

Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ»

СИНТЕЗ КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩИХ ХИТОЗАНОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студенки 4 курса 412 группы

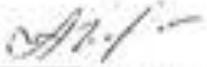
направления 04.03.01. – Химия

Института химии

Журавлевой Юлии Юрьевны

Научный руководитель:

зав. каф., д.х.н., доцент



подпись, дата
17.06.2016

Шиповская А.Б.

Зав. кафедрой:

д.х.н., доцент



подпись, дата
17.06.2016

Шиповская А.Б.

Саратов 2016 год

Введение

Актуальность работы. Органо-неорганические гибридные гидрогели являются перспективными материалами для применения в биомедицине (культивирование клеток, тканевая инженерия), фармакологии (создание систем с контролируемым выделением лекарственных соединений) и медицине (раневые покрытия, биотрансплантаты) [1]. Такие гели получают введением предшественника неорганической фазы (мономера) в раствор органической фазы, например в раствор полимера, с образованием в результате золь-гель синтеза неорганической сетки на матрице органического темплата [2]. Условия формирования (влияние молекулярной массы и концентрации полимера, pH среды, а также времени гелеобразования) гибридных гидрогелей исследованы недостаточно, что затрудняет получение материалов с необходимыми свойствами. Поэтому исследования в области создания органо-неорганических гибридных гидрогелей с заданными параметрами являются актуальными.

В данной работе были проведены исследования на примере гибридных хитозансодержащих гидрогелей. Для получения органической фазы использовали раствор хитозана в гликолевой кислоте. Неорганической фазой служили продукты гидролитической поликонденсации тетраэтоксисилана. Выбор компонентов обусловлен следующим.

Хитозан – биосовместим и биоразлагаем, способствует ранозаживлению, а также действует как усилитель проникновения сквозь эпителий [3]. Хитозансодержащие системы используются для приготовления мукоадгезивных составов, создания систем с замедленным высвобождением лекарственных веществ, улучшения скорости растворения плохо растворимых лекарственных веществ [4]. Гликолевая кислота обладает широким спектром биологически полезных свойств, стимулирует синтез коллагена, благодаря гигроскопичности способствует удержанию влаги в тканях, а также способствует обновлению клеток [5]. Тетраэтоксисилан – используют в качестве прекурсора для получения полиолатов кремния и

гидрогелей на их основе. ТЭОС вступает в реакции гидролиза и поликонденсации, выделяющиеся в ходе реакций полиолы, не оказывают отрицательного влияния на биомакромолекулы, как, например, в случае денатурирующего и/или осаждающего действия одноатомных спиртов [6].

Цель данной работы – синтез органо-неорганических гидрогелей на основе гликолята хитозана. Для достижения вышеуказанной цели были поставлены следующие **задачи**:

- синтез гелеобразующей добавки – тетраглицеролата кремния;
- проведение золь-гель синтеза органо-неорганических гидрогелей на основе гликолята хитозана;
- оценка влияния состава компонентов и условий проведения процесса на время гелеобразования;
- оценка физико-химических параметров гибридных гидрогелей;
- получение гидрогелевых покрытий на основе гликолята хитозана.

В качестве **объектов** исследования использовали гибридные органо-неорганические кремнийхитозансодержащие гидрогели, полученные золь-гель синтезом. Гидрогели получали смещением растворов хитозана с молекулярной массой 38 и 200 кДа в водном растворе гликолевой кислоты и тетраглицеролата кремния ($\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 2 \text{GlyOH}$) в разном массовом соотношении. Температура золь-гель синтеза +4, +20, +37°C.

Структура и объем работы. Выпускная квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, 2 приложений и списка используемых источников, включающего 45 наименований. Работа изложена на 63 листах машинописного текста, содержит 45 рисунков, 12 таблицы.

Основное содержание работы

1. Синтез тетраглицеролата Si

Нами был проведен синтез тетраглицеролата кремния по реакции переестерификации тетраэтоксисилана в избытке полиола (GlyOH) без

катализатора в три стадии. Общая схема реакции может быть представлена уравнением (1) [7]:



Тетраглицеролат кремния в 2х-мольном избытке глицерина представляет собой вязкую прозрачную жидкость, хорошо растворимую в воде. Полученное соединение было охарактеризовано методом рефрактометрии и ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах наблюдали полосы поглощения при 1100–1000 см^{-1} ($\equiv\text{Si-O-Si}\equiv$), 3400-3200 ($\equiv\text{Si-OH}$), характерные для глицеролата кремния.

В работе [8] показана линейная зависимость показателя преломления продуктов реакции (1) от степени переэтерификации, поэтому степень завершенности синтеза $\text{Si(OGly)}_4 \cdot 2 \text{GlyOH}$ определяли рефрактометрическим методом. Показатель преломления (n_D^{25}) исходных веществ и продуктов реакции представлен в табл. 1.

Таблица 1

Показатель рефракции продуктов реакции (1) в ходе синтеза

n_D^{25}	Исходные соединения		Продукт реакции после			
	GlyOH	ТЭОС	I стадии	II стадии	III стадии	EtOH
	1.4729	1.3830	1.4608	1.473	1.4814	1.3611

2. Приготовление гидрогелей хитозана золь-гель синтезом

Гибридные гидрогели получали смешением $\text{Si(OGly)}_4 \cdot 2\text{GlyOH}$ с раствором хитозана в гликолевой кислоте в массовом соотношении от 1:1 до 1:13 без/с добавлением кристаллического NaCl в качестве ускорителя гелеобразования. Системы характеризовались различными значениями pH. После полной гомогенизации системы выдерживали при разных температурах (+4, +20 и +37°C) для протекания золь-гель процесса. Время гелеобразования фиксировали методом «переворачивания колбы». Гидрогелевые покрытия получали методом полива смесового раствора с

добавлением высокомолекулярного пластификатора на полиэтиленовую подложку и выдерживали при повышенной температуре в течение 3 ч.

3. Исследование закономерностей гелеобразования

В работе исследовано влияние температуры (+4, +20, +37°C), гелеобразующей добавки, концентрации и молекулярной массы хитозана, pH среды на время гелеобразования, а также изменение показателя преломления, оптической плотности и мутности в процессе гелеобразования. Установлено, что оптимальной для получения гидрогелей является температура 37°C. При низкой температуре образование гидрогелей происходит значительно дольше.

Известно, что гелеобразование ускоряют соли-электролиты. Для исследований была выбрана соль NaCl, т.к. она не является токсичной и применяется в медицинской практике (например, для получения физраствора). Внесение в исходные растворы полисоли гелеобразующей добавки способствует ускорению золь-гель процесса. Повышение температуры до 37°C приводит к нивелированию разницы во времени гелеобразования для систем без и с добавлением NaCl.

Для изучения влияния pH среды на время гелеобразования использовали исходные растворы, при этом pH среды изменяли в диапазоне от 3.83 до 6.03 введением 5% водного раствора NaOH. Гелеобразование измеряли на примере системы ХТЗ-38 в ГК с $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 2\text{GlyOH}$ в отношении компонентов 2 : 1 при 37°C.

Установлено, что зависимость времени гелеобразования от pH среды имеет сложный характер. В области pH = 3.83 время гелеобразования максимальное, при увеличении pH от 4.70 до 6.03 – резко сокращается.

Известно, что кислота способствует гидролизу глицеролатов кремния, ее влияние на конденсацию является сложным. Замедление гелеобразования в области более низких значений pH можно объяснить образованием устойчивого катионного комплекса глицеролата Si с кислотой, в котором атом кремния находится в координационно-насыщенном состоянии (рис. 1).

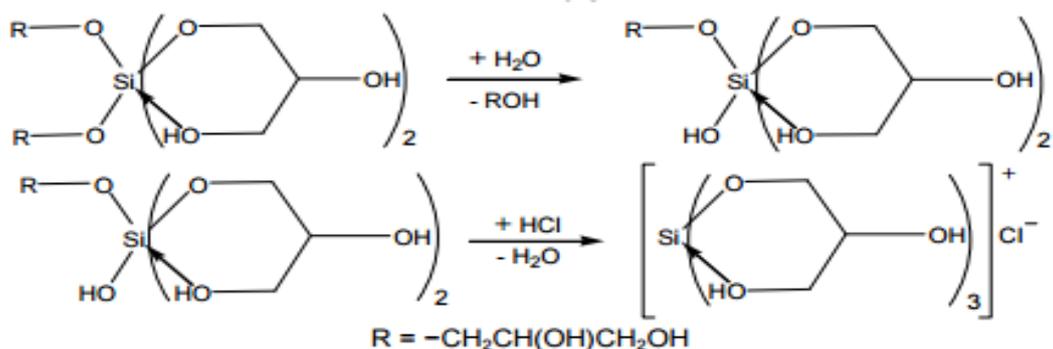


Рис. 1. Образование катионного комплекса глицеролата кремния с HCl [7].

Установленные закономерности гелеобразования подтверждают поликонденсационный механизм образования полимерной фазы кремнийсодержащих глицерогидрогелей и позволяют получать их в оптимальных условиях [7].

Первоначально при растворении глицеролатов кремния в воде образуются истинные растворы. Однако со временем происходит их частичный гидролиз с образованием силанольных групп $\equiv\text{Si}-\text{OH}$. При этом, свободный глицерин, присутствующий в системе, значительно затрудняет гидролиз глицеролатов кремния, играя роль как растворителя, так и стабилизатора-комплексообразователя. Образующиеся $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ -группы конденсируются в дисилоксановые группировки $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$. Кроме того, возможна конденсация силанольных групп с глицерокси-группами с образованием дисилоксановых группировок и глицериновых мостиков между атомами кремния $\equiv\text{Si}-\text{ORO}-\text{Si}\equiv$ (рис. 2).

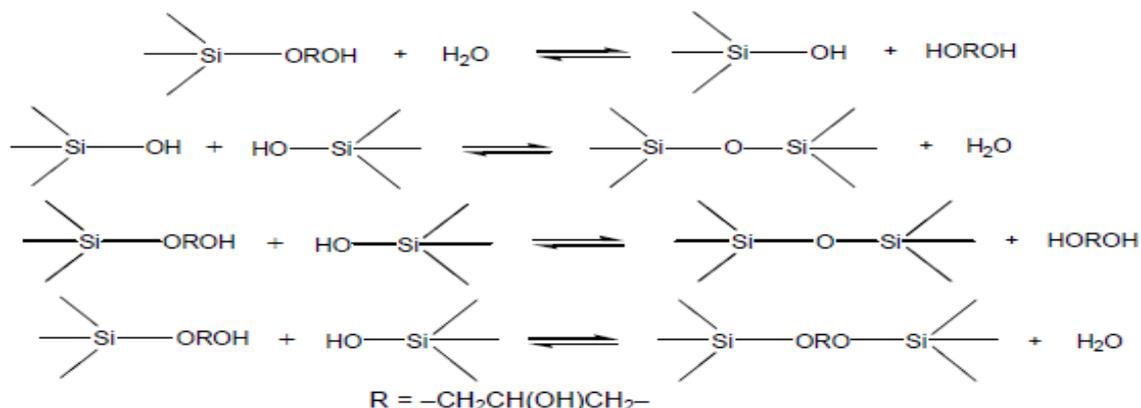


Рис. 2. Схема гидролиза глицеролатов кремния [9].

Происходящие поликонденсационные процессы сопровождаются увеличением вязкости и приводят к превращению истинного раствора в золь, образованный макромолекулами $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 2 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$. Поскольку золь является лиофильным, т.е. образующие его макромолекулы сильно сольватированны и представляют собой рыхлые клубки с большим содержанием жидкой среды (глицерина и воды), не имеющие фазовой границы со средой. Имеющиеся в их составе силанольные группы диссоциируют, обеспечивая отрицательный заряд, т.е. золь глицеролатов Si имеет полиэлектролитную природу. При этом лиофильный характер золя и отсутствие фазовой границы способствуют дальнейшему протеканию процессов гидролиза и конденсации, росту цепей и превращению золя в гомогенный полиэлектролитный гель, представляющий собой трехмерную сетчатую структуру в водно-глицериновой среде. Стабилизации геля способствует комплексообразование по связям $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{C}\equiv$, $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$, $\equiv\text{C}-\text{O}-\text{H}$ и $\text{H}-\text{O}-\text{H}$ [9].

Для изучения влияния концентрации хитозана на время гелеобразования использовали раствор ХТЗ-200 в ГК с $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 2 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, мольное соотношение компонентов 2:1. Гелеобразование проводили при 37°C и $C_{\text{Si}}=\text{const}$. Показано, что увеличение содержания хитозана в системе ускоряет золь-гель синтез. Это коррелирует с различным содержанием воды в исследуемой системе.

При сравнении времени гелеобразования для систем, полученных из исходных растворов хитозана с разной молекулярной массой, показано, что при одинаковом содержании хитозана в обеих системах время гелеобразования тем больше, чем меньше молекулярная масса полимера. Это можно объяснить тем, что растворы высокомолекулярного хитозана обладают бóльшей вязкостью, чем раствор низкомолекулярного хитозана и, соответственно, меньшей концентрацией образования флуктуационной сетки зацеплений физического характера.

Методом спектрофотометрии изучено изменение оптической плотности в процессе гелеобразования системы на основе $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 2 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ и ХТЗ-200 в ГК в массовом соотношении компонентов 1:2 при 20°C в диапазоне длины волны 400-589 нм. Кинетические зависимости мутности, показывают, что мутность системы изменяется нелинейно и имеются области с выраженными локальными пиками.

Методом рефрактометрии изучено также изменение показателя преломления (n_D^{25}) во времени для системы полученной смещением $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 2 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ с ХТЗ-38 в ГК при постоянном массовом соотношении компонентов 1:2 (табл. 2).

Таблица 2

Изменения показателя преломления во времени при 25°C

Время, мин	0	10	20	30	40	50	60
n_D^{25}	1,3846	1,3844	1,3843	1,3843	1,3843	1,3843	1,3842

Заключение

1. Проведен синтез гелеобразующей добавки $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 2\text{GlyOH}$. Получены органо-неорганические гидрогели золь-гель синтезом на основе гликолятов хитозана с молекулярной массой 38 и 200 кДа в присутствии $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 2\text{GlyOH}$.
2. Проведена оценка влияния компонентного состава, температуры проведения процесса и pH исходной системы на время гелеобразования. Установлено, что повышение температуры и pH системы, а также добавка NaCl существенно ускоряют процесс гелеобразования. Повышение $C_{\text{ХТЗ}}$ в гелеобразующей системе увеличивает время гелеобразования (если $C_{\text{Si}} \neq \text{const}$), однако при $C_{\text{Si}} = \text{const}$ зафиксирована обратная зависимость, что коррелируется содержанием воды в системе.
3. Проведена оценка физико-химических параметров гибридных гидрогелей. Показано, что в процессе гелеобразования незначительно изменяются показатель преломления и оптическая плотность исследуемых систем.
4. Получены гидрогелевые покрытия на основе гликолята ХТЗ с различными массовыми соотношениями исходных компонентов. Методом визуального анализа (эластичность, прочность, способность отделяться от подложки) были выбраны оптимальные составы.

Список используемых источников

1. Кирилина Ю. О. Органо-неорганические гибридные гидрогели на основе поли-*n*-виниламидов и продуктов гидролитической поликонденсации тетраметоксисилана // Тезисы докладов. – 2009. – Т. 210. – №. 3. – С. 287-298.
2. Павлюченко В. Н., Иванчев С. С. Композиционные полимерные гидрогели //Высокомолекулярные соединения. – 2009. – Т. 51. – №. 7. – С. 1075-1095.
3. Kyzas G. Z., Bikiaris D. N. Recent modifications of chitosan for adsorption applications: A critical and systematic review //Marine drugs. – 2015. – Т. 13. – №. 1. – С. 312-337.
4. Kaderli S. et al. A novel biocompatible hyaluronic acid–chitosan hybrid hydrogel for osteoarthritis therapy //International journal of pharmaceutics. – 2015. – Т. 483. – №. 1. – С. 158-168.
5. Клименкова Н. В., Шиманская И. Г. Современные подходы к лечению акне и постакне //Медицинские новости. – 2014. – №. 12.– С. 243.
6. Андрианов К.А., Пичхадзе Ш.В., Комарова В.В., Вердосанидзе Ц.Н. Реакции органоциклоксанов с бутилортотитанатом // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1962. – № 5. – С. 833-837.
7. Шадрина Е. Ю. Синтез и свойства полиаляотов кремния и гидрогелей на их основе: автореф. дис. канд. хим. наук: 02.00.03 – Органич. Хим. – Екатеринбург. – 2011. – 26 с.
8. Боев В. В. Высокореакционноспособные сшивающие и силилирующие реагенты для олигоорганосилоксанолов: автореф. дис. канд. хим. наук: 02.00.08 – Органич. Хим. – М. – 2010. – 26 с.
9. Ларченко Е. Ю. Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства: автореф. дис. канд. хим. наук: 02.00.03 – Органич. Хим. – Екатеринбург. – 2015. – 24 с.