
УДК 615.453

ПОЛУЧЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ АЭРОГЕЛЬНОГО ТИПА НА ОСНОВЕ ИНТЕРПОЛИМЕРНОГО КОМПЛЕКСА АЛЬГИНАТ – ХИТОЗАН С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДОВ

©2018 г. ¹**Н.А. Вальчук***, ¹**О.С. Бровко**, ¹**И.А. Паламарчук**,
¹**Т.А. Бойцова**, ^{1,2}**К.Г. Боголицын**, ^{1,2}**А.Д. Ивахнов**, ²**Д.Г. Чухчин**,
²**Н.И. Богданович**

¹ Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова РАН, Архангельск, Россия

² Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова, Архангельск, Россия

*valchuk.natalia@mail.ru

Поступила в редакцию 26.06.2018 г.

На основе интерполимерного комплекса альгинат–хитозан с использованием сверхкритических флюидов получены материалы аэрогельного типа с развитой мезопористой структурой. Площадь удельной поверхности образцов достигает $243 \text{ м}^2/\text{г}$, средний размер пор составляет 14,8 нм. Показана возможность использования полученных аэрогелей для создания раневых повязок с включением синтетического лекарственного вещества (антибиотик левомицетин). Установлено, что медленное высвобождение лекарственного вещества (70 % в течение 5 ч) из матрицы аэрогеля обеспечивает пролонгированное и безопасное поступление лекарства к раневой поверхности.

Ключевые слова: альгинат натрия, хитозан, сверхкритическая сушка, аэрогель, интерполимерный комплекс, левомицетин.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большое внимание уделяется созданию новых функциональных материалов, обладающих высокой удельной поверхностью и пористостью, что обусловлено многообразием вариантов их практического применения. Перспективы работ в этом направлении связаны с созданием органических аэрогелей, которые представляют собой новый класс высокопористых веществ, получаемых путем сверхкритической сушки (СК-сушка) гелей. Уникальность таких материалов заключается в том, что при высокой пористости (90–99 %) и сравнительно низкой плотности ($0,07$ – $0,46 \text{ г}/\text{см}^3$) площадь удельной поверхности органических аэрогелей очень высока (до $680 \text{ м}^2/\text{г}$) [1].

Прекурсором для получения органических аэрогелей служат гидрогели, одним из перспективных способов получения которых является метод интерполимерного комплексообразования [2, 3]. Его особенность заключается в сочетании свойств, как исходных индивидуальных полиэлектролитов, на основе которых они были получены, так и новых свойств, образовавшихся в результате комплексообразования [4]. Кроме того, за счет возможности регулирования структуры и

свойств гидрогелей интерполиэлектролитное комплексообразование (ИПЭК) является одним из эффективных методов формирования и управления надмолекулярной структурой, что может быть использовано для направленного получения материалов на основе ИПЭК с заранее заданными текстурными характеристиками.

Дальнейшее высушивание геля в сверхкритических условиях, после замещения воды в гидрогеле на органический растворитель, приводит к получению аэрогеля с сохранением исходной морфологии влажного геля, в котором жидкая фаза полностью заменена газообразной.

Благодаря таким свойствам как биосовместимость, биоразлагаемость, отсутствие токсичности, доступность и возобновляемость сырьевых источников в качестве прекурсоров для создания аэрогелей перспективно использовать природные биополимеры, в частности полисахариды: альгинат натрия (АЛNa) и хитозан (ХТ), а также интерполиэлектролитные комплексы на их основе. Образование ИПЭК осуществляется за счет солевых связей между аминогруппами ХТ и карбоксильными группами АЛNa, причем, варьируя количество солевых связей в ИПЭК можно направленно влиять на морфологию полимерной фазы, обеспечивая в широком диапазоне структуру от высокодисперсной до грубой (гетерогенной) путем изменения типа фазового разделения.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных исследованию полиэлектролитного взаимодействия в системе АЛNa—ХТ [5–8], влияние физико-химических характеристик полиэлектролитов и условий комплексообразования на морфологию образующихся комплексов до сих пор остается малоизученным. Кроме того, остаются невыясненными вопросы, связанные с особенностями сушки гелей на основе ИПЭК АЛNa—ХТ при получении аэрогельных материалов. Авторами в основном рассматриваются вопросы получения аэрогелей на основе АЛNa или ХТ [9–11], в то время как создание аэрогелей на основе ИПЭК АЛNa—ХТ в литературе практически не отражено.

Поэтому изучение особенностей взаимодействия АЛNa и ХТ с оценкой морфологии образующихся комплексов представляется актуальным как в плане создания новых функциональных материалов на их основе, так и дальнейшего развития фундаментальной науки о полимерах.

Исключительно важную роль при создании материалов на основе ИПЭК играют процессы удаления растворителя из геля, так называемой сушки геля. В настоящее время одним из перспективных способов сушки и повышения интенсивности этого процесса является использование сверхкритических технологий. Особым преимуществом СК-сушки является отсутствие межфазной границы пар-жидкость в гомогенной фазе. Таким образом, при СК-сушке в порах геля не возникают вынужденные капиллярные напряжения, которые наблюдаются при конвективной сушке, что помогает сохранить структуру образца (предотвратить растрескивание и усадку, а также сохранить пористую структуру материала). Кроме того, применение СК-сушки позволяет избежать перегрева материала и его теплового повреждения. Благодаря тому, что диоксид углерода имеет невысокую критическую температуру ($31,1^{\circ}\text{C}$), сушку можно проводить при относительно низких температурах, что особенно важно в случае природных полисахаридов.

Цель настоящей работы — получение материалов аэрогельного типа на основе интерполимерного комплекса альгинат натрия—хитозан методом СК-сушки и изучение их свойств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы и материалы. Для получения ИПЭК применяли биополимеры: 1) хитозан (ХТ, «Биопрогресс», Московская обл.), выделенный из панцирей крабов, протонированный в 2 %-ной уксусной кислоте, со степенью деацетилирования 87 % [12], определенной методом кондуктометрического титрования; 2) альгинат натрия (АЛNa, ОАО «Архангельский опытный водорослевый комбинат»), выделенный из бурых водорослей Белого моря. Молекулярные массы ХТ (150 кДа) и АЛNa (70 кДа) определены вискозиметрическим методом с расчетом по уравнениям Марка — Куна — Хаувинка [13, 14].

Получение аэрогелей на основе ИПЭК. Стехиометрический ИПЭК эквимолярного состава получали смешением водного раствора АЛNa и уксуснокислого раствора ХТ, как описано в работе [4]. Образующиеся гелевые комплексы-осадки отделяли центрифугированием при 1500 об/мин. Остаточное содержание АЛNa в фугатах определяли спектральным методом по предварительно построенной калибровочной зависимости при $\alpha = 800$ нм на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Japan). Водная фаза в структуре комплекса была заменена на органическую (ацетон), далее образцы ИПЭК были высушены в токе CO_2 , находящегося в сверхкритических условиях: температура 40 °C, давление 10 МПа, скорость потока 1 мл CO_2 /мин (для состояния CO_2 10 МПа и 2 °C), с использованием установки MV-10ASFE (Waters, USA).

Аналитические исследования. Снимки исследуемых образцов (СЭМ-снимки) получали на сканирующем электронном микроскопе SEM Sigma VP ZEISS (ускоряющее напряжение 10 кВ, детектор InLens). Для повышения контрастности снимков на поверхность образцов с помощью устройства Q150TES (QUORUM) наносили платиново-палладиевое покрытие толщиной до 5 нм. Параметры пористой структуры синтезированных материалов получены методом низкотемпературной адсорбции азота (77,4 К) на анализаторе удельной поверхности ASAP 2020 MP фирмы Micrometrics (США). Степень набухания аэрогеля в парах воды (метод гравиметрии при 25 °C) рассчитывали по отношению разницы массы аэрогеля до и после набухания к массе исходного вещества.

Комpleксы типа антибиотик — наносорбент получали в статических условиях путем добавления к навеске сорбента (аэрогеля) водного раствора антибиотика левомицетина с последующим выдерживанием суспензии в течение 18 ч при 20 °C. По окончании сорбции раствор антибиотика отделяли от сорбента фильтрованием. Динамику высвобождения левомицетина из аэрогеля на основе ИПЭК оценивали спектральным методом (спектрофотометр UV-1800 (Shimadzu, Япония) при длине волны 270 нм).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было установлено, что варьирование соотношения исходных компонентов в ИПЭК оказывает существенное влияние на формирование внутренней поверхности материалов на основе ИПЭК АЛNa—ХТ, в частности, на величину их удельной поверхности [2]. Известно, что в ИПЭК эквимолярного состава образуется максимальное число ионных связей [15], благодаря чему происходит лучшее отделение водной фазы в структуре комплекса и последующее ее замещение на ацетон.

Полученный на основе стехиометрического ИПЭК АЛNa—ХТ эквимолярного состава аэрогель представляет собой высокопористый волокнистый материал белого цвета с сохранением морфологии исходного ИПЭК (рис. 1a). В результате

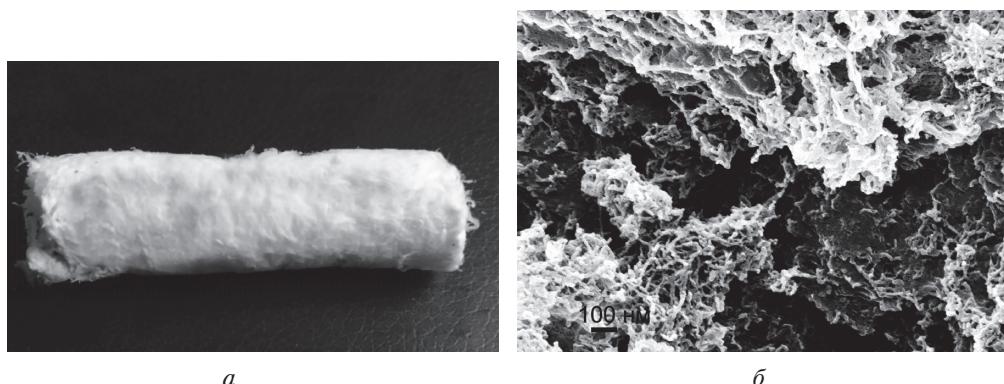


Рис. 1. Аэрогель на основе ИПЭК АЛNa—ХТ:
а — фотография; б — микрофотография

сушки наблюдается незначительная усадка аэрогеля. На представленном СЭМ-снимке (рис. 1 б) показано, что образец аэрогеля имеет рыхлую сетчатую структуру.

Текстурные характеристики аэрогеля были рассчитаны из изотерм адсорбции — десорбции азота, полученных при 77 К. Полученные аэрогели имеют развитую мезопористую структуру. Площадь удельной поверхности образцов, определенная методом БЭТ, достигает $243 \text{ м}^2/\text{г}$. Суммарный объем пор образца составляет $0,90 \text{ см}^3/\text{г}$, из которого объем мезопор — $0,86 \text{ см}^3/\text{г}$, а средний размер пор — 14,8 нм.

Изотерма адсорбции азота для аэрогеля на основе ИПЭК АЛNa—ХТ, представленная на рис. 2, близка к I-му типу по классификации ИЮПАК, что также свидетельствует о том, что полученный аэрогель имеет развитую мезопористую структуру. О наличии мезопор говорит присутствие на графике петли гистерезиса в области средних давлений.

Способ получения высокопористых материалов на основе биополиэлектролитных комплексов имеет ряд преимуществ перед традиционными способами

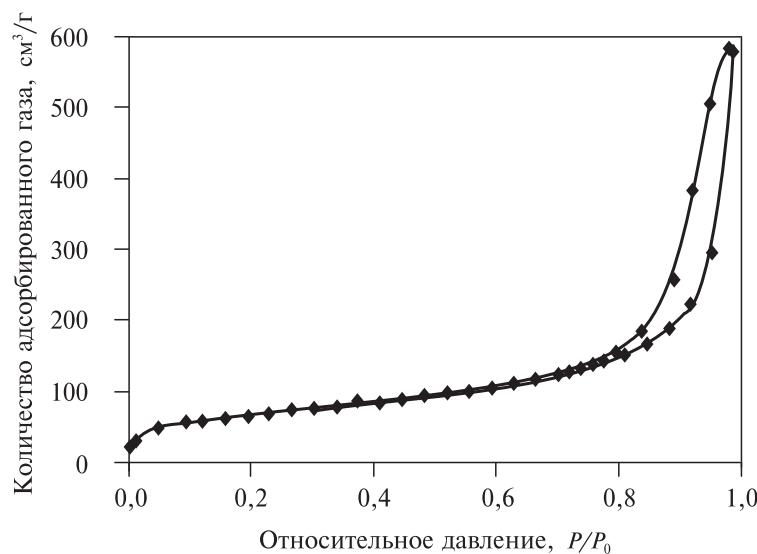


Рис. 2. Изотерма адсорбции — десорбции N_2 аэрогелем на основе ИПЭК АЛNa-ХТ

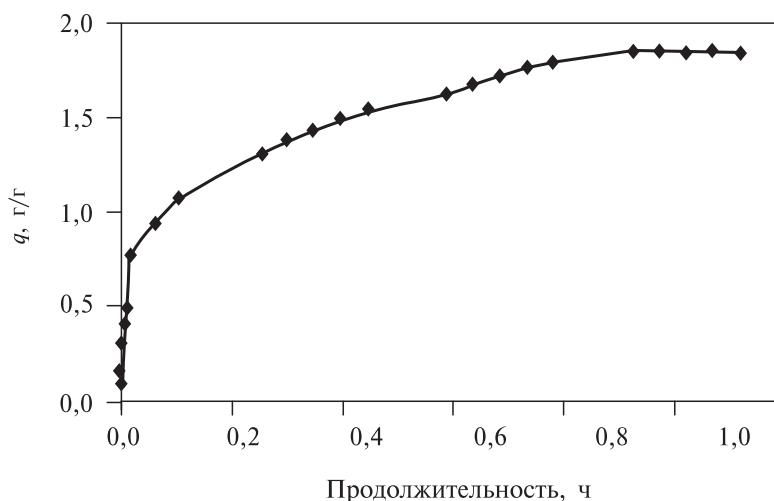


Рис. 3. Степень набухания аэрогеля АЛНа-ХТ в парах воды (q — степень набухания)

синтеза: использование в качестве исходных компонентов доступных биополимеров, а не мономеров, что снижает токсичность процесса и делает возможным создание на их основе новых функциональных полимерных материалов биомедицинского назначения. Кроме того, особенности структурных свойств полученных материалов наряду с их физиологической совместимостью приводят к тому, что аэрогели становятся хорошими адсорбентами, и обладают высоким потенциалом к использованию в качестве современных систем доставки лекарств, в частности, для создания на их основе раневых повязок. В настоящее время существенным недостатком раневых повязок является их свойство прилипать к поверхности раны. Причем, с увеличением гидрофильности полимерного материала, входящего в состав повязки, повышается прочность его прилипания к ране. В результате высыхания раневого экссудата образуется струп, склеивающий покрытие с поверхностью раны, вследствие чего происходит травмирование регенерирующих тканей, а сами перевязки становятся болезненными. В отличие от них аэрогель на основе ИПЭК АЛНа—ХТ, обладает гидрофобными свойствами и может служить основой для создания новых атравматичных повязок.

Для изучения сорбционных свойств аэрогеля был проведен эксперимент по сорбции паров дистиллированной воды. Несмотря на то, что скорость набухания материалов в парах воды значительно меньше, чем в других жидкостях, максимальная степень набухания в воде и ее парах не изменяется. На рис. 3 приведена кинетическая кривая набухания аэрогеля на основе стехиометрического ИПЭК АЛНа—ХТ эквимолярного состава. Показано, что полученный аэрогель обладает высокой сорбционной емкостью и может быть использован в качестве медицинского сорбента, степень набухания аэрогеля в парах воды достигает 1,8 г/г.

На примере антибиотика левомицетина, обладающего бактериостатическим действием в отношении многих видов грамположительных и грамотрицательных бактерий, показана возможность использования, полученного аэрогеля в качестве основы для создания раневых повязок. Аэрогель выдерживали в растворе антибиотика, после чего изучали скорость высвобождения левомицетина из матрицы аэрогеля. Такой способ позволяет сорбировать до 80 % левомицетина на полученном аэрогеле. Результаты представлены на рис. 4.

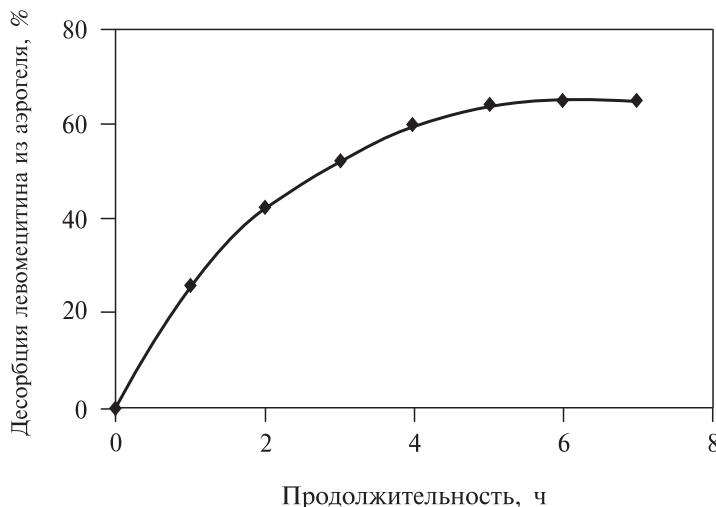


Рис. 4. Динамика высвобождения левомицетина из аэрогеля

Показано, что за пять часов происходит максимальное высвобождение лекарственного вещества (до 70 %). Такая скорость позволяет равномерно доставлять лекарство в рану и открывает перспективы для использования полученных материалов для создания раневых повязок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аэрогели на основе интерполиэлектролитного комплекса альгинат—хитозан характеризуются развитой мезопористой структурой, площадью удельной поверхности до $243 \text{ м}^2/\text{г}$ и средним размером пор 14,8 нм. Показана возможность использования полученных аэрогелей для создания раневых повязок с включением синтетического лекарственного вещества (антибиотик левомицетин). Установлено, что медленное высвобождение лекарственного вещества (70 % в течение 5 ч) из матрицы аэрогеля обеспечивает пролонгированное и безопасное поступление лекарства к раневой поверхности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования проведены в ходе выполнения государственного задания ФГБУН ФИЦКИА РАН ФНИ 2018—2020 г. «Физико-химические, генетические и морфологические основы адаптации растительных объектов в условиях изменяющегося климата высоких широт» (№ АААА-А18-118012390231-9) с использованием оборудования ЦКП НО «Арктика» (САФУ) и ЦКП КТ РФ-Арктика (ФИЦКИА РАН).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Garcia-Gonzalez C.A., Jin M., Gerth J., Alvarez-Lorenzo C., Smirnova I. Carbohydr. Polymers. 2015. Vol. 117. P. 797.
2. Brovko O., Palamarchuk I., Valchuk N., Bogolitsyn K., Chukhchin D., Boitsova T. Russ. J. Phys. Chem. A+. 2017. Vol. 91. No. 8. P. 1580.
3. Brovko O., Palamarchuk I., Bogolitsyn K., Chukhchin D., Ivakhnov A., Valchuk N. Holzforschung. 2017. Vol. 71. No. 7—8. P. 583.

**Получение материалов аэрогельного типа на основе
интраполимерного комплекса альгинат—хитозан с использованием сверхкритических флюидов**

4. Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Boitsova T.A., Bogolitsyn K.G., Valchuk N.A., Chukhchin D.G. Macromol. Res. 2015. Vol. 23. No. 11. P. 1059.
 5. Lawrie G, Keen I, Drew B, Chandler-Temple A, Rintoul L, Fredericks P, Grondahl L. Biomacromolecules. 2007. Vol. 8. P. 2533.
 6. Hamman J. H. Mar Drugs. 2010. Vol. 8. P. 1305.
 7. Pendekal M.S., Tegginamat P.K. Saudi Pharm J. 2013 Vol. 177. P. 86.
 8. Raman S.P., Gurikov P., Smirnova I. J. of Supercritical Fluids. 2015. Vol. 106. P. 23.
 9. Maleki H., Duraes L., Garcia-Gonzalez C. A., del Gaudio P., Portugal A., Mahmoudi, M. Advances in colloid and interface science. Vol. 236. P.1.
 10. Mustapa A.N., Martin A., & Cocero M.J. Malaysian J. of Analytical Sciences. 2018. Vol. 22. P. 522.
 11. Preibisch I., Niemeyer P., Yusufoglu Y., Gurikov P., Milow B., Smirnova, I. Materials. 2018. Vol. 11. P.8.
 12. Gamzazade A.I., Slimak V.M., Skljar A.M., Stykova E.V., Pavlova S.A. Acta Polymerica. 1985. Vol. 36. P. 420.
 13. Raymond L., Morin F.G., Marchessaut R.H. Carbohydr. Res. 1993. Vol. 246. P. 331.
 14. Holme H.K., Davidsen L., Kristiansen A. Carbohydr. Polym. 2008. Vol. 73. P. 656.
 15. Паламарчук И.А., Бровко О.С., Бойцова Т.А., Вишнякова А.П., Макаревич Н.А. Химия растительного сырья. 2011. № 2. С. 57.
-

**PREPARATION OF AEROGEL MATERIALS BASED
ON ALGINATE—CHITOSAN INTERPOLIMER COMPLEX
USING SUPERCRITICAL FLUIDS**

**¹N.A. Valchuk, ¹O. S. Brovko, ¹I. A. Palamarchuk, ¹T. A. Boitsova,
^{1,2}K. G. Bogolitsyn, ^{1,2}A. D. Ivakhnov, ²D. G. Chukhchin, ²N. I. Bogdanovich**

¹ N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Arkhangelsk, Russia

² Northern Arctic Federal University named after M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia

Aerogel materials based on the interpolymer complex of alginate with chitosan using supercritical fluids technology were obtained. It was established that obtained aerogels have a developed mesoporous structure and a specific surface area of up to 243 m²g⁻¹. The possibility of using the aerogels with the inclusion of antibiotic levomycetin as a basis for creating wound dressings was shown.

Key words: sodium alginate, chitosan, supercritical drying, aerogel, interpolymer complex, levomycetin
