

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н. Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ»

**ПОЛИСАХАРИДСОДЕРЖАЩИЕ ГИБРИДНЫЕ
ГИДРОГЕЛИ: КИНЕТИКА ГЕЛЕОБРАЗОВАНИЯ,
СОРБЦИОННЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 «Химия»

Института химии

Антипова Дениса Александровича

Научный руководитель
старший преподаватель кафедры

О.Н. Малинкина

Заведующий кафедрой
д. х. н., профессор

А. Б. Шиповская

Саратов 2023

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Гидрогели являются перспективными системами для косметологии и биомедицины благодаря способности удерживать, доставлять и контролируемо высвобождать биологически активные вещества, лекарственные препараты и стимуляторы клеточного роста [1–2]. Перспективными полимерами для получения гидрогелевых материалов рассматриваются природные полисахариды разной природы [3–4] – нейтральный полисахарид разветвленного строения глюкоманнан (ГМ) [5–8] и катионогенный линейный аминополисахарид хитозан (ХТЗ) [9–11]. В качестве модифицирующих добавок для получения гидрогелей этих полисахаридов с заданными свойствами использовали тетраглицеролат кремния – фармакологически активный гелеобразователь с транскутанной способностью [12–16]; аминокaproновая кислота – кровоостанавливающий агент, тетраборат натрия (ТБН) – антисептик, хлорид натрия и глицерин – вещества, поддерживающие оптимальный гидробаланс. Совместное использование приведенных компонентов способствует формированию биологически активных гидрогелей.

Целью работы является изучение влияния состава на кинетику гелеобразования и сорбционные свойства Si-глюкоманнан-хитозансодержащих гидрогелей.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучение влияния состава на время гелеобразования Si-глюкоманнан-хитозансодержащих гидрогелей на основе ГХ·ХТЗ-38 и ГХ·ХТЗ-200
2. Оценка влияния содержания добавки ТБН на время гелеобразования систем
3. Оценка сорбционных свойств гидрогелей в жидких средах в парах воды

4. Оценка морфологических свойств поверхности выделенной твердой фазы

Структура и объём работы. Работа изложена на 45 листах, содержит 18 рисунков, 11 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и списка используемых источников, включающего 59 наименований и приложений.

В литературном обзоре осуществлен поиск литературных данных о способах модификации материалов на основе глюкоманна и хитозана, использующихся как полимерные матрицы медико-биологического применения и влиянии различных физико-химических факторов на свойства модифицированных гибридных гидрогелей.

В экспериментальной части получены исходные растворы ГМ и ГХ ХТЗ, а также полисахаридные компоненты при равном объёмном соотношении:

- 0.5 мас.% ГМ + 4 мас.% ГХ ХТЗ-38 в 4% АмК без/с 0.1% NaCl,
- 0.2 мас.% ГМ + 4 мас.% ГХ ХТЗ-200 в 4% АмК без/с 0.1% NaCl.

Гидрогели получены смешением полисахаридной компоненты с глицериновыми растворами тетраглицеролата кремния и 10% ТБН в объёмных соотношениях: от 1:1 до 3:1.

С помощью различных методов определены: показатели кислотности систем, реограммы вязкости, кинетика гелеобразования, сорбционные свойства гидрогелей в паровой и жидких средах, а также морфология и заряд поверхности выделенной твердой фазы гидрогелей.

Обсуждение результатов работы содержит результаты и выводы по проделанной научно-исследовательской работе. На первом этапе проведено исследование свойств исходных водных растворов ГМ в диапазоне концентраций полимера 0.25 – 1.0 мас.%. Полученные растворы представляли собой полупрозрачные гомогенные системы разной вязкости со значением $pH = 4.47 - 5.36$. Получены зависимости вязкости исходных водных растворов ГМ при разных температурах в условиях простой

сдвиговой деформации методом ротационной вискозиметрии. На следующем этапе проведено исследование реологических свойств смесевых систем на основе водного раствора ГМ добавкой 20% ТБН в глицерине в следующих объемных соотношениях: 1 : 0.025 (для 0.5 мас.% ГМ), 1 : 0.02 (для 0.7, 1.0, 1.2 и 1.5 мас.% ГМ). Определено, что введение ТБН в водный раствор ГМ приводит к структурированию смесевой системы, что выражается в увеличении вязкости. Установлено, что с повышением температуры вязкость системы снижается.

Проведена качественная оценка влияния добавки комплексообразователя ТБН на значения рН и время гелеобразования смесевых систем на основе водного раствора ГМ и 20% ТБН в глицерине. Установлено, что при малом $C_{ГМ}/C_{ТБН}$ время гелеобразования и рН смесевых систем имеет наибольший разброс значений, что, возможно, объясняется разной исходной вязкостью системы (содержанием воды). С повышением содержания ТБН время гелеобразования и рН смесевых систем уменьшается. Возможно, что такое снижение рН обусловлено наличием в системе полиола, который препятствует полному гидролизу ТБН.

На основе проведенной качественной оценки дальнейшие исследования гелеобразования проведены с 0.5 мас.% водным раствором ГМ и менее концентрированной добавкой ТБН (10%) в глицерине или воде. Установлено, что время гелеобразования и рН смесевой системы на основе водного раствора ГМ с ТБН в воде выше, чем для аналогичной системы с использованием ТБН в глицерине. Причём, в исследуемом диапазоне компонентов показано, что с повышением содержания ТБН в воде рН смеси незначительно повышается с 8.0 до 9.2, а в системе с использованием ТБН в глицерине – снижается с 8.0 до 6.2. Возможно, наличие в системе полиола препятствует протеканию полного гидролиза ТБН. Однако зависимости времени гелеобразования от $C_{ГМ}/C_{ТБН}$ имеют сходный характер, а именно, увеличивается с повышением содержания добавки ТБН. В результате проведенного сравнения систем с добавкой ТБН в воде и глицерине

установлено, что использование водного раствора приводит к более длительному формированию гидрогелей со значительно более высоким значением рН, которое превышает допустимое значение для дерматологических препаратов косметологического или медицинского назначения.

Оценено время гелеобразования и рН систем на основе 0.5 мас.% ГМ + 4 мас.% ГХ·ХТЗ-38 в 4% АмК без/с 0.1% NaCl и тетраглицеролата кремния без/с 10% ТБН в объемных соотношениях смеси раствор полисахаридов : гелеобразователь 1:1, 1.5:1 и 2:1. По зависимости времени гелеобразования и рН смесевых систем на основе ГМ и ГХ ХТЗ с добавкой тетраглицеролата кремния без/с ТБН и NaCl от соотношения $C_{(ГМ+ХТЗ)}/C_{Si}$ при 20 и 37°C определено, что при повышении концентрации полисахаридов и уменьшении концентрации гелеобразователя $Si(OGly)_4$ (т.е. в ряду увеличения $C_{(ГМ+ХТЗ)}/C_{Si}$) время гелеобразования исследуемых систем увеличивается без добавки ТБН и снижается в присутствии добавки ТБН, причём добавка NaCl не оказывает существенного влияния на время гелеобразования систем. Так же показано, что введение добавок NaCl и ТБН повышает рН исходных систем. Определена наиболее быстро гелирующаяся система на основе ГХ·ХТЗ-38 при объемном соотношении смеси раствор полисахаридов: гелеобразователь 2:1, время золь-гель перехода при физиологической температуре составляет 4.5 мин.

Аналогично оценено время гелеобразования и рН систем на основе 0.2 мас.% ГМ + 4 мас.% ГХ·ХТЗ-200 в 4% АмК без/с 0.1% NaCl и тетраглицеролата кремния без/с 10% ТБН в объёмных соотношениях "смесевой раствор полисахаридов : гелеобразователь" 1:1, 1.5:1, 2:1, 2.5:1 и 3:1 при 20 и 37°C. Из полученных данных определено, что аналогично гелеобразующим системам на основе ГХ·ХТЗ-38 для систем на основе ГХ·ХТЗ-200 введение добавок (NaCl и/или ТБН) повышает рН. Однако, для систем на основе ГХ·ХТЗ-200 влияния температуры на время гелеобразования не обнаружено. Увеличение соотношения $C_{(ГМ+ХТЗ)}/C_{Si}$ в

отсутствие добавки ТБН приводит к увеличению времени гелеобразования, в присутствии ТБН – уменьшению. Определена оптимальная по составу и наиболее быстро гелирующаяся система на основе ГХ·ХТЗ-200 при объемном соотношении смеси раствор полисахаридов: гелеобразователь 2:1, время золь-гель перехода при комнатной температуре составляет 1.3 мин.

С целью оптимизации состава гидрогелей проведена оценка влияния содержания добавки ТБН на время гелеобразования смеси системы на основе 0.2 мас.% ГМ + 4 мас.% ГХ·ХТЗ-200 в 4% АмК и тетраглицеролата кремния при постоянном объемном соотношении "смеси раствор полисахаридов : гелеобразователь" 2:1. Из полученных данных определено, что в ряду повышения концентрации ТБН время гелеобразования имеет минимальное значение при $C_{ГМ}/C_{ТБН} = 2.3$. Таким образом, составы систем на основе ГХ·ХТЗ-38 и ГХ·ХТЗ-200 с минимальным временем гелеобразования соответствуют оптимальному $C_{ТБН}/C_{ГМ}$ при данном соотношении компонентов.

Оценку сорбционных свойств гидрогелей на основе ГХ ХТЗ-38 и ГХ ХТЗ-200 проводили иммерсионным методом в жидких средах в Лас-SBF (pH=7.4, $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$, имитация плазмы крови человека [17]) и в бидистиллированной воде (pH=6.0, $20 \pm 2^\circ\text{C}$) и характеризовали максимальной степенью сорбции. Во всех случаях наблюдалось увеличение массы образцов, максимальная степень сорбции достигалась в течение первых 20 ± 5 мин после начала эксперимента, затем гидрогели начинали растворяться. Оценку сорбционных свойств гидрогелей на основе ГХ ХТЗ-38 и ГХ ХТЗ-200 проводили в парах бидистиллированной воды (pH=6.0, $20 \pm 2^\circ\text{C}$) и характеризовали степенью сорбции. Кинетические кривые сорбции образцов на основе ГХ ХТЗ-38 и ГХ ХТЗ-200 имеют аналогичный вид, типичный для гидрофильных полимерных материалов. Поверхность гидрогелей имеет большое число активных гидрофильных центров сорбции.

Из полученных гидрогелей была выделена твердая фаза путем экстракции водно-глицериновой составляющей. Результаты СЭМ микроскопии твердой фазы показали, что с увеличением содержания полисахаридов в составе приводит к формированию более однородного полимерного матрикса (менее шероховатой поверхности), причём такая закономерность наиболее выражена для образцов на основе ГХ ХТЗ-200.

Установлено, что во всех случаях в ряду увеличения $C_{(ГМ+ХТЗ)}/C_{Si}$ за счет увеличения поликатионов ХТЗ в тонком поверхностном слое суммарный поверхностный заряд становится более положительным. В образцах на основе ХТЗ-38 количество поверхностных катионов больше, чем в образцах на основе ХТЗ-200. При введении добавки ТБН в систему на основе ГХ ХТЗ-38 количество катионов превышает количество анионов и поверхность приобретает положительный заряд. В то время как, системы на основе ГХ ХТЗ-200 характеризуются незначительным увеличением числа отрицательных зарядов на поверхности (возможно это избыток борат-анионов, поскольку в системах на основе ГХ ХТЗ-200 меньше $C_{ГМ}$, чем на основе ГХ ХТЗ-38). Стоит отметить, что подобные Si-хитозан содержащие гидрогелевые системы без ГМ и ТБН имеют положительный потенциал поверхности.

Выводы работы можно представить следующим образом:

1. Исследовано влияние состава гелеобразующей смеси (смесевой раствор полисахаридов: гелеобразователь), модифицирующих добавок (тетрабората и хлорида натрия) и температуры процесса на время формирования гидрогелей.

2. Определено, что оптимальное содержание компонентов гелеобразующей смеси должно составлять: гидрохлорида хитозана 1.31 мас.%, глюкоманнана 0.07–0.16 мас.%, аминокaproновой кислоты 1.31%, тетраглицеролата кремния 19.24%, тетрабората натрия 0.16%, хлорида натрия 0.03%, глицерина 15.23%. рН гелеобразующих композиций составляет 6.3 ± 0.1 .

3. Определены наилучшие составы смеси с высокой скоростью гелирования при температуре живого организма.

4. Установлено, что оптимальное соотношение тетрабората натрия/глюкоманнан с минимальным временем гелирования системы составляет $C_{ГМ}/C_{ТБН} = 2.3$. Время гелирования смеси с основой GX·XT3-200 при температуре $\sim 37^{\circ}\text{C}$ составило 0.9–1.8 мин.

5. Проанализированы сорбционные характеристики образцов гидрогелей на основе GX·XT3-38 и GX·XT3-200. Выявлена высокая сорбционная способность покрытий к имитирующим раневой экссудат модельным средам. Обнаружена способность тестируемых образцов к биорезорбции в условиях, близких к физиологическим.

Список используемых источников

1. Yang, J., Wang, S. Polysaccharide-Based multifunctional hydrogel bioadhesives for wound healing: A review //Gels. – 2023. – Т. 9, № 2. – С. 138.

2. Cai, J. et al. Application of polymer hydrogels in the prevention of postoperative adhesion: A review //Gels. – 2023. – Т. 9, № 2. – С. 98.

3. Jiang, Y. et al. Controlled release of silver ions from AgNPs using a hydrogel based on konjac glucomannan and chitosan for infected wounds //Int. J. Biol. Macromol. – 2020. – Т. 149. – С. 148–157.

4. Yuan, Y. et al. Nano-silver functionalized polysaccharides as a platform for wound dressings: A review // Int. J. Biol. Macromol. – 2022. – Т. 194. – С. 644–653.

5. Zhou, N. et al. Konjac glucomannan: A review of structure, physicochemical properties, and wound dressing applications //J. Appl. Polym. Sci. – 2022. – Т. 139, № 11. – С. 51780.

6. Devaraj, R. D. et al. Health-promoting effects of konjac glucomannan and its practical applications: A critical review //Int. J. Biol. Macromol. – 2019. – Т. 126. – С. 273–281.

7. Yuan, Z. et al. A cellulose/Konjac glucomannan-based macroporous antibacterial wound dressing with synergistic and complementary effects for accelerated wound healing //Cellulose. – 2021. – T. 28. – C. 5591–5609.
8. Gao, S., Guo, J., Nishinari, K. Thermoreversible konjac glucomannan gel crosslinked by borax // Carbohyd. Polym. – 2008. – T. 72, №2. – C. 315–325
9. Thirupathi, K. et al. Update on chitosan-based hydrogels: preparation, characterization, and its antimicrobial and antibiofilm applications //Gels. – 2022. – T. 9, № 1. – C. 35.
10. Guo, L. et al. Chitosan hydrogel, as a biological macromolecule-based drug delivery system for exosomes and microvesicles in regenerative medicine: A mini review //Cellulose. – 2022. – T. 29, № 3. – C. 1315–1330.
11. Gegel, N. O. et al. Influence of chitosan ascorbate chirality on the gelation kinetics and properties of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels //Polymers. – 2018. – T. 10, № 3. – C. 259.
12. Zulkiflee, I. et al. Silicon-based scaffold for wound healing skin regeneration applications: A concise review //Polymers. – 2022. – T. 14, № 19. – C. 4219.
13. Mesa, M., Becerra, N. Y. Silica/protein and silica/polysaccharide interactions and their contributions to the functional properties of derived hybrid wound dressing hydrogels //Int. J. Biomater. – 2021. – C. 2021.
14. Fan, C. et al. Multi-functional wound dressings based on silicate bioactive materials //Biomaterials. – 2022. – T. 287. – C. 121652.
15. Shadrina, E. V. et al. Formation and pharmacological activity of silicon—chitosan-containing glycerohydrogels obtained by biomimetic mineralization //Rus. Chem. Bull. – 2015. – T. 64. – C. 1633–1639.
16. Khonina, T. G. et al. Structural features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol–gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates //J. Sol-Gel Sci. Technol. – 2020. – T. 95. – C. 682–692.
17. Pasinli, A. et al. Calcium Phosphate Coating of Ti6Al4V by a Na-lactate and Lactic Acid-buffered Body Fluid Solution // European Patent No: 2,296,718 B1. – 2013.