ және N-H топтарының арасындағы сутектік байланыс желатин негізіндегі үлдірдің құрылымдануына әсер ететін негізгі фактор болуы мүмкін. Лимон қышқылын желатинге қосу өз кезегінде көлденең тігістің түзулуіне алып келіп, полимерлі материалдың гидрофильділігін теңестіріп, сутектік байланыстардың түзілуін қамтамасыз етеді деген болжам жасауға болады.

Желатин – хитозан, желатин – лимон қышқылы және желатин – *L*-глутамин қышқылы үлдірлерінің құрылымдық механикалық қасиеттеріне әр түрлі рН мәндерінің әсерін бақылау олардың асқазан ішек жолындағы өзгерістері жайлы мәліметтерді анықтауға мүмкіндік береді.

Хитозанның 0,75%, лимон қышқылының 0,25% және *L*-глутамин қышқылының 0,5% концентрацияларында беріктік, серпімділік модулінің жоғары болуына байланысты осы концентрацияларын оптималды деп алып, ары қарай ең негізгі қажетті зерттеу – ортаның рН мәніне байланысты реологиялық қасиеттерінің өзгерістері анықталды. Зерттеуге алынған үлгілердің рН мәніне байланысты құрылымдық-механикалық қасиеттерінің өзгерістері 3-ші, 4-ші суреттерде келтірілген.

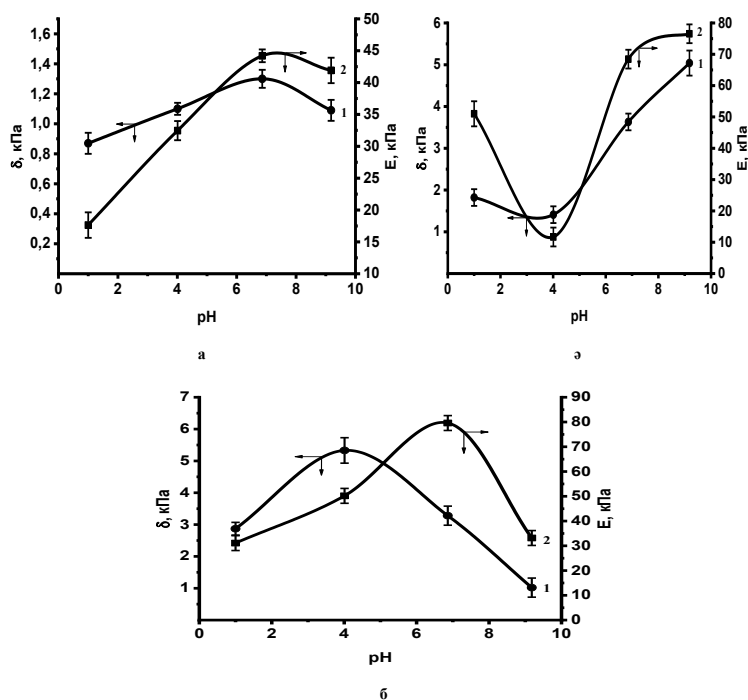
Хитозанның 0,75% ерітіндісін қосу барысында алынған желатин негізіндегі үлдірдің беріктік, серпімділік қасиеттері $\text{pH} = 6,86$ мәнінде жоғары, ал $\text{pH} = 1,0$; $\text{pH} = 4,01$ мәндерінде төмен екендігін көруге болады (3(а)-сурет).

Хитозанның реакциялану қабілетіне орта рН-ның әсері өте зор. Себебі, хитозанның реакциялану қабілетін арттыратын функциональды амин тобы сутегі иондарының белсенділігіне байланысты әртүрлі қасиеттерге ие болады. Хитозан сулы қышқылдық ортада ери алады, нәтижесінде $-\text{NH}_3^+$ топтары есебінен оң заряд алады. Хитозанның аминополисахаридінің протондаған түрі суда еритінін ескере отырып, желатин мен хитозанның комплекстенуі нәтижесінде суда еритін реакция өнімдері де, ерімейтіндері де түзілуі мүмкін. Ал полиэлектролиттік кешеннің түзілуін хитозанның амин және желатиннің карбоксил топтарының арасында пайда болатын пептидтік немесе амидтік байланыстың негізінде түсіндіруге болады.

Деректерге сүйене отырып, қышқыл ортада хитозан-желатин үлдірінің беріктік және серпімділік модулі шамаларының азаюын, хитозанның амин топтарының иондану дәрежесінің төмендеуімен байланыстыруға болады. Ал, $\text{pH} = 6,86$ мәнінде жоғары беріктік және серпімділік модулінің артуы карбоксил топтарының иондану дәрежесінің артуынан болуы мүмкін. Яғни, ортада OH^- иондарының жоғарылауынан ортаның иондық күші өсіп, желатиннің макромолекуласының шырмалануына байланысты деуге болады.

Концентрациясы 0,25% лимон қышқылының қатысында үлдірдің беріктік, серпімділік қасиеттерінің рН мәніне тәуелділік қисығын қарастыратын болсақ, жоғарғы серпімділік модулі $\text{pH} = 6,86$ мәнінде, ал жоғарғы беріктік $\text{pH} = 9,18$ мәнінде көрсетілген. Қышқыл орталарда ($\text{pH} = 1,0$; $\text{pH} = 4,01$) серпімділік және беріктік шамасы төмен (3 (ә) - сурет). Себебі, біріншіден лимон қышқылының қышқылдығымен байланыстыруға болады. Яғни, ортада H^+ иондарының көбеюі ортаның иондық күшін көбейтіп, электростатикалық әрекеттесулерді азайтуы мүмкін. Екіншіден, желатин бетіне лимон қышқылының сутектік немесе гидрофобтық әрекеттесулер арқылы адсорбциясы полимер бетінде диссоциацияланған карбоксил топтарын көбейтіп, гидрофильділігін күшейтіп, бөлек фазаға шығу мүмкіндігін азайтады, құрылымдануын төмендетеді.

Және 3-ші (б) мен 4-ші суреттерден көрініп тұрғандай экстремалды қисықтарды алдық. Желатин және 0,5% *L*-глутамин қышқылы негізіндегі үлдірдің, желатиннің лимон қышқылы және хитозан қатысында алынған

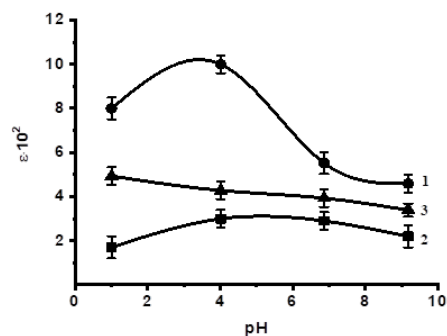


1 – беріктік; 2 – серпімділік модулі

3-сурет – Желатин – хитозан (а), желатин – лимон қышқылы (ә) және желатин – *L*-глутамин қышқылы (б) негізіндегі үлдірлердің беріктік және серпімділік қасиеттеріне орта рН-ның әсері

үлдірлермен беріктік, серпімділік модулі және деформация қасиеттерімен салыстыратын болсақ, келтірілген қисықтарға қарап өзгеше заңдылықты байқауға болады. *L*-глутамин қышқылы-желатин үлдірінің серпімділік модулі, беріктік және деформация қасиеттері рН = 4,01 мәнінде жоғары шамаларға, ал рН = 6,86; рН = 9,18 мәндерінде төмен шамаларға иеленетіндігі байқалды. Орта рН-ның төмен мәндерінде реологиялық қасиеттерінің артуы, молекулааралық сутектік байланыстардың санының жоғарлауымен, ассоциативтік құрылымдардың түзілуімен байланысты болуы мүмкін.

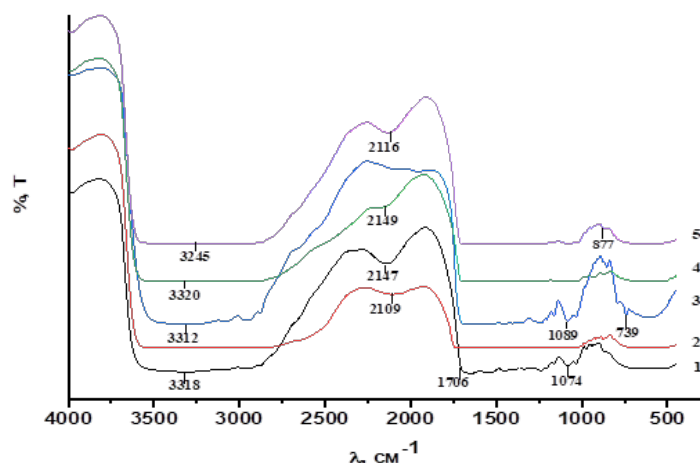
Желатин негізіндегі үлдірлердің әр түрлі рН мәндеріндегі құрылымдық – механикалық қасиеттерін зерттеу барысында алынған нәтижелер хитозан, лимон қышқылы және *L*-глутамин қышқылдарының желатинмен қоспаларының модельді асқазан ішек жолындағы өзгерістері жайлы мәліметтер береді. Тәжірибе нәтижелерінен *L*-глутамин қышқылының желатинмен қоспасы төмен рН мәндерінде берік құрылым түзіп, асқазанның қышқыл ортасының шарттарына төзетіндігін, ал сілтілік ортада *L*-глутамин қышқылы – желатин қоспасының құрылымдық қасиеттері әлсіреп, ішек фазасында инкапсуляцияланған инсулиннің босап шығуына қолайлы жағдай жасайтындығын көруге болады. Осы құрылымдық – механикалық сипаттамалардың нәтижелерін нақтылауда ИҚ спектроскопия әдісі қолданылды.



4-сурет – Желатин – хитозан (1), желатин – лимон қышқылы (2) және желатин – *L*-глутамин қышқылы (3) негізіндегі үлдірлердің деформациясына орта рН-ның әсері

ИҚ спектроскопия әдісімен зерттеу барысында әр түрлі рН мәнінде дайындалған желатин – хитозан, желатин – лимон қышқылы және желатин – *L*-глутамин қышқылы негізіндегі үлдірлер алынды.

Желатин – хитозан негізінде алынған үлдірдің және оған әр түрлі рН мәндерінің (рН = 1.0; 4.01; 6.86; 9.18) әсерін бақылау кезінде алынған үлдірлердің ИҚ спектрлерінде (5-сурет) 3245, 3312, 3318, 3320 cm^{-1} аймақтарында хитозан

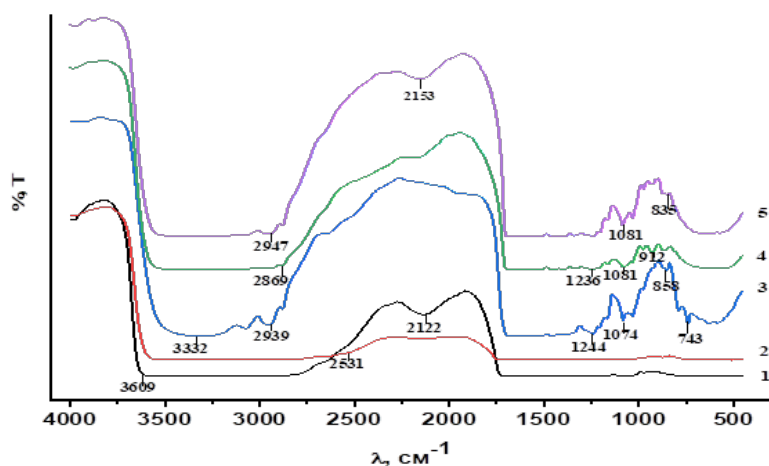


1 – желатин – хитозан; 2 – рН = 1.0, желатин – хитозан;
3 – рН = 4.01, желатин - хитозан; 4 – рН = 6.86, желатин – хитозан; 5 – рН = 9.18, желатин – хитозан

5-сурет – Желатин - хитозан негізінде алынған үлдірдің орта рН-ның өзгерісіндегі алынған ИҚ спектрлері

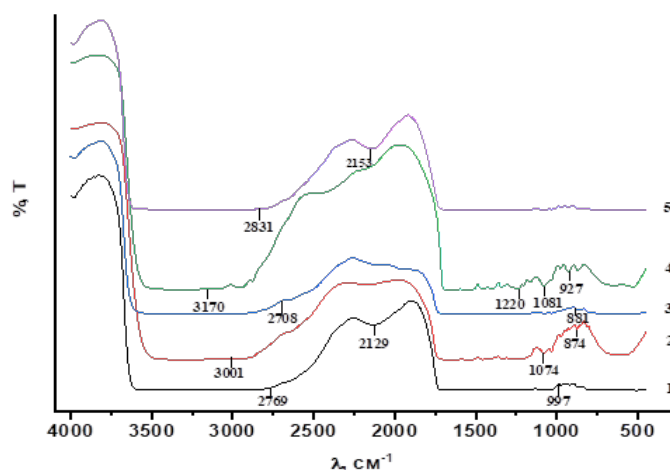
молекуласындағы OH , NH_2 топтарының жолақтары байқалды [21]. 2109, 2116, 2147, 2149 cm^{-1} толқын ұзындығына сәйкес келетін жолақтар С-Н тобына жатқызылады [22]. Желатин молекуласының құрылымымен түсіндірілетін C=O тобына сәйкес жолақ 1706 cm^{-1} толқын ұзындығында байқалды. Желатин – хитозан және рН = 4,01 ИҚ спектрлеріндегі 1074, 1089 cm^{-1} аймақтарындағы жолақтар алифатты аминдердің С-Н созылуына жатқызылды [23]. рН = 4,01; 9,18 ортасына салынған үлдірлердің ИҚ спектрінде 739, 877 cm^{-1} аймақтарында біріншілік және екіншілік аминдерге сәйкес N-H жолақтары байқалды [22].

Желатин – лимон қышқылы негізінде алынған үлдірдің ИҚ спектрінде (6-сурет) лимон қышқылындағы -ОН тобына сәйкес жолақтар 3609, 3332 cm^{-1} аймақтарында пайда болды. 2869, 2939, 2947 cm^{-1} толқын ұзындығына сәйкес келетін әлсіз жолақтар валентті С-Н тербелістеріне жатқызылады [24]. 2531 cm^{-1} аймағында карбон қышқылының ОН тобы байқалды. Желатин – лимон қышқылы негізінде алынған үлдірге әр түрлі рН мәндерінің әсерін бақылау кезінде алифатты аминдердің С-Н созылуына сәйкес келетін жолақтар 1074, 1081, 1236, 1244 cm^{-1} аймақтарында (рН = 1,0; 4,01; 6,86; 9,18 ИҚ спектрлерінде) пайда болды [23]. рН = 4,01; 6,86; 9,18 ИҚ спектрлерінде



1 – желатин – лимон қышқылы; 2 – рН = 1.0, желатин – лимон қышқылы;
3 – рН = 4.01, желатин – лимон қышқылы; 4 – рН = 6.86, желатин – лимон қышқылы;
5 – рН = 9.18, желатин – лимон қышқылы

6-сурет – Желатин – лимон қышқылы негізінде алынған үлдірдің орта рН-ның өзгерісіндегі алынған ИҚ спектрлері



1 – желатин – *L*-глутамин қышқылы; 2 – рН = 1,0, желатин – *L*-глутамин қышқылы;
3 – рН = 4,01, желатин – *L*-глутамин қышқылы; 4 – рН = 6,86, желатин – *L*-глутамин қышқылы;
5 – рН = 9,18, желатин – *L*-глутамин қышқылы

7-сурет – Желатин – *L*-глутамин қышқылы негізінде алынған үлдірдің орта рН-ның өзгерісіндегі алынған ИҚ спектрлері

біріншілік және екіншілік аминдерге сәйкес N-H жолақтары 743, 835, 858, 912 cm^{-1} толқын ұзындықтарында көрінді [22].

Желатин - *L*-глутамин қышқылы негізінде алынған үлдірдің ИҚ спектрінде (7-сурет) 3001, 3170 cm^{-1} толқын ұзындықтарындағы жолақтар OH, NH₂ топтарына сәйкес келеді, бұл *L*-глутамин қышқылының екі негізді амин қышқылы екендігімен түсіндіріледі. 2708, 2769, 2831 cm^{-1} аймақтарындағы жолақтар асимметриялық және симметриялық CH валенттік тербелістеріне сәйкес келеді [25]. Желатин - *L*-глутамин қышқылы негізінде алынған үлдірдің ИҚ спектрінде де 1074, 1081, 1220 cm^{-1} толқын ұзындықтарында рН = 1,0; 4,01 ИҚ спектрлерінде алифатты аминдердің C-N созылуына сәйкес келетін жолақтар байқалды. рН = 1,0; 4,01; 6,86 және желатин - *L*-глутамин қышқылы үлдірінің ИҚ спектрлерінде 874, 881, 927, 997 cm^{-1} аймақтарындағы жолақтар біріншілік және екіншілік аминдердің N-H тербелісіне сәйкес келеді.

ИҚ спектроскопия бойынша алынған мәліметтердің нәтижелерін салыстыратын болсақ, желатин – хитозан, желатин – лимон қышқылы және желатин – *L*-глутамин қышқылы жүйелерінің негізінде алынған үлдірлерге әр түрлі рН мәндерінің (рН = 1,0; 4,01; 6,86; 9,18) әсерін бақылау кезінде үш жүйеде де C-N созылуына сәйкес келетін және біріншілік, екіншілік аминдердің N-H тербелісіне сәйкес келетін жаңа жолақтардың пайда болғандығын көруге болады. ИҚ спектрлердегі бұндай өзгерістер үлдірлерді әр түрлі рН орталарына салу барысында C-H, C-OH, C=O, C-N, N-H, CH(NH₂), CH₂OH байланыс сандарының өзгерісімен байланысты болуы мүмкін.

4. Қорытынды

Қорыта келгенде желатиннің композициялық үлдірлерінің тұрақтылығына асқазан ішек жолы рН мәндерінің әсері реологиялық сипаттамалар мен ИҚ спектроскопия әдістерімен зерттелінді. Әсіресе желатиннің *L*-глутамин қышқылы негізінде алынған үлдірдің рН = 4,01 мәнінде берік құрылымдануы асқазанның қышқыл ортасындағы төзімділігін арттырады. Ал сілтілік ортада жүйенің реологиялық сипаттамаларының төмендеуі дәрілік заттың ағзаның ішек жолдарында тасымалдануына оңтайлы жағдай туғызады. Үлдірдің құрылымдық – механикалық сипаттамаларының мына орта (рН = 1,0; 4,01; 6,86; 9,18) мәндерінде орын алған өзгерістері ИҚ спектроскопия нәтижелерімен айқындалады. Үлдірлерге әр түрлі рН орталарының әсерін бақылау кезінде C-H, C-OH, C=O, C-N, N-H, CH(NH₂), CH₂OH топтарының артуы молекулааралық сутектік байланыстардың санының жоғарылауымен және ассоциативтік құрылымдардың түзілуімен байланысты болуы мүмкін.

Алғыс білдіру

Ерлан Гүлжан Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім Министрлігінің Ph.D. бағдарламасының шәкіртақысына алғыс білдіреді. Бұл зерттеу жұмысы Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінде «Полисахарид гельдеріне инсулинді имобилизациялау» диссертация тақырыбы бойынша жүргізілді.

Әдебиеттер

- 1 International Diabetes Federation. – Diabetes Atlas. 10th edition, 2021.
- 2 American diabetes association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes-2006: A position statement of the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol.29. – Is.9. – P.2140-2157.
- 3 Sheeja VS et al. Insulin therapy in diabetes management // *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. – 2010. – Vol.2, Is.2. – P.98-105.
- 4 van Belle T.L., Coppieters K.T., von Herrath M.G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies // *Physiological Reviews*. – 2011. – Vol.91. – P.79-118.
- 5 Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Factors associated with injection omission/non-adherence in the Global attitudes of patients and physicians in insulin therapy study // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2012. – Vol.14, Is.12. – P.1081-1087.
- 6 Brange J., Langkjaer L. *Insulin Formulation and Delivery*. – New York: Plenum Press, 1997. – P.343-410.
- 7 Sajeesh S., Sharma C.P. Cyclodextrin-insulin complex encapsulated polymethacrylic acid-based nanoparticles for oral insulin delivery // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2006. – Vol.325, Is.1-2. – P.147-154.
- 8 Singh S., Patel D., Patel N.R., Kumar K., Kumar Gautam M. Insulin oral delivery may be possible // *International Journal of Pharma Professional's Research*. – 2010. – Vol.1. – P.46-51.
- 9 Sarmento B., Ribeiro A., Veiga F., Sampaio P., Neufeld R., Ferreira D. Alginate/chitosan nanoparticles are effective for oral insulin delivery // *Pharmaceutical Research*. – 2007. – Vol.24. – №12. – P.2198–2206.
- 10 Almeida H., Amaral M.H., Lobao P. Temperature and pH stimuli-responsive polymers and their applications in controlled and selfregulated drug delivery // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2012. – Vol.2, Is.6. – P.01-10.
- 11 Reis C.P., Ribeiro A.J., Neufeld R.J., Veiga F. Alginate microparticles as novel carrier for oral insulin delivery // *Biotechnology and Bioengineering*. – 2007. – Vol.96, Is.5. – P.977-989.
- 12 Dai C., Wang B., Zhao H., Li B., Wang J. Preparation and characterization of liposomes-in-alginate (LIA) for protein delivery system // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2006. – Vol.47, Is.2. – P.205-210.
- 13 Dang J., Leong K. Natural polymers for gene delivery and tissue engineering // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2006. – Vol.58. – P.487-499.
- 14 Wei Y., Sun C., Dai L., Zhan X., Gao Y. Structure, physicochemical stability and in vitro simulated gastrointestinal digestion properties of β -carotene loaded zein-propylene glycol alginate composite nanoparticles fabricated by emulsification-evaporation method // *Food Hydrocolloids*. – 2018. – Vol.81. – P.149-158.
- 15 Ciriminna R., Meneguzzo F., Delisi R., Pagliaro M. Citric acid: emerging applications of key biotechnology industrial product // *Chemistry Central Journal*. – 2017. – Vol.11. – ID22.
- 16 Korithoski B., Krastel K., Cvitkovitch D.G. Transport and metabolism of citrate by *Streptococcus mutans* // *Journal of Bacteriology*. – 2005. – Vol.187, Is.13. – P.4451-4456.
- 17 Long B., Li J., Song Y., Du J. Temperature Dependent Solubility of α -Form L-Glutamic Acid in Selected Organic Solvents: Measurements and Thermodynamic Modeling // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2011. – Vol.50, Is.13. – P.8354-8360.
- 18 Nisar S., Pandit A.H., Nadeem M., Pandit A.H., Rizvi M.M.A., Rattan S. γ -Radiation induced L-glutamic acid grafted highly porous, pH-responsive chitosan hydrogel beads: A smart and biocompatible vehicle for controlled anti-cancer drug delivery // *International Journal of Biological Macromolecules*. Elsevier B.V., 2021. – Vol.182. – P.37-50.
- 19 Дякина Т.А., Деркач С.Р., Левачев С.М. Концентрированные эмульсии на основе смесей желатинис лецитином: реологические свойства // *Вестник Московского университета*. – 2004. – Т.45, №1. – С.452-456.
- 20 Матвеев В.Н., Кирсанов Е.А., Ремизов С.В. Реология структурированных дисперсных систем // *Вестник Московского университета*. – 2006. – Т.47, №6. – С.393-397.
- 21 Maji K., Dasgupta S. Characterization and in vitro evaluation of gelatin-chitosan scaffold reinforced with bioceramic nanoparticles for bone tissue engineering // *Journal of Materials Research*. – 2019. – Vol.34, Is.16. – P.2807-2818.
- 22 Tolstoy V.P., Chernyshova I.V., Skryshevsky V.A. *Handbook of Infrared Spectroscopy of Ultrathin Films*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Publication, 2003. – P.445-506.
- 23 Stuart B.H. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. – John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2004. – P.80-84.
- 24 Rousi Z., Malhiac C., Fatouros D.G., Paraskevopoulou A. Complex coacervates formation between gelatin and gum Arabic with different arabinogalactan protein fraction content and their characterization // *Food Hydrocolloids*. – 2019. – Vol.96. – P.577-588.
- 25 Rohman A., Man Y.B.C. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy for analysis of extra virgin olive oil adulterated with palm oil // *Food Research International*. – 2010. – Vol.43, Is.3. – P.886-892.

References

- 1 International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 2021*. 10th edition. ISBN 978-2-930229-98-0
- 2 American diabetes association (2006) *Diabetes Care* 29:2140-2157. <http://doi.org/10.2337/dc06-9914>
- 3 Sheeja VS, Reddy MH, Joseph J, Reddy D (2010) *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 2:98-105.
- 4 van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG (2011) *Physiol Rev* 91:79-118. <http://doi.org/10.1152/physrev.00003.2010>
- 5 Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM (2012) *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14:1081-1087. <http://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01636.x>

- 6 Brange J, Langkjaer L (1997) *Insulin Formulation and Delivery*. Plenum Press, New York, USA. P.343-410
- 7 Sajeesh S, Sharma CP (2006) *Int J Pharm* 325:147-154. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.06.019>
- 8 Singh S, Patel D, Patel NR, Kumar K, Kumar Gautam M (2010) *International Journal Of Pharma Professional's Research* 1:46-51.
- 9 Sarmento B, Ribeiro A, Veiga F, Sampaio P, Neufeld R, Ferreira D (2007) *Pharm Res* 24:2198-2206. <http://doi.org/10.1007/s11095-007-9367-4>
- 10 Almeida H, Amaral MH, Lobão P (2012) *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2:01–10. <http://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2609>
- 11 Reis CP, Ribeiro AJ, Neufeld RJ, Veiga F (2007) *Biotechnol Bioeng* 96:977-989. <http://doi.org/10.1002/bit.21164>
- 12 Dai C, Wang B, Zhao H, Li B, Wang J (2006) *Colloid Surface B* 47:205-210. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2005.07.013>
- 13 Dang J, Leong K (2006) *Adv Drug Deliver Rev* 58:487-499. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2006.03.001>
- 14 Wei Y, Sun C, Dai L, Zhan X, Gao Y (2018) *Food Hydrocolloids* 81:149-158. <http://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.02.042>
- 15 Ciriminna R, Meneguzzo F, Delisi R, Pagliaro M (2017) *Chem Cent J* 11:22. <http://doi.org/10.1186/s13065-017-0251-y>
- 16 Korithoski B, Krastel K, Cvitkovitch DG (2005) *J Bacteriol* 187:4451-4456. <http://doi.org/10.1128/JB.187.13.4451-4456.2005>
- 17 Long B, Li J, Song Y, Du J (2011) *Ind Eng Chem Res* 50:8354-8360. <http://doi.org/10.1021/ie200351b>
- 18 Nisar S, Pandit AH, Nadeem M, Pandit AH, Rizvi MMA, Rattan S (2021) *Int J Biol Macromol* 182:37-50. <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.134>
- 19 Dyakina TA, Derkatch SR, Levachev SM (2004) *Bulletin of Moscow University [Vestnik Moskovskogo universiteta]* 45:452-456. (In Russian)
- 20 Matveyenko VN, Kirsanov YeA, Remizov SV (2006) *Bulletin of Moscow University [Vestnik Moskovskogo universiteta]* 47:393-397. (In Russian)
- 21 Maji K, Dasgupta S (2019) *J Mater Res* 34:2807-2818. <http://doi.org/10.1557/jmr.2019.170>
- 22 Tolstoy VP, Chernyshova IV, Skryshevsky VA (2003) *Handbook of Infrared Spectroscopy of Ultrathin Films*. John Wiley & Sons, Inc. Publication, Hoboken, New Jersey, USA. <http://doi.org/10.1002/047123432X>
- 23 Stuart BH (2004) *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. <http://doi.org/10.1002/0470011149>
- 24 Rousi Z, Malhiac C, Fatouros DG, Paraskevopoulou A (2019) *Food Hydrocolloids* 96:577-588. <http://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.06.009>
- 25 Rohman A, Man YBC (2010) *Food Res Int* 43:886-892. <http://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.12.006>