

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»

**Золь-гель синтез кремнийполисахаридсодержащих
гидрогелей**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) 4 курса 412 группы

направления (специальности) 04.03.01 «Химия»

Института химии

Калиничевой Марины Антоновны

Научный руководитель

д.х.н., профессор



А.Б. Шиповская

25.06.2021

Саратов 2021

Введение

Актуальность работы. Введение предшественника неорганической фазы в водно-кислотный раствор хитозана способствует золь-гель синтезу неорганической сетки на матрице органического темплата [1]. В таких условиях формируются органо-неорганические хитозансодержащие гидрогели с системой взаимопроникающих сеток [2].

Хитозансодержащие гидрогели благодаря их биологической совместимости и низкой стоимости сырья являются перспективными материалами для использования в практической медицине, фармакологии и косметологии [3]. В отличие от большинства синтетических полимеров хитозан (ХТЗ) является биосовместимым, биodeградируемым, а также обладает регенерирующим действием и антибактериальной активностью [4]. Кроме того, данный полимер получают из крупнотоннажного, ежегодно возобновляемого природного сырья. Однако использование для растворения хитозана таких органических кислот, как уксусная, муравьиная и т.п., снижает практическое использование материалов на его основе. В роли эффективного растворителя можно рассматривать полифункциональную фармацевтическую аминокaproную кислоту (АмК), используемую в медицине в качестве кровоостанавливающего средства, а также аспарагиновую кислоту (АспК) – она и ее соли широко используются как компоненты лекарственных средств [5, 6].

Помимо хитозана, научный интерес вызывает полисахарид глюкоманнан (ГМ). Он обладает гидрофильностью, гелеобразующей и сорбционной способностью, биологической активностью, стабилен в широком диапазоне рН. Введение глюкоманнана в систему на основе низкомолекулярного гидрохлорида хитозана способствует ускоренному гелеобразованию и улучшению механических свойств, термостабильности и водонепроницаемости материалов [7]. В связи с этим актуальным является создание новых гидрогелевых материалов на основе хитозана с добавками аминокислот и глюкоманнана.

Цель работы – получение глицерогидрогелей на основе водного раствора гидрохлорида хитозана и глицеринового раствора тетраглицеролата кремния методом золь-гель синтеза при варьировании используемой для растворения полимера природы кислоты, соотношения ХТЗ - предшественник, температуры, концентрации структурообразующих добавок.

Задачи:

1. методом золь-гель синтеза получить глицерогидрогели на основе гидрохлорида хитозана разной молекулярной массы;
2. оценить влияние добавки аминокaproновой и *L*-(*D*-)аспарагиновой кислот;
3. провести сравнительный анализ влияния молекулярной массы хитозана на кинетику золь-гель синтеза;
4. оценить влияние температуры золь-гель синтеза на время гелеобразования;
5. оценить влияние полисахарида нейтральной природы (глюкоманнана) на время гелеобразования глицерогидрогелей на основе гидрохлорида хитозана и тетраглицеролата кремния.

В качестве **объектов** исследования использовали гибридные органо-неорганические кремнийхитозансодержащие гидрогели, полученные золь-гель синтезом. Для их получения выбран хитозан в солевой форме гидрохлорида. Использовали промышленный образец гидрохлорида хитозана с молекулярной массой $MM = 38$ кДа и кислоторастворимый хитозан с $MM = 200$ кДа, гидрохлорид которого получали реакцией солеобразования в водном растворе соляной кислоты. Для приготовления гидрогелей растворы хитозана смешивали с глицериновым раствором тетраглицеролата кремния в разном массовом соотношении и оставляли для гелеобразования при 20 и 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 38 наименований. Работа изложена на 44 листах машинописного текста, содержит 20 рисунков, 8 таблиц.

Основное содержание работы

1 Приготовление исходных растворов хитозана

Получали растворы гидрохлорида хитозана разной молекулярной массы с концентрацией 2.0 и 4.0 мас.%. Для получения водного раствора ХТЗ-38·НСl навеску порошка полимера растворяли в воде. Поскольку ХТЗ-200 находится в основной форме и растворяется только в кислой среде, то навеску порошка полимера растворяли в водном растворе 1Н НСl, тем самым получали солевую форму ХТЗ-200+НСl. Каждый раствор полимера перемешивали магнитной мешалкой в течение 1 ч и затем выдерживали 1 сут при $20\pm 2^\circ\text{C}$. В готовые водные растворы гидрохлорида хитозана добавляли расчетное количество 4% АмК/АспК. В экспериментах использовали свежеприготовленные водные растворы гидрохлорида хитозана с добавкой аминокaproновой/аспарагиновой кислоте в мольном соотношении компонентов ХТЗ·НСl : АмК/АспК – 1 : 1.

2 Приготовление водных растворов глюкоманнана

Для приготовления раствора порошок глюкоманнана смачивали 5 каплями этилового спирта, затем добавляли рассчитанное количество воды до концентрации раствора 0.5% и перемешивали на магнитной мешалке ~2 ч при 90°C .

3 Золь-гель синтез гидрогелей

Для приготовления гидрогелей водные растворы ХТЗ-38·НСl и ХТЗ-200+НСl в АмК/АспК смешивали глицериновым раствором $\text{Si}(\text{OGly})_4$ в массовом соотношении от 0.25:1 до 12:1. Массу навески контролировали гравиметрически на аналитических весах Ohaus Adventurer AR 1530 (точность взвешивания ± 0.002 г) и выражали в мас.%. Для характеристики компонентного состава смесевой композиции использовали массовое

соотношение темплат/предшественник ($C_{ХТЗ}/C_{Si}$). Смесевую композицию тщательно гомогенизировали в течение 1-2 мин стеклянной палочкой и оставляли при температуре 20 ± 2 и $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (термошкаф Ulab UT-4610) для протекания золь-гель реакции. Фиксировали время гелеобразования по полной потери текучести системы методом «переворачивания колбы».

4 Потенциметрическое титрование соляной и аминокaproновой кислот без и в присутствии хитозана

Для оценки возможного химического взаимодействия между хитозаном и аминокaproновой кислотой выполнили потенциметрическое титрование. На первом этапе работы провели исследования с низкомолекулярными соединениями: кислота + вода. Сначала выполнили потенциметрическое титрование соляной кислоты щелочью с образованием соли NaCl.

Затем аналогичное титрование выполнили с системой слабая аминокaproновая кислота – вода. Ввиду низкой величины константы диссоциации ($pK_{a1}=4.43$ и $pK_{a2}=10.75$ при 25°C) не было зафиксировано точки эквивалентности. В растворе находилось небольшое количество протонов, которое нейтрализовалось при добавлении 0.2 мл титранта.

Третьим опытом оценивали взаимодействие слабой органической аминокислоты в присутствии сильной неорганической кислоты. Провели титрование раствора смеси этих двух кислот. По причинам, описанным выше, не было зафиксировано точки эквивалентности аминокaproновой кислоты.

На втором этапе проводили потенциметрическое титрование водных растворов гидрохлорида хитозана разной молекулярной массы в индивидуальных кислотах и их смесях.

Сначала провели исследование раствора ХТЗ-38, который изначально находился в солевой форме гидрохлорида хитозана. Первая точка эквивалентности сообщает о том, что в растворе практически отсутствуют свободные хлорид-ионы, не связанные с аминогруппами макроцепи. Вторая точка указывает на количество связанных хлорид-ионов.

При проведении аналогичного исследования для этого же образца ХТЗ-38·НСl с добавлением аминокaproновой кислоты – немного увеличиваются значения рН растворов, однако характер зависимости не изменяется. При добавлении аминокислоты на кривых титрования видимых изменений не наблюдается, за счет чего можно предположить, что она находится в растворе как второй отдельный компонент среды.

На следующем этапе аналогичные исследования проведены с образцом гидрохлорида хитозана другой молекулярной массы (ХТЗ-200). ХТЗ-200 растворяли в соляной кислоте для того, чтобы получился гидрохлорид со свойствами и степенью замещения близкими к ХТЗ-38. Опыт проводили без/с АмК. Полученные кривые титрования оказались аналогичными кривым титрования водных растворов низкомолекулярного гидрохлорида хитозана. Видно, что свободной соляной кислоты в растворе почти нет. В результате исследования выяснили, что по степени замещения ХТЗ-200+НСl близок к ХТЗ-38·НСl.

На титрование растворов ХТЗ-200+НСl с добавкой АмК пошел больший объем щелочи, чем без добавки аминокислоты. Наблюдается также незначительное смещение кислотно-основного равновесия. По полученным результатам кривых титрования можно сделать вывод, что взаимодействия между аминогруппами растворов гидрохлорида низкомолекулярного и высокомолекулярного хитозана и аминокaproновой кислотой не происходит.

5 Влияние молекулярной массы хитозана на время гелеобразования

Проведен сравнительный анализ времени гелеобразования для систем на основе гидрохлоридов ХТЗ-38 и ХТЗ-200 в кислой среде и аминокaproновой кислоте. Для всех композиций во всем исследуемом диапазоне наблюдается общая тенденция увеличения времени гелеобразования с увеличением отношения $C_{ХТЗ}/C_{Si}$.

Такое различие во времени гелеобразования связано со значениями рН исходных растворов: 5.53 для ХТЗ-38·НСl и 4.78 для ХТЗ-200+НСl. Из литературных данных известно, что замедление гелеобразования в области

более низких значений pH объясняется образованием устойчивого катионного комплекса глицеролата Si с кислотой, в котором атом кремния находится в координационно-насыщенном состоянии. Для более точной оценки времени гелеобразования провели реологический анализ.

6 Влияние температуры и добавок NaCl, HCl на время гелеобразования систем на основе 4 мас.% ХТЗ-38·HCl + 4% АмК

Для оценки влияния температуры проведения золь-гель синтеза были выбраны две температуры – 20 и 37°C. Для всех исследуемых систем при одинаковом концентрационном составе повышение температуры ускоряет процесс гелеобразования. Добавление АмК в раствор гидрохлорида хитозана повышает pH примерно до 4, что близко к pH тела человека, что в дальнейшем допускает возможность практического применения. Добавление низкомолекулярной соли увеличило время золь-гель синтеза.

Как было сказано ранее, гелеобразование системы зависит не только от состава, но и pH среды. Поэтому, чтобы найти наилучшие условия, провели сравнительный анализ на примере системы ХТЗ-38·HCl+АмК, который показал, что наименьшее время гелеобразования проявляют составы с pH ~3.8. В этой связи было решено провести эксперимент для всех составов с заданной pH=3.8, которую создавали путем введением HCl. В результате данного эксперимента время гелеобразования увеличилось.

7 Влияние добавки L-/D-аспарагиновой кислоты

Расширяя исследования, было интересно взять биологически активную аминокислоту – аспарагиновую кислоту. Она имеет две функциональные группы и две изомерные формы. Из зависимости можно сделать вывод, что гелеобразование систем на основе растворов ХТЗ-200+HCl в D-АспК происходит быстрее по сравнению с системой на основе ХТЗ-200+HCl в L-АспК.

По сравнению с такими же гелями с добавлениями аминокaproновой кислоты – с аспарагиновой кислотой гелеобразование идет на порядок

дольше. Не смотря на длительное время синтеза, данные составы перспективны при получении ранозаживляющих повязок.

8 Влияние состава полисахаридной компоненты на время гелеобразования

На следующем этапе исследовали влияние неионогенного ГМ на время гелеобразования на примере гидрохлорида ХТЗ-38. В качестве контроля использовали водный раствор ГМ. Оценивали также введение добавки АмК.

Гели, состоящие из глюкоманнана, можно получать при комнатной температуре без добавления каких-либо компонентов. Они вновь переходят в раствор при повышении температуры до 80°C. Такие гели получаются мутные, но при добавлении тетраглицеролата кремния они становятся прозрачными.

Получали гидрогели из глюкоманнана с добавлением хитозана. С повышением содержания ХТЗ-38^{*} HCl в полисахаридной компоненте наблюдали усиление интенсивности окраски от светло до темно-желтого.

По полученным результатам гелеобразования систем построили график. Характер зависимости образцов одинаковый – у них у всех есть точка минимума, на которую практически не повлияло добавление в систему хитозана.

Оказалось, что время гелеобразования смеси гидрохлорида хитозана и ГМ меньше, чем ГМ. Изменение массового соотношения слабо влияет на время золь-гель реакции.

Затем исследовали влияние добавки аминокaproновой кислоты на гелеобразование систем. Добавление в смесевую композицию АмК меняет зависимость гелеобразования – стала менее выражена точка минимума, а также процесс гелеобразования ускорился почти в 9 раз, что является положительным результатом.

Заключение

В ходе выполнения работы были получены органо-неорганические глицерогидрогели на основе водных растворов гидрохлорида хитозана разной молекулярной массой (38 и 200 кДа) и глицериновых растворов тетраглицеролата кремния в различных массовых соотношениях, а также при введении структурообразующих добавок при 20 и 37°C.

Проведен сравнительный анализ влияния молекулярной массы хитозана и температуры золь-гель синтеза на время гелеобразования гидрогелей. Установлено, что использование высокомолекулярного хитозана уменьшает скорость золь-гель реакции. При любом составе компонентов повышение температуры ускоряет формирование глицерогидрогеля (в наибольшей степени это выражено для образца большей молекулярной массы).

Изучено влияние добавок аминокaproновой и *L*-(*D*-)аспарагиновой кислот, глюкоманнана на кинетику гелеобразования кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей. Установлено, что при прочих равных условиях (*T*, pH, концентрационный состав) время гелеобразования исследуемой системы уменьшается в ряду добавок: глюкоманнан, аминокaproновая и аспарагиновая кислота. При этом, совместное присутствие глюкоманнана и аминокaproновой кислоты ускоряет время гелирования смесевой композиции в ~12 раз в сравнении с системой без глюкоманнана.

Список используемых источников

1. Owens J.G., Singh K.R., Foroutan F. Sol-gel based materials for biomedical applications // Prog. Mater. Sci. 2016. Vol. 77. P. 1-79.
2. Shchipunov Y.A., Karpenko T.Y.Y., Krekoten A.V. Hybrid organic-inorganic nanocomposites fabricated with a novel biocompatible precursor using sol-gel processing // Comp. Interfaces. 2005. Vol. 11. No. 8-9. P. 587-607.
3. Павлюченко В.Н., Иванчев С.С. Композиционные полимерные гидрогели // Высокомолек. соед. 2009. Т. 51. № 7. С. 1075-1095.
4. Akhtar M. F., Hanif M., Ranjha N. M. Methods of synthesis of hydrogels... A review // Saudi Pharm. J. 2016. Vol. 24. No. 5. P. 554-559.
5. Kyzas G.Z., Bikiaris D.N. Recent modifications of chitosan for adsorption applications: A critical and systematic review // Mar. drugs. 2015. Vol. 13. No. 1. P. 312-337.
6. Луговицкая Т. Н., Зудина И. В., Шиповская А. Б. Получение и свойства аспарагиновокислых растворов хитозана // Журнал прикладной химии. 2020. Т. 93. №. 1. С. 90-99.
7. Xiao C. et al. Blend films from chitosan and konjac glucomannan solutions // J. Appl. Polym. Sci. 2000. Vol. 76. No. 4. P. 509-515.



25.06.2021