

## ПОЛУЧЕНИЕ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА ДЛЯ АППЛИКАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ВОЛОКНИСТОЙ ОСНОВЕ

### THE OBTAINING OF HYDROGELS BASED ON CHITOSAN FOR MEDICAL APPLICATION MATERIALS ON A FIBROUS SUBSTRATE

И.М. Липатова

I.M. Lipatova

Институт химии растворов имени Г.А. Крестова Российской академии наук, (г. Иваново)

Institute of Chemistry of solutions to them. G.A.Krestova, (Ivanovo)

E-mail: [i\\_lipatova@bk.ru](mailto:i_lipatova@bk.ru)

Рассмотрены способы безреагентного получения гидрогелей на основе хитозана: инициируемое сдвигом желирование хитозана с низкой степенью деацетилирования и механоактивируемое интерполиэлектrolитное желирование хитозан-альгинатных смесей. Оба способа основаны на использовании интенсивных механических воздействий, реализуемых в роторно-импульсном аппарате. Разрабатываемые полисахаридные гидрогели предназначены для использования в качестве носителей лекарственного препарата в аппликационных медицинских материалах на волокнистой подложке. Показано, что скорость высвобождения лекарственного препарата зависит от состава волокнистой подложки и способа нанесения на нее гидрогеля.

The methods of reagent-free preparation of hydrogels based on chitosan are considered: high shear initiated gelling of chitosan with a low degree of deacetylation initiated and mechanoactivated interpolyelectrolitic gelling of chitosan-alginate mixtures. Both methods are based on the use of intensive mechanical actions implemented in the rotor-stator device. Developed polysaccharide hydrogels are intended for use as carriers of the drug in medical application materials on a fibrous substrate. It is shown that the rate of drug release depends on the composition of the fibrous substrate and the way it is coated with hydrogel.

В настоящее время хорошо известен и успешно используется способ придания текстильным изделиям медицинского назначения дополнительных лечебных свойств путем введения лекарственных препаратов в волокнистый материал, используемый для производства этих изделий. Такими изделиями могут быть повязки, аппликации, раневые покрытия. Для пролонгации действия лекарственных препаратов и закрепления их на текстильном субстрате используют растворы или гидрогели природных полисахаридов, таких как, например, альгинат натрия или эфиры целлюлозы, которые служат полимерной матрицей для вводимых препаратов [1]. В последнее время неуклонно возрастает интерес исследователей, работающих в области биологии, медицины и текстильной химии, к такому важному представителю природных полисахаридов, как хитозан. Уникальные физико-химические свойства хитозана, его совместимость с тканями человека, биodeградируемость, хорошая пленкообразующая и сорбционная способность позволяют считать его перспективным полимерным пролонгатором для контролируемого высвобождения лекарственных препаратов [2]. Бактериостатические и гемостатические свойства, а также способность к гелеобразованию хитозана обуславливают интерес исследователей к его использованию для создания атравматичных раневых покрытий.

Для формирования трехмерного каркаса гидрогелей хитозана используют ковалентную сшивку, протекающую по конденсационному механизму с участием аминогрупп, или радиационную сшивку. Основным методом получения ковалентно-сшитых гелей хитозана является сшивание глутаровым альдегидом [3], однако побочные процессы альдольной конденсации, приводящие к образованию продуктов с непредсказуемым действием, ограничивают использование систем хитозан-алифатический диальдегид в биомедицинских целях. Для медицинских целей представляет особый интерес разработка новых способов получения гидрогелей без использования химических кросс-линкеров.

В настоящей работе рассмотрены приемы безреагентного гелеобразования хитозана с использованием интенсивных механических воздействий, реализуемых в роторно-импульсном аппарате. Условия механической активации: скорость вращения ротора 5000 об·мин<sup>-1</sup>, градиент скорости сдвига  $1,7 \cdot 10^5 \text{ с}^{-1}$ , продолжительность обработки 4-10с.

Примером гидрогелей, не содержащих химических реагентов, являются физические гидрогели, в которых образование пространственной полимерной сетки обусловлено гидрофобными взаимодействиями. Для получения физического геля методом механического инициирования мы использовали промышленный хитозан с низкой степенью деацетилирования (СДА=60%; ММ=550кДа), по существу представляющий собой сополимер, состоящий из гидрофильных глюкозаминовых и гидрофобных N-ацетоглюкозаминовых блоков.

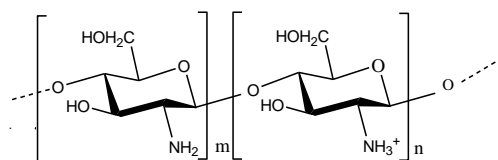


Рис. 1. Хитозан

Использованный в данной работе хитозан при растворении в 2%-ной уксусной кислоте образует раствор с высоким (до 17% масс.) содержанием дискретной гелевой фракции. При интенсивном механическом воздействии «гелики» расщепляются, высвобожденные хитиновые участки макромолекул образуют ассоциаты за счет гидрофобного взаимодействия [4]. Роль механической активации в данном процессе заключается в том, что за счет интенсивного массообмена и ориентирующего действия высокоградиентных сдвиговых деформаций создаются условия для предельного сближения гидрофобных участков и их агрегации. Ассоциаты хитиновых фрагментов, принадлежащих разным макроцепям, являются узлами образующейся пространственной полимерной сетки геля. Об образовании трехмерной пространственной сетки геля можно судить по степени потери текучести, характеризуемой индексом течения (*m*), значения которого в данной работе получали математической обработкой кривых течения растворов хитозана. Как следует из табл.1, после механической активации степень потери текучести растворов хитозана увеличивается с увеличением их концентрации.

Таблица 1

Индексы течения (*m*) исходных и механически обработанных (5000 об./мин., 10с) растворов хитозана.

Образец C <sub>хз</sub> , масс.%	m	
	без обработки	Механическая обработка
1,0	0,655	0,726
2,0	0,558	0,388
2,5	0,513	0,256
3,0	0,448	0,078

Полученные гидрогели после введения в них лекарственного препарата (ЛП) наносили на нетканый текстильный материал (НМ) двумя способами: методом импрегнирования (пропитки с отжимом между резиновыми вальцами), либо методом шпрединогования (поверхностного нанесения с помощью шаблонной рамки и ракли). После аппретирования материалы высушивали при 40°С. В качестве тестового ЛП использовали лидокаин. Пленка высушенного гидрогеля при введении в водную среду быстро повторно набухает (см.рис.1 и 2)

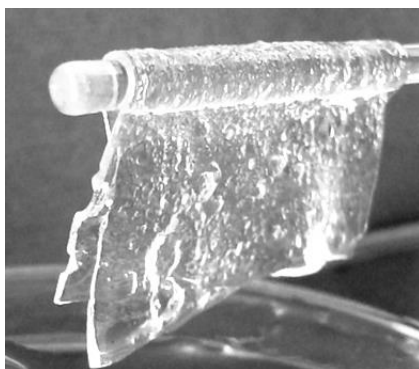


Рис.2 Физический гидрогель, полученный набуханием пленки из механоактивированного раствора хитозана с низкой СДА.

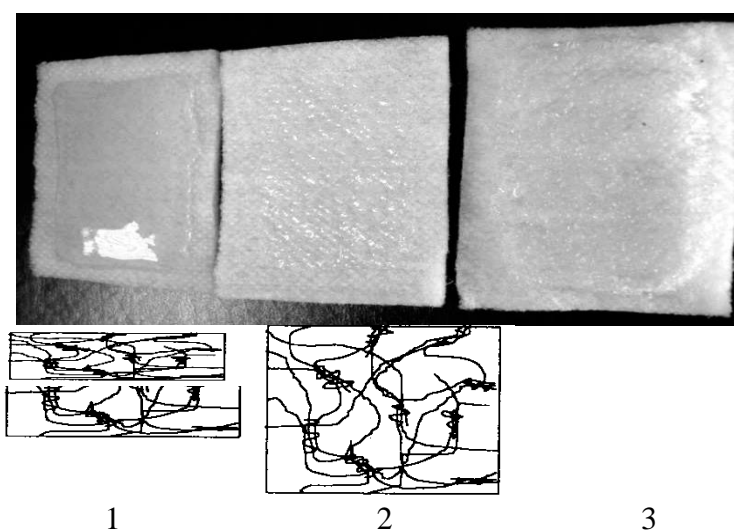


Рис.3 Фото и схематическое изображение трехмерной полимерной сетки исходного (1), высушенного (2) и повторно набухшего (3) физического геля хитозана на текстильной подложке.

Таблица 2  
Влияние состава НМ и способа нанесения физического гидрогеля хитозана на степень набухания и продолжительность высвобождения ЛП (лидокаин).

Состав НМ	Способ нанесения	Время выхода 85% ЛП,ч	Степень набухания,%
Лен – 50%, Вискоза – 50%	Чистый НМ	0,8	-
	Пропитка	18,2	1850
	Шпредингование	12,2	5150
Лен – 50%, Полипропилен – 50%	Чистый НМ	0,6	-
	Пропитка	11,5	2650
	Шпредингование	8,5	4980

Из данных таблицы 2 следует, что для одних и тех же пар хитозан-волоконистый материал время высвобождения ЛП больше в случае аппретирования методом пропитки. Это связано с армирующим действием НМ, который можно рассматривать как наполнитель, имеющий противоположный заряд поверхности по отношению к хитозану ( $\zeta=26-38\text{мВ.}$ ). В случае поверхностного нанесения гидрогеля наблюдается большая степень повторного набухания.

В последние годы наметился большой интерес к гибридным гидрогелям, образованным двумя противоположно заряженными ионогенными полисахаридами. В нашей работе для получения гибридных гидрогелей мы использовали смеси хитозана и

биосовместимого анионного полисахарида альгината натрия. При обычном смешении растворов этих полисахаридов получается очень неоднородная густая масса, не пригодная для нанесения на текстильную подложку. Неоднородность хитозан-альгинатных смесей обусловлена наличием двух фаз – водно-хитозановой и водно-альгинатной (рис.5, а). Образующаяся на межфазных границах сетка интерполиэлектролитных кооперативных связей препятствуют взаимному проникновению полимеров на молекулярном и надмолекулярном уровнях.

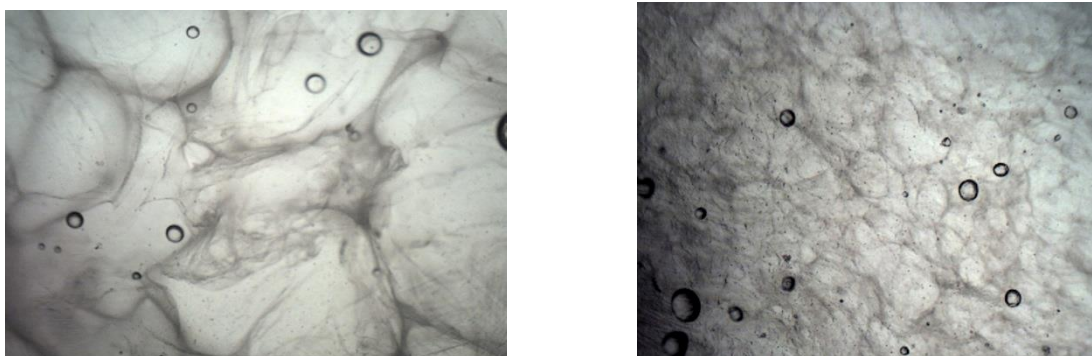


Рис.4 Контрастированные микроскопические изображения исходных (слева) и обработанных в РИА хитозан-альгинатных гидрогелей.

Степень дисперсности смесей может регулироваться за счет использования интенсивных механических воздействий, в частности высоких сдвиговых напряжений, реализуемых в роторно-импульсном аппарате (рис.5, б). Регулирование степени дисперсности двухфазных смесей и частоты интерполимерных ионных контактов позволяет целенаправленно изменять транспортные свойства гидрогелевых матриц и тем самым обеспечивать заданную скорость высвобождения лекарственного препарата. Механическая обработка смешанных гидрогелей делает возможным нанесение их на текстильные подложки и получение аппликационных материалов. Увеличение степени пролонгации действия введенного препарата может быть достигнуто путем его введения лишь в одну из полимерных составляющих гибридного геля.

Таким образом, продемонстрирована возможность безреагентного получения гидрогелей на основе хитозана с использованием интенсивных механических воздействий, реализуемых в роторно-импульсном аппарате. Разрабатываемые полисахаридные гидрогели предназначены для аппликационных материалов на текстильных подложках. Скорость высвобождения лекарственных препаратов из таких материалов может варьироваться за счет изменения плотности пространственной сетки геля путем варьирования концентрации полимеров и параметров механической активации, а также за счет состава текстильной подложки и способа нанесения гидрогелевого материала.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Н.Д.Олтаржевская, В.И. Швец, М.А.Коровина, И.М. Липатова, Т.С.Хлыстова Выбор состава биополимерной лечебной депо-композиции для использования в различных областях медицины. // Биотехнология 2016, №1, С. 43-52
2. Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C. Chitosan cytometry: relevance to the biomedical sciences. // Adv. Polym. Sci. 2005. V.186. P.151-209.
3. Никоноров В.В., Перминов П.А., Кильдеева Н.Р. Закономерности структурообразования в растворах хитозана в присутствии сшивающего реагента для получения волокнистых биокатализаторов// Хим. волокна. – 2006. – №2. – С. 9-11.
4. А.А.Юсова, И.М.Липатова. Механоиницированное гелеобразование в растворах хитозана с низкой степенью деацетилирования. // Журнал прикладной химии. 2013. Т. 86. Вып.4. С. 585-592.