



УДК 541.18:544.7

**МОДИФИЦИРОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТИ ЖЕЛАТИНОВЫХ МИКРОКАПСУЛ
ХОЛЕСТЕРИНА КАТИОННЫМИ ПОЛИМЕРАМИ РЯДА POLYQUATERNIUM
SURFACE MODIFICATION GELATIN MICROCAPSULES OF CHOLESTEROL
WITH CATIONIC POLYMERS POLYQUATERNIUM**

**Я.А. Городнюк, И.А. Ахламова, Ю.А. Пенкина, Г.В. Авраменко
Ya.A. Gorodnyuk, I.A. Akhlamova, Yu.A. Penkina, G.V. Avramenko**

*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
Россия, 125047, г. Москва, Миусская пл., 9*

Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 9 Miusskaya Sq, Moscow, 125047, Russia

E-mail: gorodnyuk.yan@mail.ru

Аннотация. Получены микрокапсулы холестерина как структурного аналога гормонов брассиностероидов методом простой коацервации в желатиновую оболочку. Проведена модификация желатиновых оболочек при помощи катионных полимеров ряда Polyquaternium® для предотвращения агрегации микрокапсул. Это позволило обеспечить более полное высвобождение активного вещества по сравнению с микрокапсулами, не подвергнутыми модификации. Определены условия использования каждого из модификаторов.

Résumé. Obtained microcapsules cholesterol as a structural analogue of the hormones brassinosteroids by simple coacervation in a gelatin shell. Modification gelatin shells by means of cationic polymer Polyquaternium to get rid of aggregates of microcapsules to improve the release kinetics of active substance release cholesterol from microcapsules modified in comparison with microcapsules, without further alteration. This can allow for a complete release of the active substance compared to the microcapsules, not subjected to modification. The conditions of use for each of the modifiers.

Ключевые слова: микрокапсулирование; простая коацервация; холестерин; желатин; Polyquaternium; кинетика высвобождения.

Key words: microencapsulation, simple coacervation, cholesterol, gelatin, Polyquaternium, release kinetics.

Введение

Микрокапсулирование широко используется во всех сферах человеческой деятельности. Оно позволяет добиться пролонгированного действия активных веществ, обеспечить их адресную доставку к отдельным органам и клеткам-мишеням, защиту от внешних неблагоприятных условий и ряд других преимуществ. В том числе, оно находит применение в сельском хозяйстве. Одним из решений задач увеличения урожайности и устойчивости растений к внешним факторам среды является воздействие на семена растений фитогормонов стероидного ряда, в частности, брассиностероидов [Персикова, Ходянков, 2008; Bishop, Yokota, 2001; Khrirach et al., 1999]. Включение их в микрокапсулы позволит улучшить действие препарата на протяжении всего периода набухания семян в водной среде вследствие пролонгированного высвобождения. Для более равномерного высвобождения гормона из микрокапсул необходимо избавиться от их агрегатов, которые образуются в процессе капсулирования. С этой целью была произведена модификация поверхности микрокапсул при помощи катионных полимеров. В качестве модельного вещества вместо брассиностероида ввиду его высокой стоимости был использован его структурный аналог холестерин.

Объекты исследования

В работе использовали холестерин (холестерол) производства PanReac (Германия). Растворителем для активного вещества являлся синтетический маслозаменитель, разрешённый к использованию в фармацевтике и косметике, представляющий собой триглицериды каприновой и каприловой кислот (торговое название Rofetan® GTCC) (Ecogreen, США). В качестве материала оболочки использовали желатин со значением рН изоэлектрической точки (pI), равным 5.1, в качестве эмульгатора – полиоксиэтилен сорбитан монолаурат (Полисорбат 20, Tween 20) (Croda, Великобритания), в качестве коацервирующего агента – сульфат натрия (Na_2SO_4). Для количественного определения холестерина использовали серную кислоту концентрированную, уксусную кислоту ледяную, ортофосфорную кислоту концентрированную, гексагидрат хлорида железа III ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$), хлороформ (х. ч.) и этиловый спирт 96%. Для модификации поверхности желатиновой оболочки использовали катионные полиэлектролиты марки Polyquaternium®: Polyquaternium-11, Polyquaternium-16 и Polyquaternium-44 (BASF, Германия). Структурные формулы и их названия представлены в таблице 1.

Технические характеристики использованных в работе полиэлектролитов Polyquaternium® представлены в таблице 2.

Экспериментальная часть

Методика микрокапсулирования.

Микрокапсулирование проводили методом простой коацервации на основе методики, применённой нами ранее [Городнюк и др., 2014]. Навеску холестерина массой 0.3 г растворяли в смеси триглицеридов каприновой и каприловой кислот (Rofetan® GTCC) объёмом 1.5 мл с добавлением 0.1 г эмульгатора Tween-20 (Полисорбат-20). Полученную смесь эмульгировали в 25 мл 3%-ного водного раствора желатина на протяжении 10 минут при скорости вращения мешалки 500 об/мин. Для инициации коацервации в эмульсию добавляли 10 мл 20%-ного раствора сульфата натрия (Na_2SO_4) и продолжали перемешивать на скорости 200 об./мин. в течение 15 минут. По окончании перемешивания отбирали образцы готовых микрокапсул для анализа.

Определение эффективности микрокапсулирования. Степень вовлечения холестерина в микрокапсулы, или эффективность микрокапсулирования, определяли как прямым, так и косвенным методом. Для анализа отбирали не менее 7 образцов. Статистический анализ полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики с использованием t -критерия Стьюдента-Фишера в условиях доверительной вероятности $P=1-\alpha=0.95$ [Дёрффель, 1994; Государственная фармакопея ..., 1987].

Косвенный метод.

Эффективность микрокапсулирования определяли по разности исходной концентрации холестерина в системе и его остаточной концентрации в дисперсионной среде после проведения процесса. Для анализа из системы с микрокапсулами отбирали пробу объёмом 3 мл, помещали в делительную воронку, добавляли 10 мл хлороформа и встряхивали раствор в течение 5 минут. Далее закрепляли делительную воронку на штативе и оставляли до разделения слоев. Нижний слой сливали в ёмкость для проведения дальнейшего анализа. Выбор хлороформа в качестве экстрагента определялся тем, что он не смешивается с водой и обладает хорошей способностью растворять активное вещество (холестерин). Количественное содержание холестерина определяли по методу Златкиса–Зака [Карпищенко, 2013], согласно которому 0.1 мл экстракта смешивали с 2.7 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл цветного реактива (раствор хлорида железа (III) в смеси концентрированных ортофосфорной и серной кислот). Реакционная смесь отстаивалась при комнатной температуре в течение 30 мин для полноты протекания реакции в пробе. Холестерин окисляется хлорным железом в

присутствии уксусной, серной и ортофосфорной кислот с образованием продукта реакции, окрашивающего пробу в красно-фиолетовый цвет различной интенсивности в зависимости от содержания холестерина (рис. 1).

Таблица 1

Table 1

Описание и структурные формулы используемых марок Polyquaternium®
[Technical Information Luviquat® Polymer Grades]
Description and structural formulas used stamps of Polyquaternium®

Наименование	Химическое название	Структурная формула
Polyquaternium-11	Кватернизированный сополимер винилпирролидона (VP) и диметиламиноэтилметакрилата (DMAEMA)	
Polyquaternium-16, Polyquaternium-44	Сополимеры винилпирролидона (VP) и кватернизованного винилимидазола (QVI)	

Таблица 2

Table 2

Состав и молекулярная масса полимеров Polyquaternium®
[Technical Information Luviquat® Polymer Grades]
The composition and molecular weight of the polymers Polyquaternium®

Наименование	Состав, % мас.			Анион	Содержание основного вещества, %	Молекулярная масса (по данным динамического светорассеяния), Да [4]	Плотность заряда, мэкв/г
	VP	QVI	DMAEMA				
Polyquaternium-11	67	–	33	Этилсульфат	19–21	1000000	0.8
Polyquaternium-16 (Luviquat Excellence)	5	95	–	Хлорид	38–42	40000	6.1
Polyquaternium-44	60	40	–	Метилсульфат	12.5–13.5	1000000	1.0

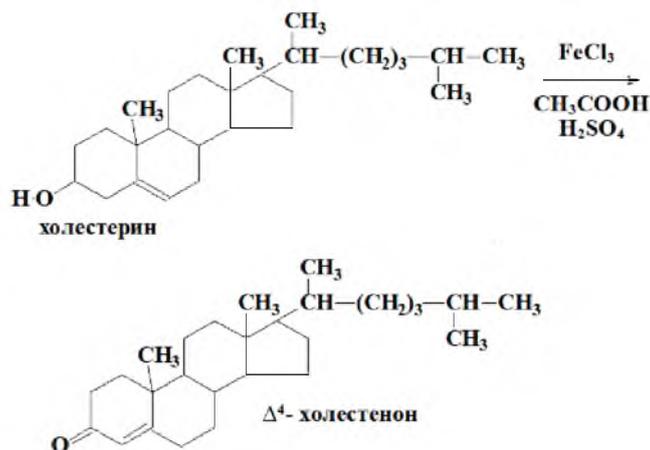


Рис. 1. Реакция холестерина с хлорным железом
 Fig. 1. The reaction of cholesterol with ferric chloride (III)

Окрашенную реакционную смесь переносили в кювету с длиной оптического пути 1.0 см и фотометрировали при длине волны (560±2) нм. Оптическую плотность системы измеряли на спектрофотометре UNICO 1200 (United Products & Instruments, США).

Расчёт эффективности микрокапсулирования проводили по формуле 1:

$$ЭМ_{\text{косв}} = 1 - \frac{C_{p-ра} \cdot V_{p-ра}^{\text{экстр}} \cdot V_{\text{системы}}^{\text{исх}}}{V_{\text{системы}}^{\text{проб}} \cdot m_{\text{исх.навески}}} \cdot 100 \% \quad (1)$$

где $C_{p-ра}$ – концентрация холестерина, определённая по методу Златкиса–Зака, мг/мл; $V_{p-ра}^{\text{экстр}}$ – объём экстракта, взятого для пробоподготовки, мл; $V_{\text{системы}}^{\text{исх}}$ – объём исходной системы, мл; $V_{\text{системы}}^{\text{проб}}$ – объём пробы, отобранной для экстракции из исходной системы; $m_{\text{исх.навески}}$ – масса навески холестерина, внесённой в исходную систему для микрокапсулирования, мг.

Прямой метод.

Определяли количество холестерина, вовлечённого в капсулы. Для анализа микрокапсулы отфильтровывали через фильтр «синяя лента» на воронке Бюхнера. После этого микрокапсулы промывали хлороформом на фильтре для удаления незакапсулированного холестерина. По окончании фильтрации микрокапсулы собирали с фильтра и растворяли в 100 мл дистиллированной воды при интенсивном перемешивании для полного разрушения микрокапсул. Для экстракции отбирали 3 мл полученной системы и экстрагировали её при помощи 10 мл хлороформа. Расчёт эффективности микрокапсулирования проводили по формуле 2. Обозначения приведены в пояснении к формуле 1.

$$ЭМ_{\text{прям}} = \frac{C_{p-ра} \cdot V_{p-ра}^{\text{экстр}} \cdot V_{\text{системы}}^{\text{исх}}}{V_{\text{системы}}^{\text{проб}} \cdot m_{\text{исх.навески}}} \cdot 100 \% \quad (2)$$

Модификация поверхности микрокапсул.

Первоначально система содержала 2.1% желатина, 3.5% масла (Rofetan), 0.23% эмульгатора (Tween-20) и 0.35% холестерина. После получения микрокапсул по методике, приведённой выше, добавляли в систему растворы полимеров Polyquaternium-11, 16, 44 с концентрацией 0.5% масс./об. (в пересчёте на активное вещество) и перемешивали течение 10 минут. После перемешивания систему

фильтровали через фильтр «синяя лента» на воронке Бюхнера. По окончании фильтрации микрокапсулы на фильтре обрабатывали 20%-ным раствором сульфата натрия (Na_2SO_4) для окончательного формирования оболочки. Схема процесса представлена на рисунке 2.

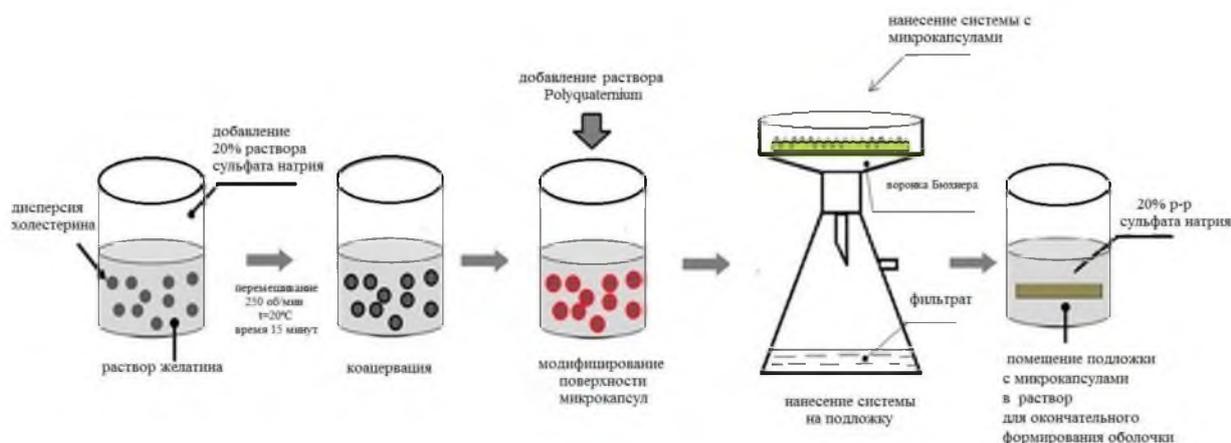


Рис. 2. Схема получения микрокапсул и их осаждения на фильтровальную бумагу
Fig. 2. Preparing microcapsules and their deposition on the filter paper

Микроскопические исследования.

Фотографии микрокапсул получали с помощью оптического микроскопа (Микромед, Россия) с подключённой видеокамерой (Philips, США).

Результаты и их обсуждение

В таблице 3 представлены обобщённые результаты определения эффективности микрокапсулирования холестерина в желатиновую оболочку.

Таблица 3
Table 3

Результаты определения эффективности микрокапсулирования The results of the efficiency of microencapsulation

Эффективность микрокапсулирования, %	
Прямой метод	Косвенный метод
87.74±2.81	93.12±0.82

Значения эффективности микрокапсулирования холестерина, полученные обоими методами, имели сопоставимые значения. Результаты прямого метода оказались несколько ниже. Это можно объяснить тем, что при определении эффективности микрокапсулирования прямым методом существует вероятность того, что микрокапсулы были разрушены не полностью, часть холестерина осталась внутри них и не перешла в экстракт, используемый для количественного определения.

В таблице 4 представлены данные о количестве катионных полимеров, добавленных в системы для модификации поверхности микрокапсул при введении в систему разных объёмов 0,5 % растворов катионных полимеров.

По окончании модификации поверхности желатиновых микрокапсул отбирали пробы для микроскопического анализа. Фотографии микрокапсул представлены на рисунках 3, 4, 5.



Таблица 4
Table 4

Концентрации катионных полиэлектролитов (модификаторов), вводимых в системы с желатиновыми микрокапсулами
The concentration of the cationic polyelectrolyte (modifier) introduced into the system with a gelatin microcapsule

Наименование модификатора (PQ)	Объём системы после модификации, мл	Количество 0.5 % (масс./об.) раствора PQ, мл	Концентрация модификатора (PQ) в системе, %
Polyquaternium-11	37.5	1	0.013
	39.5	3	0.04
	41.5	5	0.06
	43.5	7	0.08
Polyquaternium-16	37.5	1	0.013
	39.5	3	0.04
	41.5	5	0.06
	43.5	7	0.08
Polyquaternium-44	37.5	1	0.013
	39.5	3	0.04
	41.5	5	0.06
	43.5	7	0.08

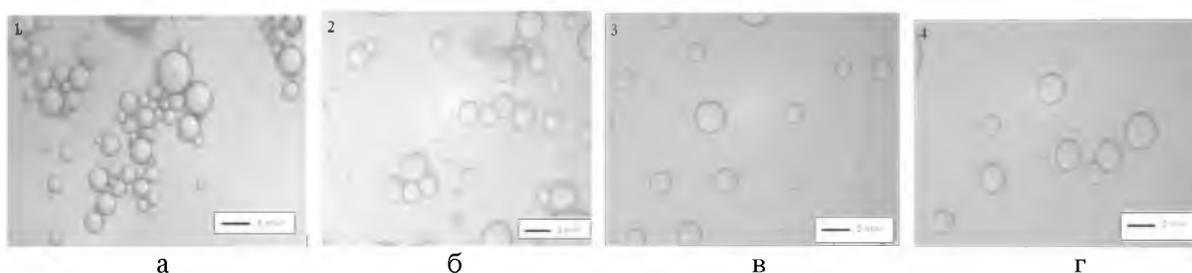


Рис. 3. Микрокапсулы, модифицированные при помощи PQ-44. Концентрация модификатора в системе: а – 0.013%, б – 0.04%, в – 0.06%, г – 0.08

Fig. 3. The microcapsules modified with PQ-44. The concentration of the modifier in the system: а – 0.013%, б – 0.04%, в – 0.06%, г – 0.08%

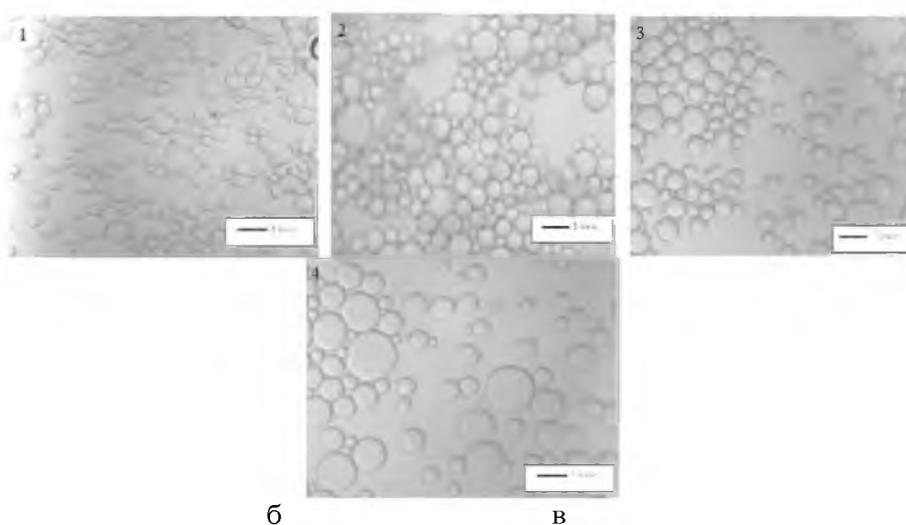


Рис. 4. Микрокапсулы, модифицированные при помощи PQ-16. Концентрация модификатора в системе: а – 0.013%, б – 0.04%, в – 0.06%, г – 0.08%

Fig. 4. The microcapsules modified with PQ-16. The concentration of the modifier in the system: а – 0.013%, б – 0.04%, в – 0.06%, г – 0.08%

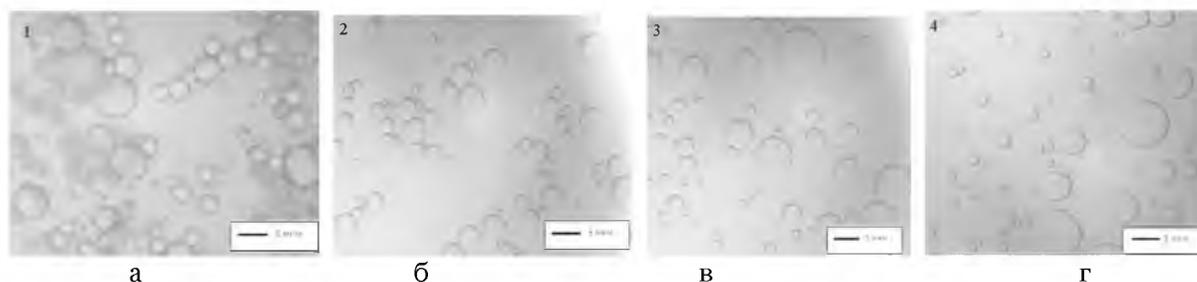


Рис. 5. Микрокапсулы, модифицированные при помощи PQ-11. Концентрация модификатора в системе: а – 0.013%, б – 0.04%, в – 0.06%, г – 0.08%

Fig. 5. The microcapsules modified with PQ-11. The concentration of the modifier in the system: а – 0.013%, б – 0.04%, в – 0.06%, г – 0.08%

Как видно из рисунков 3а, 4а, 5а, обработка желатиновых микрокапсул модификаторами в концентрации 0.013% не способствовала разъединению микрокапсул. При концентрации модификаторов 0.04% наблюдалась частичная их дезагрегация (рис. 3б, 4б, 5б). Полное разъединение микрокапсул наблюдалось при обработке систем модификаторами в концентрациях 0.06% (рис. 3в, 4в, 5в) и 0.08% (рис. 3г, 4г, 5г).

В дальнейших экспериментах мы использовали минимально эффективную концентрацию модификатора в 0.06% масс./об.

Во всех системах были измерены значения водородного показателя, данные представлены в таблице 5. Значения pH всех систем находились в нейтральной области (чуть ниже 7), что выше изоэлектрической точки используемого образца желатина (pI 5.1). При этих pH адсорбционный слой желатина приобретал отрицательный поверхностный заряд в результате диссоциации карбоксильных групп, что делало возможным образование полиэлектролитных комплексов (ПЭК) желатин-Polyquaternium на поверхности микрокапсул благодаря электростатическому взаимодействию карбоксильных групп желатина с положительно заряженным четвертичным атомом азота поликатионов.

Таблица 5
Table 5

Значения водородного показателя систем с микрокапсулами до и после модификации катионными полимерами ряда Polyquaternium
 pH value systems with microcapsules before and after the modification of a number of cationic polymers Polyquaternium

№	Система с микрокапсулами	Значение pH
1	До модификации	6.74
2	После модификации 0.5% раствором PQ-11	6.76
3	После модификации 0.5% раствором PQ-16	6.81
4	После модификации 0.5% раствором PQ-44	6.92

Формирование адсорбционных слоёв на поверхности микрокапсул до и после модификации. Адсорбционный слой желатина, образующий оболочку микрокапсул, является упорядоченным и плотным. Значение pH системы с микрокапсулами после процесса коацервации составляет 6.5–7.0, что выше значения изоэлектрической точки желатина (pI 5.1). При этом значении pH адсорбционный слой желатина приобретает отрицательный поверхностный заряд в результате диссоциации карбоксильных групп. Поскольку при pH 6.5–7.0 степень их диссоциации существенно меньше 1, потенциал поверхности является относительно небольшим (менее 25 мВ). В итоге молекулярное притяжение преобладает над электростатическим отталкиванием и происходит агрегация микрокапсул в растворе.

Второй адсорбционный слой на микрокапсулах образован молекулами катионного полиэлектролита PQ, растворимого в дисперсионной среде. Для PQ-11 и

PQ-44 адсорбция является химической в результате взаимодействия карбоксильных групп желатина $-COO^-$ с четвертичным атомом азота поликатионов [Букаръ и др. 2008; Пенкина, 2011]. Адсорбционный слой PQ является рыхлым и гидратированным. Перекрытие таких поверхностных слоёв при сближении частиц приводит к возникновению стерического отталкивания. Кроме того, при таком строении адсорбционных слоёв происходит перезарядка поверхности, в результате чего при взаимодействии частиц стерическое отталкивание суммируется с электростатическим отталкиванием, что эффективно препятствует агрегации микрокапсул.

Согласно литературным данным [Букаръ и др. 2008; Пенкина, 2011], ПЭК между желатином и PQ-16 не образуется. В данном случае происходит только физическая адсорбция макромолекул модификатора (PQ-16) на поверхности желатиновых микрокапсул. Деагрегация микрокапсул обусловлена действием как стерического, так и электростатического отталкивания по причине перезарядки поверхности вследствие физической адсорбции.

Кинетика высвобождения холестерина из микрокапсул до и после модификации поверхности. Из литературных данных [Шалбаева 1984; Мамытбеков, 1993, Стецюра и др., 2013; Володько, 2014; Shi et al., 2006; Saleem et al, 2012] известно, что комплексы, образованные в результате взаимодействия сильных полиэлектролитов, устойчивы во всём интервале pH , поскольку оба компонента полностью ионизированы при всех значениях pH . ПЭК, образующийся из слабых полиэлектролитов, устойчив в ограниченном интервале pH , который определяется строением и свойствами ПЭК, зависящими от многих факторов: природы (полиоснование / поликислота / полиамфолит) и структуры полиэлектролитов (ММ, конформации макромолекул, плотности заряда и распределения ионизированных групп вдоль полимерной цепи), силы полиоснования и поликислоты, а также от условий формирования ПЭК (pH и ионной силы раствора, температуры, продолжительности взаимодействия, концентраций и соотношения полимеров).

В частности, комплексы желатин-PQ в кислой среде растворяются быстрее, чем в нейтральной или щелочной [Букаръ и др. 2008; Пенкина, 2011]. Это связано с тем, что желатин является полиамфолитом и при pH 4.0 его макромолекулы в составе ПЭК приобретают положительный заряд из-за протонирования свободных аминогрупп, в результате чего происходит отталкивание одноимённо заряженных групп макромолекул желатина и PQ, и, как следствие, более быстрое растворение ПЭК.

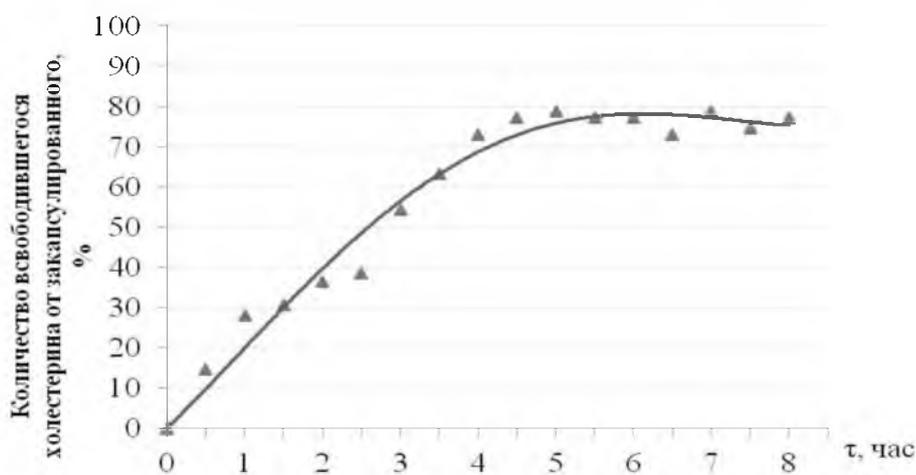


Рис. 6. Кривая высвобождения холестерина из немодифицированных микрокапсул в водную среду
 Fig. 6. The curve of the unmodified cholesterol release microcapsules in aqueous medium

Важнейшей характеристикой микрокапсулированных форм является кинетика высвобождения активного вещества из микрокапсул. Мы исследовали кинетику высвобождения холестерина из микрокапсул до и после модификации их поверхности

в цитратный буфер (pH 4.0) и воду (pH 6.7–6.9). Профиль высвобождения холестерина из немодифицированных микрокапсул в водную среду представлен на рисунке 6.

Как видно из графика, максимальная степень высвобождения холестерина из микрокапсул составила 78.6% от предельно возможного.

Профили высвобождения холестерина в среды с pH 4.0 и pH 6.7–6.9 из микрокапсул с модифицированной поверхностью показаны на рисунке 7.

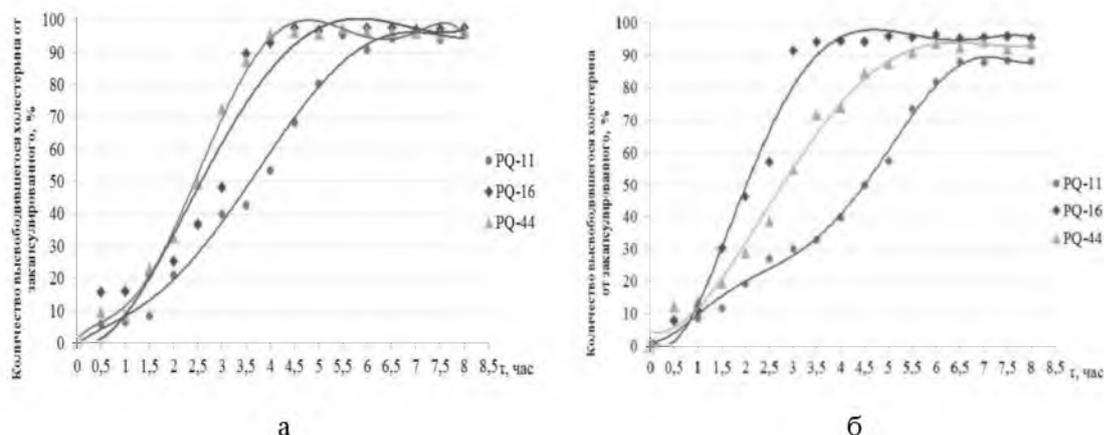


Рис. 7. Кривые высвобождения холестерина из модифицированных микрокапсул в цитратный буфер (pH 4.0) и воду (pH 6.7–6.9)

Fig. 7. The curves of cholesterol modified release microcapsules in citrate buffer (pH 4.0) and water (pH 6.7–6.9)

Профили кривых высвобождения для систем с микрокапсулами, модифицированными при помощи RQ-16, при данных значениях pH оказались схожими. В течение первых двух часов высвобождение холестерина из микрокапсул было более интенсивным в водную среду с pH 6.7–6.9. Через 4 часа высвобождение холестерина достигло 90% от закапсулированного как в нейтральную среду с pH 6.7–6.9, так и в кислую среду с pH 4.0. Через 5 часов степень высвобождения достигла максимального значения и составила 95.7% в среду с pH 6.7–6.9 и 97.6% в среду с pH 4.0. Как упомянуто ранее [Букаръ и др. 2008; Пенкина, 2011], при значениях pH 6.0–7.0, при которых проводился процесс модификации, ПЭК между желатином и RQ-16 не образуется. Поскольку в данном случае десорбция макромолекул RQ на поверхности желатиновых микрокапсул, как и адсорбция, является физической, то её протекание, в частности кинетика, не зависит от значения pH среды.

Профили кривых высвобождения для систем с микрокапсулами, модифицированными при помощи RQ-44, при двух значениях pH оказались схожими в течение первых 3.5 часов, далее характер высвобождения становится различным. Через 4 часа высвобождение холестерина достигло 95.7% от закапсулированного в кислую среду с pH 4.0 и 74.1% в среду с pH 6.7–6.9. Через 4.5 часа степень высвобождения в кислую среду с pH 4.0 достигла максимального значения и составила 96.5%, тогда как в среду с pH 6.7–6.9 максимальная степень высвобождения была достигнута только к 6 часам и составила 93.7%.

В случае с RQ-44 высвобождение холестерина в кислую среду происходило интенсивнее, чем в воду, поскольку при значении pH 4.0 ПЭК между желатином и RQ-44 растворялся быстрее. Это связано с тем, что желатин является полиамфолитом и при pH 4.0 его адсорбционный слой на поверхности микрокапсул приобретает положительный заряд из-за протонирования свободных аминогрупп, в результате чего происходит отталкивание одноимённо заряженных групп макромолекул желатина и модификатора, и, как следствие, более активное растворение полиэлектролитного комплекса.

Профили кривых высвобождения для систем с микрокапсулами, модифицированными при помощи RQ-11, при двух значениях pH оказались схожими



в течение первых 3.5 часов, далее характер высвобождения становится различным. Через 4 часа высвобождение холестерина достигло только 39.9% от закапсулированного в среду с pH 6.7–6.9 и 53.3% в среду с pH 4.0. Через 5.5 часа степень высвобождения в кислую среду pH 4.0 достигла максимального значения и составила 95.4%, тогда как в среду с pH 6.7–6.9 максимальная степень высвобождения была достигнута только к 6.5 часам и составила 88.2%. В случае с RQ-11 высвобождение холестерина в кислую среду происходило интенсивнее, чем в воду. Это объясняется теми же факторами, что и в случае с RQ-44.

Замедление скорости высвобождения холестерина из микрокапсул, модифицированных при помощи RQ-11, по сравнению с микрокапсулами, модифицированными RQ-44, связано с различной устойчивостью комплексов, образованных при помощи разных полимеров Polyquaternium. В частности, ПЭК желатин – RQ-11 более устойчив, чем ПЭК желатин – RQ-44, и выбор модификатора зависит от условий использования микрокапсул. Если требуется высвобождение гормона в течение 8 часов, то следует применять RQ-11, при необходимости более быстрого высвобождения (в течение 4–5 часов) можно использовать как RQ-44, так и RQ-16.

Выводы

Проведены исследования по влиянию катионных полимеров различного строения (Polyquaternium-11, 16, 44), используемых для модификации поверхности микрокапсул с оболочкой из желатина, на процесс их агрегации. Определены оптимальные концентрации модификаторов.

При исследовании кинетики высвобождения холестерина было выявлено, что его высвобождение из модифицированных микрокапсул было более полным, чем из немодифицированных, при одинаковом значении pH , что связано с дезагрегацией микрокапсул после модификации. При этом природа модифицирующего полимера оказывает влияние на кинетику высвобождения. Изменение pH среды не повлияло на скорость высвобождения холестерина из микрокапсул, модифицированных при помощи Polyquaternium-16, поскольку при pH 6.0–7.0 ПЭК между заряженными группами желатина и модификатора не образуется, а происходит физическая адсорбция макромолекул модификатора на поверхности микрокапсул. При использовании RQ-11 и RQ-44 высвобождение холестерина в среду с pH 4.0 происходило интенсивнее, чем в воду с pH (6.7–6.9), поскольку в кислой среде ПЭК между желатином и RQ растворялся быстрее.

Возможно использование всех трёх катионных полимеров ряда Polyquaternium, причём выбор модификатора зависит от условий использования микрокапсул. Если требуется высвобождение гормона в течение 8 часов, то следует применять RQ-11, при необходимости более быстрого высвобождения (в течение 4–5 часов) можно использовать как RQ-44, так и RQ-16.

Список литературы References

1. Букарь Н.В., Пенкина Ю.А., Авраменко Г.В., Киенская К.И., Кухаренко А.В. 2008. Микрокапсулирование озонированного растительного масла методом сложной коацервации. *Химическая технология*, 9 (5): 217–220.
Bukar' N.V., Penkina Yu.A., Avramenko G.V., Kienskaya K.I., Kukharenko A.V. 2008. Microencapsulation of ozonized vegetable oil by complex coacervation. *Khimicheskaya tekhnologiya*, 9 (5): 217–220. (in Russian)
2. Володько А.В. 2014. Полиэлектродитные комплексы хитозан-каррагинан. Дис. ... канд. хим. наук. Владивосток, 137.
Volod'ko A.V. 2014. Polielektrolitnye komplekсы khitozan-karraginan [Polyelectrolyte complexes of chitosan carrageenan]. Dis. ... cand. chem. sciences. Vladivostok, 137. (in Russian)
3. Городнюк Я.А., Пенкина Ю.А., Кузнецов В.В., Мацко А.О., Авраменко Г.В. 2014. Микрокапсулирование гормонов стероидного ряда в желатиновую оболочку. *Бутлеровские сообщения*, 38 (4): 27–32.



- Gorodnyuk Ya.A., Penkina Yu.A., Kuznetsov V.V., Matsko A.O., Avramenko G.V. 2014. Microencapsulation of steroid hormones in the gelatin shell. *Butlerov Communications*, 38 (4): 27–32. (in Russian)
4. Дёрффель К. 1994. Статистика в аналитической химии. М., Мир, 268.
- Derffel' K. 1994. Statistika v analiticheskoy khimii [Statistics in analytical chemistry]. Moscow, Mir, 268. (in Russian)
5. Карпищенко А.И. (ред.). 2013. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. Т. 2. М., ГЭОТАР-Медиа, 792.
- Karpishhenko A.I. (red.). 2013. Meditsinskie laboratornye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike. T. 2 [Medical laboratory technology: guidance for clinical laboratory diagnostics. Vol. 2]. Moscow, GEOTAR-Media, 792. (in Russian)
6. Мамытбеков Г.К. 1993. Взаимодействие амфотерных полимеров с синтетическими полиэлектролитами в водных и водно-солевых растворах. Дис. ... канд. хим. наук. Алма-Ата, 144.
- Mamytbekov G.K. 1993. Vzaimodeystvie amfoternykh polimerov s sinteticheskimi polielektrolitami v vodnykh i vodno-solevykh rastvorakh [Interaction amphoteric polyelectrolytes with synthetic polymers in aqueous and aqueous salt solutions]. Dis. ... cand. chem. sciences. Alma-Ata, 144. (in Russian)
7. Пенкина Ю.А. 2011. Микрокапсулирование озонидов триглицеридов ненасыщенных карбоновых кислот методом сложной коацервации. Дис. ... канд. техн. наук. М., 167.
- Penkina Yu.A. 2011. Mikrokapsulirovanie ozonidov triglitsyeridov nenasyshchennykh karbonovykh kislot metodom slozhnoy koatservatsii [Microencapsulation ozonides triglycerides of unsaturated carboxylic acids by complex coacervation]. Dis. ... cand. tech. sciences. Moscow, 167. (in Russian)
8. Персикова Т.Ф., Ходянков А.А. 2008. Природный фитогормон гомобрассинолид – важный резерв повышения урожайности и качества льна-долгунца. *Агрoхимический вестник*, 1: 19–21.
- Persikova T.F., Khodyankov A.A. 2008. Natural plant hormone homobrassinolide - an important reserve for increasing the yield and quality of fiber flax. *Agrochemical Herald*, 1: 19–21. (in Russian)
9. Стецюра С.В., Буланов М.С., Маляр И.В. 2013. Внутренние и внешние электростатические поля как факторы формирования покрытия из полиэлектролитных молекул. *Известия Саратовского университета. Физика*, 13 (2): 71–77.
- Stetsyura S.V., Bulanov M.S., Malyar I.V. 2013. Internal and external electrostatic fields as a coating formation of the polyelectrolyte molecules. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 13 (2): 71–77. (in Russian)
10. Шалбаева Г.Б. 1984. Структура и свойства полимерных композиций на основе полиэлектролитных комплексов. Дис. ... канд. хим. наук. М., 156.
- Shalbaeva G.B. 1984. Struktura i svoystva polimernykh kompozitsiy na osnove polielektrolitnykh kompleksov [The structure and properties of polymer compositions based on polyelectrolyte complexes]. Dis. ... cand. chem. sciences. Moscow, 156. (in Russian)
11. Государственная фармакопея СССР. 1987. XI издание. Выпуск 1. Общие методы анализа. М., Медицина, 335.
- Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR [State Pharmacopoeia of the USSR]. 1987. XI izdanie. Vypusk 1. Obshchie metody analiza [XI edition. Issue 1. General methods of analysis]. Moscow, Meditsina, 335. (in Russian)
12. Bishop G.J., Yokota T. 2001. Plants steroid hormones, brassinosteroids: Current highlights of molecular aspects on their synthesis/metabolism, transport, perception and response. *Plant Cell Physiology*, 42: 114–120.
13. Khripach V.A., Zhabinskii V.N., de Groot A.E. 1999. Brassinosteroids. A new class of plant hormones. San Diego, Academic Press, 456.
14. Saleem M.A., Kotadia D.R., Kulkarni R.V. 2012. Effect of Formulation Variables on Dissolution of Water-Soluble Drug from Polyelectrolyte Complex Beads. *Dissolution Technologies*, 11: 21–28.
15. Shi X.W., Du Y.M., Sun L.P., Zhang B.Z., Dou A. 2006. Polyelectrolyte Complex Beads Composed of Water-Soluble Chitosan/Alginate: Characterization and Their Protein Release Behavior. *Journal of Applied Polymer Science*, 100 (6): 4614–4622.
16. Technical Information Luviquat® Polymer Grades. Available at: <http://dewolfchem.com/wp-content/uploads/2013/08/Luviquat-TDS.pdf> (accessed 4 February 2017).