

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ»

**ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ХЕМОМЕХАНИЧЕСКИХ ПЛЁНОК
ХИТОЗАНА БИМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки II курса 251 группы
направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Колчиной Ольги Сергеевны

Научный руководитель:

Зав. кафедрой полимеров
на базе ООО «АКРИПОЛ»,
д.х.н., профессор

(подпись, дата)

А. Б. Шиповская

Зав. кафедрой полимеров
на базе ООО «АКРИПОЛ»,
д.х.н., профессор

(подпись, дата)

А. Б. Шиповская

Саратов 2020

Введение

Актуальность работы. Принцип действия полимерных интеллектуальных материалов, способных в среде эффектора («имитатора» биологических жидкостей) преобразовывать энергию химического взаимодействия в механическое движение, основывается на молекулярном распознавании [1, 2]. Полимерные материалы, проявляющие такие энергетические преобразования, называются хемомеханическими и могут использоваться в качестве «молекулярной пробки» или «молекулярного штопора» системы хранения – высвобождения лекарств [3, 4]. Авторами работ [5-8] показано, что пленки на основе хитозана (ХТЗ) проявляют хемомеханические свойства в среде различных эффекторов. Это можно объяснить особенностями строения хитозана и его возможностью существования в двух химических формах: солевой (С) и основной (О). Наличие данных свойств хитозана предопределило изучение в настоящей работе пленок на его основе, перспективных для медицинского применения.

Цель данной работы – получить и изучить свойства хемомеханических плёнок хитозана биомедицинского назначения. Для достижения вышеуказанной цели были получены исходные и термомодифицированные пленки хитозана солевой и основной химической формы, исследовано изменение их геометрических размеров при выдерживании в водных растворах эффекторов при варьировании рН среды, проведен ИК-спектроскопический анализ данных образцов, изучены транспортные свойства пленок хитозана.

В качестве **объектов исследования** выбраны исходные и термомодифицированные пленки ХТЗ солевой (С и С^Т) и основной (О и О^Т) форм. Пленки получали из растворов ХТЗ в уксусной (УК), молочной, L- и D-аскорбиновой кислотах. Для изучения транспортных свойств по высвобождению лекарственного вещества из пленки ХТЗ, водный раствор лекарственного препарата «Кетотифен» вводили к раствор ХТЗ непосредственно перед формированием пленок.

Структура и объём работы. Магистерская работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, и списка используемых источников, включающего 74 наименований. Работа изложена на 66 листах машинописного текста, содержит 39 рисунков, 9 таблиц.

Основное содержание работы

1 Изменение размеров пленок хитозана в среде салициловой кислоты

Получены пленки из растворов ХТЗ в уксусной, молочной, *L*- и *D*-аскорбиновой кислотах. Образцы пленок имели различные характеристики. Пленочные материалы, сформированные из растворов ХТЗ в УК и МК, отличались прочностью и проявляли незначительную склонность к растяжению. Пленки, отлитые из раствора ХТЗ в *L*- и *D*-АК, оказались хрупкими и с трудом откреплялись от подложки.

На первом этапе исследовали изменение геометрических параметров (площади поверхности – $\Delta S/S$, толщины – $\Delta d/d$ и объема – $\Delta V/V$) образцов пленок при выдерживании их в растворе эффектора – 0.18% СК. Характер поведения исследуемых образцов при выдерживании их в растворе эффектора оказался различным. Пленки из растворов ХТЗ в УК проявляют наибольшую прочность и большее увеличение геометрических параметров по сравнению с другими образцами пленок ХТЗ. Проявленные свойства определили использование для проведения дальнейших исследований пленок ХТЗ двух модификаций – C^T и O^T , полученных из раствора полимера в УК

2 Изменение размеров пленок хитозана в среде других эффекторов

Характер изменения размеров пленочных образцов ХТЗ в C^T и O^T форм при выдерживании их в растворах эффекторов, представляющих собой аминокислоты, либо их смеси с СК, различен. Причинами изменений, вероятно, являются и природа выбранного эффектора и те структурные преобразования пленочных материалов, которые были достигнуты путем различных модификаций.

Изменение размеров пленок ХТЗ С^Т и О^Т формы при выдерживании в растворе эффектора на основе индивидуальных компонентов СК и аминокислот отличается от выдерживания в эффекторе, представляющим собой смесь компонентов СК + аминокислота. Так, при выдерживании в смешанной эффекторной системе наблюдается значимо бóльшее увеличение объема пленочных образцов. Исключением является лишь выдерживание пленки С^Т формы в водном растворе СК + Asn. Наибольшее увеличение геометрических размеров проявляют пленки ХТЗ О^Т формы. Относительное изменение объема достигает $3 \cdot 10^4$ %, что практически на два порядка превышает относительное увеличение объема пленок С^Т формы.

Также в качестве эффектора была выбрана глюкоза и её смесь с СК. Согласно проведенному эксперименту, пленочные образцы ХТЗ С^Т и О^Т форм проявляют наименьшее увеличение геометрических параметров при выдерживании в глюкозе. Двукратное увеличение объема пленки ХТЗ С^Т формы происходит в эффекторной смеси СК+глюкоза. Значение относительного увеличения объема пленки ХТЗ О^Т формы, выдерживаемой в смеси СК+глюкоза, не превышает такового для индивидуальной СК.

3 Влияние варьирования рН среды на изменение размеров пленочных образцов

Исходя из разнообразия значений рН биологических жидкостей, проведен эксперимент по изменению геометрических размеров пленок С^Т и О^Т форм ХТЗ, выдержанных в 0.18% СК, в зависимости от рН среды, регулируемой ведением 0.01 М NaOH. По мере добавления в раствор эффектора 0.01 М NaOH, пленочные образцы обеих форм ХТЗ претерпевали уменьшение геометрических размеров (S , мм²): С^Т на 50%, О^Т – 45%.

Было замечено, что по мере повышения рН пленка и раствор эффектора претерпевают помутнение, затем формирование в жидкой среде порошкообразного осадка, природа которого была установлена с помощью ИК-спектроскопического анализа (см. раздел 4). Можно предположить, что

изменение pH среды вызывает депротонирование аминогрупп ХТЗ, что приводит к выпадению осадка ХТЗ.

4 ИК-спектроскопические исследования образцов хитозана после нахождения в среде эффектора

ИК-спектр осадка, полученного из пленки ХТЗ О^T формы при добавлении 0.01 М NaOH к раствору эффектора, схож с типичным ИК-спектром ХТЗ с молекулярной массой 200 кДа [9].

Также был проведен ИК-спектроскопический анализ порошкообразных материалов, представляющих собой исходные пленки С^T и О^T форм ХТЗ, высушенные после выдерживания в растворе эффектора и измельченные. Полученные спектры показывают, что основой всех исследуемых образцов является ХТЗ-200 [9]. Отличительными особенностями в спектрах образцов, выдержанных в растворе эффектора, является наличие полосы поглощения в области 1380 см⁻¹, соответствующей деформационным колебаниям –NH₃⁺ групп, а также наличие полос в области 750 – 1500 см⁻¹, характерных для лизина [10] и салициловой кислоты [11].

Результаты ИК-спектроскопии, проведенной для шести исследуемых образцов пленок (С^T, С^T в Lys, С^T в Lys+СК и О^T, О^T в Lys, О^T в Lys+СК), позволяют констатировать, что при выдерживании пленочного материала в растворе эффектора происходит реакция солеобразования ХТЗ с кислотой. Это свидетельствует о том, что набухание пленки является следствием протекания химической реакции, т.е. выбранные пленочные материалы проявляют хемомеханические свойства.

5 Изучение транспортных свойств пленок хитозана

5.1 Сорбционные свойства

На следующем этапе исследований оценивали сорбирование глюкозы пленками ХТЗ спектрополяриметрическим методом. Полученные кривые сорбции экспоненциально возрастают до некоторого значения $S_{Гл}$, после

которого концентрация глюкозы не изменяется в течение длительного времени и на зависимости $C_{гд} = f(t)$ реализуется плато. Можно отметить, что характер кривых сорбции пленок ХТЗ С^Т и О^Т форм одинаков, однако для достижения равновесного значения сорбции глюкозы пленками О^Т формы ХТХ требуется большее время, чем для пленок С^Т формы ХТЗ.

По мере снижения концентрации глюкозы в исходном растворе, количество адсорбированного вещества пленками ХТЗ обеих химических форм убывает. Скорость сорбции глюкозы пленками ХТЗ С^Т и О^Т форм снижается, проходя через максимум. Определенные константы адсорбции K и n уравнения Фройндлиха для пленок ХТЗ С^Т и О^Т форм оказались близкими и составили 0.8 и 0.3, соответственно. Полученные результаты указывают на идентичность химических превращений, протекающих при термомодифицировании пленок хитозана С и О формы.

5.2 Высвобождение лекарственного препарата «Кетотифен» из пленок хитозана

После подтверждения хемомеханических свойств пленок ХТЗ с помощью ИК-спектроскопии, следующим шагом исследований стало изучение кинетики высвобождения лекарственного вещества «Кетотифен» из пленки О^Т формы ХТЗ в среде эффлектора. Высвобождение фиксировали с помощью спектрофотометра: регистрировали значение оптической плотности раствора при $\lambda = 299$ нм во времени.

Начало высвобождения лекарственного вещества происходит через 10 мин выдерживания в эффлекторной среде. Выход лекарственного вещества из пленки ХТЗ составил ~40%. Проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что исследуемые пленки перспективны для разработки материалов на основе ХТЗ для контролируемой доставки лекарственных препаратов в зоне запланированной локализации, например, в кислой среде желудка.

Заключение

Получены пленки ХТЗ С и О формы из его растворов в уксусной, молочной, *L*- и *D*-аскорбиновой кислотах, проведено их термомодифицирование (C^T , O^T). Удовлетворительные физико-механические и деформационно-прочностные свойства пленок из растворов ХТЗ в УК определили их использование в последующих исследованиях.

Исследовано изменение геометрических размеров исходных (О) и термомодифицированных (C^T , O^T) пленок ХТЗ, сформированных из растворов в УК, при выдерживании в водных растворах эффекторов: салициловой кислоте, лизине, аспарагине, α -(β -)аланине, β -фенил- α -(β -)аланине, глюкозе и их смесей. Установлено, что пленочные образцы претерпевают в данных средах расширение, количественные характеристики которого определяются природой выбранного эффектора и структурными преобразованиями модифицированной полимерной матрицы.

Методом ИК-спектроскопии доказано формирование ионной связи $-NH_2$ группа ХТЗ–кислота при выдерживании пленок в среде эффектора. Сделан вывод, что изменение геометрических параметров пленки связано не только с набуханием образца и разворачиванием межузловых сегментов макроцепей, но и с протеканием химической реакции солеобразования. Таким образом, выбранные пленочные материалы на основе ХТЗ проявляют хемомеханические свойства.

Изучены сорбционные (по глюкозе) и транспортные (по кетотифену) свойства термомодифицированных пленочных материалов на основе ХТЗ. Показана идентичность кинетики сорбции глюкозы пленками ХТЗ C^T и O^T формы, что указывает на общность химических превращений, протекающих при термомодифицировании образцов. Выход кетотифена из пленок ХТЗ O^T формы в течение 45 мин составил $\sim 40\%$, что существенно выше по сравнению с выходом лекарственного вещества из исходных пленок ХТЗ.

Список литературы

1. Intelligent materials / Ed. M. Shahinpoor and H.-J. Schneider. Cambridge: Royal Society of Chemistry. 2007. 532 p.
2. Dai L. Intelligent macromolecules for smart devices: from materials synthesis to device applications. London: Springer-Verlag. 2004. 496 p.
3. Zhang Y., Yu A., Wang Y.J. Polymer nanoparticles for the delivery of drug and gene // Prog. Chem. 2008. No. 20. P. 740–746.
4. Schexnailder P., Schmidt G. Nanocomposite polymer hydrogels // Colloid Polym. Sci. 2009. Vol. 287. Is. 1. P. 1–11.
5. Schneider H.-J., Kato K. Direct Translation of Chiral Recognition into Mechanical Motion // Angewandte Chemie International Edition. 2007. Vol. 46. No. 15. P. 2694–2696.
6. Schneider H.J., Tianjun L., Lomadze N., Palm B. Cooperativity in a Chemomechanical Polymer: A Chemically Induced Macroscopic Logic Gate // Advanced Materials. V. 16. Is. 7. 2004. P. 613–615.
7. Schneider H.-J., Kato K. Molecular recognition in chemomechanical polymers // J. Mat. Chem. 2009. Vol. 19. Is. 5. P. 569–573.
8. Schneider H.-J., Strongin R.M. Supramolecular interactions in chemomechanical polymers // Acc. Chem. Res. 2009. Vol. 42. No. 10. P. 1489–1500.
9. Сбитнева С.В., Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б. Спектроскопическое и рентгенодифрактометрическое исследование порошка аспарагината хитозана // Межвуз. сборник научн. трудов XIII Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Изд-во "Саратовский источник". 2018. С. 130–132.
10. Терпугов Е.Л., Дегтярева О.В. Инфракрасный колебательный спектр эмиссии лизина, возбужденный видимым излучением умеренной мощности // Письма в ЖЭТФ. 2001. Т. 73. № 6. С. 319–322.

11. Веденяпин А.А., Ракишев А.К., Батунова М.Д., Серых А.И., Скундин А.М., Кулова Т.Л., Вайхгребе Д. Образование адсорбционного комплекса и поверхностной пленки при электрокаталитическом окислении салициловой кислоты // Конденсированные среды и межфазные границы. 2005. Т. 7. № 2. С. 117–122.

коэф.