

УДК 544.77

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕОЛОГИЧЕСКИХ И ТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ ГИДРОГЕЛЕЙ И КРИОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ И ХИТОЗАНА

© *Н.А. Горшкова**, *И.А. Паламарчук*, *О.С. Бровко*

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН, пр. Никольский, 20, Архангельск,
163020, Россия, e-mail: nat.gorshkova@mail.ru*

Нетканые волокнисто-пористые материалы на основе морских полисахаридов представляют особый интерес в различных областях медицины и фармакологии, в частности, для создания новых эффективных раневых покрытий. Настоящая работа посвящена получению криогелей биомедицинского назначения на основе полиэлектролитного комплекса альгинат натрия-хитозан с введением микрочастиц карбоната кальция. Методом ротационной вискозиметрии показано влияние концентрации полиэлектролитов и количества вводимого карбоната кальция на реологические свойства гидрогелей на основе полиэлектролитного комплекса альгинат натрия-хитозан. Установлено, что зависимость эффективной вязкости и предельного напряжения сдвига гидрогелей от концентрации полиэлектролитов и количества вводимого карбоната кальция носит экстремальный характер с максимумом при концентрации полиэлектролитов, равной 2.5 г/л, и содержанием карбоната кальция в количестве 20% от массы полиэлектролитного комплекса. При концентрации 2.5 г/л макромолекулы противоположно заряженных полиэлектролитов находятся на наиболее энергетически выгодном расстоянии, что способствует формированию прочной структуры полиэлектролитного комплекса, в результате чего наблюдается увеличение вязкости системы. Более низкие значения вязкости гидрогелей, полученных при концентрации полисахаридов выше или ниже 2.5 г/л, свидетельствуют о формировании менее прочных структур полиэлектролитного комплекса, что связано с менее эффективными взаимодействиями между альгинатом и хитозаном в области этих концентраций. Текстура полученного материала была охарактеризована методом азотной порометрии. Показано, что криогель на основе полиэлектролитного комплекса альгинат натрия – хитозан имеет развитую мезопористую структуру и площадь удельной поверхности 30 м²/г. Благодаря полиэлектролитной природе и пористой структуре материала полученный криогель способен удерживать до 15 г жидкости при сохранении формы, что особенно важно при создании материалов биомедицинского назначения. На примере лекарственного вещества антибиотика левомецетина показана возможность применения криогеля для доставки лекарств. Установлено, что в течение восьми часов происходит постепенное высвобождение левомецетина из матрицы криогеля, что открывает перспективы использования полученного материала в качестве основы для создания раневых покрытий с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ.

Ключевые слова: альгинат, хитозан, карбонат кальция, криогель, раневое покрытие, доставка лекарств.

Для цитирования: Горшкова Н.А., Паламарчук И.А., Бровко О.С. Взаимосвязь реологических и транспортных свойств гидрогелей и криогелей на основе альгината натрия и хитозана // *Химия растительного сырья*. 2024. №3. С. 102–110. DOI: 10.14258/jcprm.20240313157.

Введение

Одной из актуальных проблем современной медицины и фармакологии является разработка новых ранозаживляющих материалов с улучшенными свойствами, обеспечивающих защитное и лечебное воздействие на пораженный участок кожного покрова. Особого внимания среди раневых покрытий (РП) заслуживают нетканые волокнисто-пористые материалы, которые содержат развитую систему пор, определяющую их высокую сорбционную активность, необходимую для эффективного удаления избытка раневого экссудата и его токсичных компонентов [1]. Помимо этого, РП должно создавать оптимальную микросреду для заживления ран, обладать воздухопроницаемостью, эластичностью, достаточной механической прочностью и не оказывать местного раздражающего и аллергического действия. Одним из наиболее перспективных полимерных материалов для создания РП, способных обеспечить все перечисленные функции, является криогель – губчатый гелевый материал, обладающий системой открытых взаимосвязанных пор, возникающих в результате удаления в процессе сушки под вакуумом кристаллов замерзшего растворителя в структуре геля [2, 3].

* Автор, с которым следует вести переписку.

Доминирующей тенденцией современных РП является использование в качестве основы полимерных матриц на основе морских полисахаридов (ПС) [4]. Интерес к морским ПС обусловлен их уникальными свойствами: биосовместимостью, биоразлагаемостью, отсутствием токсичности и широким спектром биологической активности. Наиболее изученными и перспективными среди морских ПС для применения в составе перевязочных средств являются альгинат натрия (АЛ) и хитозан (ХТ) [5]. Источниками этих морских ПС служит природное быстровозобновляемое сырье, в частности, бурые водоросли используют для выделения АЛ и ракообразные (крабы, креветки, крили и т.д.) – для получения ХТ. Оба ПС обладают выраженным антимикробным и иммуностимулирующим действием, а также гемостатическими свойствами и способностью блокировать нервные окончания, тем самым уменьшая болевые ощущения [6]. На основе АЛ и ХТ разработано значительное количество РП различных типов с широкими возможностями применения, что связано не только с широким спектром их свойств, но и распространенностью и возобновляемостью их сырьевых источников в природе, простотой извлечения, возможностью достижения высокой степени очистки и сравнительно невысокой ценой.

Несмотря на большой ассортимент представленных на фармацевтическом рынке РП на основе АЛ и ХТ, большая часть из них выпускается в виде однокомпонентных сшитых лиофилизированных губок и нетканых кровоостанавливающих салфеток, которые при контакте с раневым экссудатом довольно быстро набухают и растворяются, что приводит к быстрому высвобождению из них лекарственных препаратов (ЛП).

Решением проблемы быстрой неконтролируемой деградации РП может стать использование в качестве полимерной основы для синтеза криогеля полиэлектrolитного комплекса (ПЭК) на основе АЛ и ХТ. Известно, что комплексообразование АЛ с ХТ происходит по механизму электростатического взаимодействия между противоположно заряженными функциональными группами полиэлектrolитов, причем свойства образующихся ПЭК зависят от зарядовой композиции смеси [7–9]. В определенном интервале концентраций взаимодействующих полиэлектrolитов (ПЭ) АЛ и ХТ происходит фазовое разделение по типу раствор – осадок, которое сопровождается диспропорционированием, т.е. перераспределением макромолекулярных компонентов между частицами комплекса, при этом в осадок выделяется стехиометрический комплекс [10]. ПЭК в твердой фазе представляют собой водонерастворимые, ограниченно набухающие в воде полимерные матрицы и по некоторым свойствам напоминают хорошо известные сшитые гидрогели.

Понимание механизмов формирования структуры ПЭК, для которых особое значение имеет расположение функциональных групп полиэлектrolитов ПЭ, требует детального изучения реологического поведения этих систем с целью решения тех или иных технологических задач при дизайне РП, в т.ч. для возможности регулирования прочности материалов, формоустойчивости во влажном состоянии и обеспечения необходимой скорости высвобождения ЛП, что в итоге позволит расширить количество вариантов использования подобных систем в медицине.

Таким образом, цель работы заключалась в изучении реологических свойств ПЭК АЛ-ХТ и получении на их основе криогелей биомедицинского назначения, импрегнированных ЛП (левомецетином).

Экспериментальная часть

В работе использовали АЛ («Sigma-Aldrich», США) с молекулярной массой (ММ) 100 кДа и ХТ с ММ 200 кДа, степенью деацетилирования (СД) 0.89 (ООО «Биопрогресс», Россия). ММ биополимеров определены методом капиллярной вискозиметрии с расчетом по уравнениям Марка-Куна-Хаувинка: для ХТ – $[\eta]=1.38 \cdot 10^{-4} \cdot M^{0.85}$ [11], для АЛ – $[\eta]=3.41 \cdot 10^{-3} \cdot M^{1.02}$ [12]. СД определена методом кондуктометрического титрования [13].

ПЭК готовили смешением водного раствора анионоактивного АЛ и уксуснокислого раствора катионоактивного ХТ с концентрациями 1–5 г/л при эквимолярном соотношении компонентов. Расчет мольного состава реакционной смеси проводили, как описано в работе [14]. В качестве сшивающего агента в ПЭК вводили микрочастицы CaCO_3 в количестве 10–30% от массы ПЭК. Микрочастицы CaCO_3 получали смешением эквивалентных объемом 0.33 н. водных растворов Na_2CO_3 и CaCl_2 при перемешивании в течение 60 сек со скоростью 600 об/мин. После чего суспензию оставляли на 5–7 мин до полной кристаллизации. Полученные частицы CaCO_3 трижды промывали водой и ацетоном, после чего сушили при 60 °С в течение 1 ч. Размер микрочастиц CaCO_3 составлял 2 мкм. Для получения криогелей предварительно замороженные при –18 °С коллоидные водные дисперсии ПЭК АЛ-ХТ с CaCO_3 лиофильно высушивали в вакууме на аппарате Lyovapor™ L-200 (“Buchi”, Индия) при давлении 0.03 мБар.

Изучение реологических параметров исследуемых ПЭК АЛ-ХТ проводилось на ротационном вискозиметре FungiLab S.A. V.1.1 (Alfa Series, Испания), принцип действия которого основан на измерении момента кручения вращающегося шпинделя в жидком образце при заданной скорости (CR-реометра, работающего по принципу Серле с измерительной системой типа коаксиальные цилиндры). Анализ проводили при температуре образцов 20 ± 1 °С с использованием 15 последовательно увеличивающихся скоростей вращения шпинделя в диапазоне (об/мин) (точность $\pm 1,0$ % диапазона, воспроизводимость $\pm 0,2$ %): по восходящей – прямой ход и нисходящей – обратный ход, при этом регистрировались значения вязкости, как среднее четырех показаний в секунду.

Параметры пористой структуры материалов получены методом низкотемпературной адсорбции азота (77.4 К) на анализаторе удельной поверхности ASAP 2020 MP («Micromeritics», США).

Влагопоглощение криогеля изучали гравиметрическим методом. В качестве среды инкубирования, моделирующей условия раны, был взят фосфатный буферный раствор с pH 7.4 [15]. Криогель погружали в чашу с раствором так, чтобы образец смачивался со всех сторон, накрывали крышкой и выдерживали в термостате при температуре 37 °С. Образцы перед взвешиванием промокали фильтровальной бумагой. Результаты оценивали по показателю степени набухания (q , г/г), который рассчитывали по формуле (1):

$$q = \frac{m_2 - m_1}{m_1}, \quad (1)$$

где m_1 , m_2 – масса криогеля до и после набухания, г.

Импregnацию криогеля левомицетином проводили путем погружения навески криогеля в раствор левомицетина (ЛЦ) с последующим выдерживанием в течение 5 ч при 20°С. Кинетику высвобождения ЛЦ изучали в забуференном фосфатом физиологическом растворе при pH 7.4 и температуре 37 °С. Количество высвободившегося ЛЦ из материала определяли спектральным методом на спектрофотометре UV-1800 («Shimadzu», Япония) при длине волны 278 нм.

Результаты и их обсуждение

Одним из способов создания материалов медицинского назначения на основе водорастворимых полимеров с регулируемыми физико-химическими и структурно-механическими свойствами, в т.ч. необходимыми для РП развитой пористой структурой и высокой влагопоглощающей способностью, является регулирование процессов агрегации макромолекул в исходных растворах. При использовании ПЭК в качестве прекурсора управление процессами агрегации возможно за счёт изменения концентрационного режима растворов, влияющего на конформационно-надмолекулярное состояние кооперативно-связанных макромолекул [16]. Известно, что электростатическое взаимодействие АЛ с ХТ при их стехиометрическом соотношении приводит к формированию ПЭК в виде осадка – гидрогеля [14]. Наличие пространственной сетки гидрогелях АЛ-ХТ определяет их структурно-механические свойства, которые, в свою очередь, обуславливают возможность практического использования полученных систем для тех или иных целей.

Объектом изучения в настоящей работе являлись криогели на основе гидрогелей АЛ-ХТ, схема получения которых представлена на рисунке 1.

Для реализации оптимального способа получения криогелей с заданными физико-химическими и механическими свойствами требуется максимально полная информация о реологических характеристиках гидрогелей, к которым относят эффективную вязкость, предел текучести и тип течения [17]. Реологические характеристики гидрогеля имеют большое значение для установления связи между его компонентами и структурой, а также оказывают влияние на промежуточные стадии технологических процессов производства.

Изучение реологических свойств гидрогелей АЛ-ХТ проводили методом ротационной вискозиметрии при строгом условии ламинарного течения жидкости. На рисунке 2 представлены кривые зависимости вязкости (η) от градиента скорости сдвига ($\dot{\gamma}$) для ПЭК АЛ-ХТ с различной концентрацией ПЭ от 1 до 5 г/л. Все образцы гидрогелей АЛ-ХТ являются неньютоновскими псевдопластичными жидкостями [18]. Для таких слабоструктурированных систем при достаточно высоких значениях скоростей сдвига вязкость, достигнув наименьшего значения, практически не меняется, асимптотически приближаясь к постоянной величине. Основной причиной аномалии вязкого течения изучаемых систем является прогрессирующая дезагрегация элементов структуры гидрогеля по мере роста скоростей сдвига.

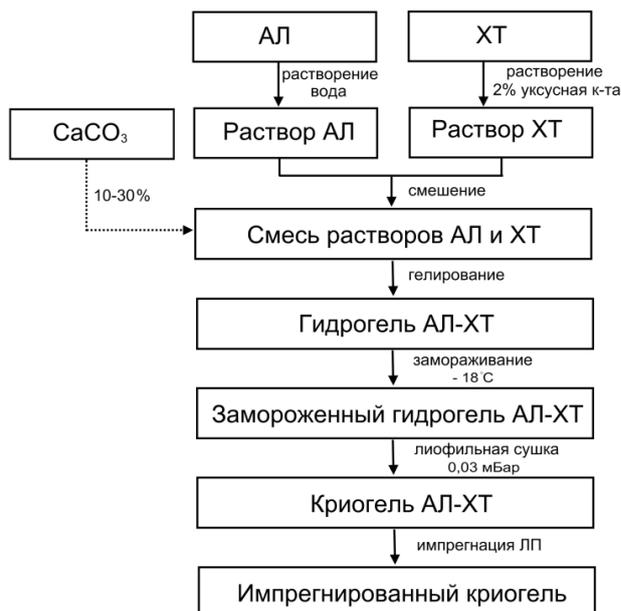


Рис. 1. Схема получения криогелей на основе АЛ и ХТ

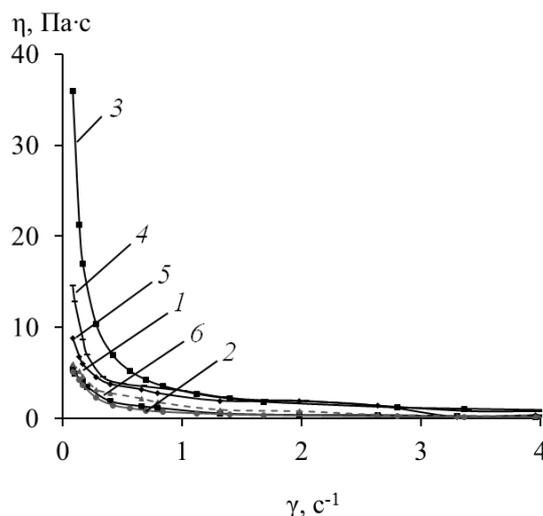


Рис. 2. Зависимость вязкости от градиента скорости сдвига для ПЭК АЛ-ХТ с концентрацией ПЭ, г/л: 1 – 1.0; 2 – 2.0; 3 – 2.5; 4 – 3.0; 5 – 4.0; 6 – 5.0

В работах [19, 20] отмечено, что при описании реологического поведения растворов полимеров в режиме сдвигового деформирования разными реологическими моделями, они практически все показывают примерно одинаковую точность, что, в конечном счете, позволяет выбрать любое реологическое уравнение. Однако для описания реологических свойств неструктурированных неньютоновских сред, характеризующихся отсутствием предельного напряжения сдвига, преимущественно применяют модели нелинейно-вязких жидкостей, среди которых наиболее распространенной является модель Кросса (2) [19]:

$$\eta = \eta_{\infty} \frac{\eta_0 - \eta_{\infty}}{1 + (\lambda \cdot \dot{\gamma})^m}, \quad (2)$$

где η_0 – наибольшая вязкость практически неразрушенной структуры при $\dot{\gamma} \rightarrow 0$, Па·с; η_{∞} – наименьшая вязкость предельно разрушенной структуры, при $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$, Па·с; $\dot{\gamma}$ – скорость сдвига, с^{-1} ; λ – время релаксации, с; m – эмпирическая константа.

Эта модель основана на концепции вязкости при нулевой и бесконечной скорости сдвига, что обеспечивает высокую точность описания полных реологических кривых нелинейно-вязких сред. Результаты расчетов реологических параметров гидрогелей АЛ-ХТ с различной концентрацией ПЭ, рассчитанные уравнению (2) представлены в таблице 1.

Как показано в таблице 1, зависимость вязкости практически неразрушенной структуры (η_0) от концентрации ПЭ носит экстремальный характер с максимумом при концентрации ПЭ 2.5 г/л. Такая зависимость вязкости от концентрации ПЭ при формировании гидрогелей объясняется существованием границы перехода из режима разбавленных в режим полуразбавленных растворов. При концентрации 2.5 г/л макромолекулы противоположно заряженных ПЭ находятся на наиболее энергетически выгодном расстоянии, что способствует формированию прочной структуры гидрогеля, в результате чего наблюдается увеличение вязкости системы. Более низкие значения вязкости гидрогелей, полученных при концентрации ПЭ выше или ниже 2.5 г/л, свидетельствуют о формировании менее прочных структур гидрогелей, что, связано взаимодействиями между АЛ и ХТ в области этих концентраций.

Таким образом, при разработке технологии получения материалов на основе ПЭК АЛ-ХТ предпочтительно использовать ПЭ с концентрацией 2.5 г/л, позволяющей сформировать наиболее прочный каркас гидрогеля, необходимый для создания материалов с пористой структурой.

Таблица 1. Реологические параметры гидрогелей АЛ-ХТ с различной концентрацией ПЭ

Параметры модели	Концентрация ПЭ, г/л					
	1.0	2.0	2.5	3.0	4.0	5.0
η_0 , Па·с	10.94	5.27	39.32	18.81	22.86	8.53
η_{∞} , Па·с	0.01	0.15	0.05	0.11	0.01	0.01
m	0.039	0.040	0.180	0.095	0.024	0.031
λ , с	10.86	19.79	19.79	8.27	13.68	19.79
R^2	0.89	0.97	0.96	0.93	0.92	0.95

Для улучшения прочностных характеристик гидрогелей на стадии формирования комплекса дополнительно вводят различные сшивающие агенты, например, микрочастицы карбоната кальция [21]. Введение CaCO_3 позволит не только улучшить текстурные характеристики синтезируемых материалов, но и придать им дополнительные гемостатические свойства [22, 23]. Микрочастицы CaCO_3 вводили в ПЭК в количестве 10–30% от массы гидрогеля. Введение микрочастиц CaCO_3 приводит к практически мгновенному формированию гидрогеля. Этот процесс характеризуется снижением межфазного поверхностного натяжения в коллоидной системе, укрупнением частиц комплексов и мгновенным высвобождением значительной части иммобилизованной в структурной сетке дисперсионной среды.

На рисунке 3 приведена зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига для гидрогелей АЛ-ХТ при введении микрочастиц CaCO_3 . Введение микрочастиц в ПЭК АЛ-ХТ приводит к значительному структурированию системы, поскольку одновременно протекают два процесса: образование хелатных комплексов ионов Ca^{2+} с ПЭ и ПЭК АЛ с ХТ, что приводит к формированию более жесткой структуры гидрогелей и значительному росту их вязкости. Под действием сдвигового усилия пространственная сетка связей, образующая гель, разрушается и при обратном ходе измерений не восстанавливается до первоначального состояния. При этом вид кривых свидетельствует о наличии в системе предельного напряжения сдвига, характеризующее напряжение, ниже которого вещество ведет себя как упругое тело, а выше – как жидкость с пластической вязкостью.

Для описания деформационного поведения подобных структурированных дисперсных сред при наличии предельного напряжения сдвига обычно применяют реологическое уравнение Гершеля-Балкли (3) [19]:

$$\tau = \tau_0 \cdot K \cdot \dot{\gamma}^n, \quad (3)$$

где τ – напряжение сдвига, Па; τ_0 – предел текучести, Па; K – коэффициент консистенции, Па·с; $\dot{\gamma}$ – скорость сдвига, с^{-1} ; n – индекс течения.

Как показано в таблице 2, проведенные расчеты по уравнению (3) дают хорошее согласие с экспериментальными данными с высоким коэффициентом корреляции на уровне 0.91–0.93. Зависимость предельного напряжения сдвига от концентрации CaCO_3 носит экстремальный характер с максимумом при содержании CaCO_3 , равным 20% от массы ПЭК, что связано с перераспределением энергий связи при образовании комплекса. При концентрации CaCO_3 выше или ниже 20% в системе происходит снижение полиэлектролитного взаимодействия между АЛ и ХТ и, как следствие, уменьшение прочности структуры гидрогеля. Значение индекса течения (n) для всех гидрогелей меньше единицы, что наряду с высокими значениями вязкости и предельного напряжения сдвига позволяет отнести данные системы к нелинейным вязкопластичным жидкостям.

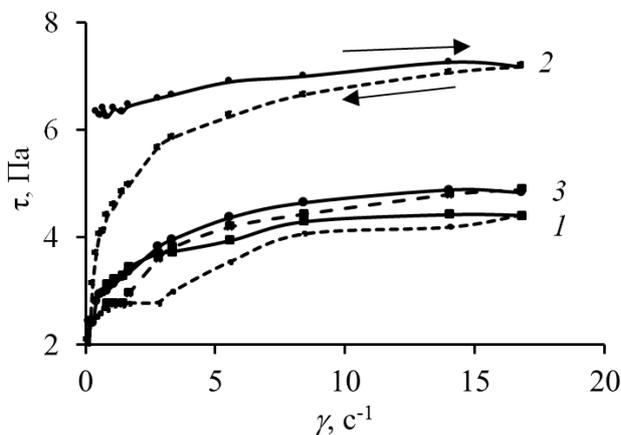


Рис. 3. Кривые течения гидрогелей АЛ-ХТ при концентрации ПЭ 2.5 г/л с различным содержанием CaCO_3 , %: 1 – 10; 2 – 20; 3 – 30

Таблица 2. Реологические параметры гидрогелей АЛ-ХТ с введением CaCO₃

Количество CaCO ₃ , %	τ_0 , Па	K , Па·с	n	R ²
10	0.53	3.14	0.13	0.92
20	2.69	1.62	0.25	0.93
30	1.26	2.42	0.07	0.91

Полученные таким образом гидрогели АЛ-ХТ с концентрацией ПЭ 2,5 г/л с введением CaCO₃ в количестве, равном 20% от массы ПЭК, далее замораживали при –18 °С и сушили в камере сублимационной сушки.

Параметры пористой структуры полученного материала определяли методом низкотемпературной адсорбции азота. Площадь удельной поверхности криогеля составила 30 м²/г, а общий объем пор – 0.05 см³/г, при этом в структуре материала преобладают мезорпоры со средним размером 8 нм.

Известно, что диффузионно-транспортные свойства носителей ЛП определяются их способностью к влагопоглощению. На рисунке 4 представлена кинетическая кривая поглощения воды криогелем, рассчитанная по формуле (1), которая имеет вид, типичный для ограниченно набухающих материалов [24]. Влагопоглощение криогеля определяется двумя факторами: с одной стороны, осмотическим давлением и сродством полимеров к воде, а с другой – развитой пористой структурой. Установлено, что 1 г полученного криогеля способен удерживать до 15 г жидкости при сохранении формы, что особенно важно при создании материалов биомедицинского назначения.

Кроме того, развитая система пор в структуре полученных материалов позволяет использовать их в качестве носителей ЛП. На примере лекарственного вещества ЛЦ была показана возможность использования полученных материалов в качестве основы для создания раневых повязок. ЛЦ – антибиотик, часто применяемый в ветеринарной практике благодаря своим превосходным антибактериальным и фармакокинетическим свойствам. ЛЦ обладает бактериостатическим действием в отношении многих видов грамположительных и грамотрицательных бактерий [25].

Количество высвободившегося ЛЦ из матрицы криогеля определяли фотокolorиметрическим методом. Результаты представлены на рисунке 5. Показано, что в течение восьми часов происходит постепенное высвобождение ЛЦ из матрицы криогеля, что открывает перспективы использования полученных материалов для создания раневых повязок с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ. В этих условиях высвобождение ЛЦ происходит преимущественно за счет диффузии адсорбированного ЛЦ, часть которого удерживается в матрице криогеля гидрофобными связями.

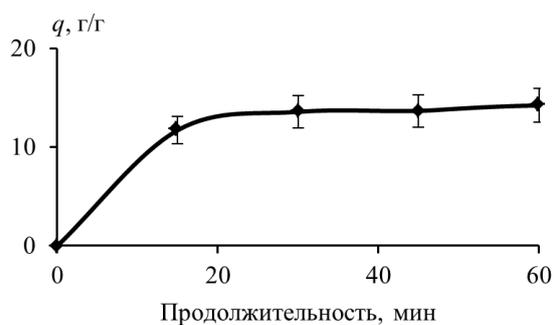


Рис. 4. Кривая влагопоглощения криогеля АЛ-ХТ

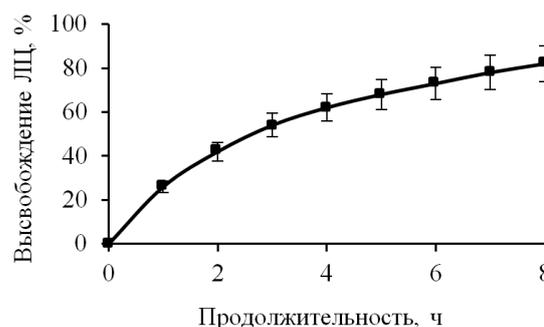


Рис. 5. Кривая высвобождения ЛЦ из криогеля АЛ-ХТ

Выводы

Таким образом, на основе полиэлектrolитного комплекса альгинат натрия-хитозан с введением карбоната кальция получены криогели с развитой мезопористой структурой и площадью удельной поверхности 30 м²/г. Показано влияние концентрации полиэлектrolитов и количества вводимого карбоната кальция на реологические свойства гидрогелей. Установлено, что зависимость эффективной вязкости и предельного напряжения сдвига гидрогелей от концентрации полиэлектrolитов и количества вводимого карбоната кальция носит экстремальный характер с максимумом при концентрации АЛ и ХТ, равной 2.5 г/л и содержанием CaCO₃

в количестве 20 % от массы ПЭК. Результаты изучения диффузионно-транспортных свойств криогелей свидетельствуют о принципиальной возможности использования полученных материалов в качестве основы для создания раневых покрытий, наполненных лекарственным веществом (левомицетином), обеспечивающих пролонгированное высвобождение лекарственного вещества.

Список литературы

1. Bektas N., Senel B., Yenilmez E., Ozatik O., Arslan R. Evaluation of wound healing effect of chitosan-based gel formulation containing vitexin // *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020. Vol. 28. Pp. 87–94. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.11.008.
2. Yao L., Gao H., Lin Z., Dai Q., Zhu S., Li S., Cao X. A shape memory and antibacterial cryogel with rapid hemostasis for noncompressible hemorrhage and wound healing // *Chemical Engineering Journal*. 2022. Vol. 428. Article no. 131005. DOI: 10.1016/J.CEJ.2021.131005.
3. Akin B., Ozmen M.M. Antimicrobial cryogel dressings towards effective wound healing // *Progress in Biomaterials*. 2022. Vol. 11. Pp. 331–346. DOI: 10.1007/s40204-022-00202-w.
4. Jing X., Sun Y., Ma X., Hu H. Marine polysaccharides: Green and recyclable resources as wound dressings // *Materials Chemistry Frontiers*. 2021. Vol. 5. Pp. 5595–5616. <https://doi.org/10.1039/D1QM00561H>.
5. Shen S., Chen X., Shen Z., Chen H. Marine polysaccharides for wound dressings application: an overview // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. Article no. 1666. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101666.
6. Gruppuso M., Turco G., Marsich, E., Porrelli D. Polymeric wound dressings, an insight into polysaccharide-based electrospun membranes // *Applied Materials Today*. 2021. Vol. 24. Article no. 101148. DOI: 10.1016/j.apmt.2021.101148.
7. Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Valchuk N.A., Bogolitsyn K.G., Boitsova T.A., Chukhchin D.G. Gels of sodium alginate–chitosan interpolyelectrolyte complexes // *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2017. Vol. 91. Pp. 1580–1585. DOI: 10.1134/S0036024417080064.
8. Rodrigues S., Cardoso L., Da Costa A.M.R., Grenha A. Biocompatibility and stability of polysaccharide polyelectrolyte complexes aimed at respiratory delivery // *Materials*. 2015. Vol. 8. Pp. 5647–5670. DOI: 10.3390/ma8095268.
9. Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Boitsova T.A., Bogolitsyn K.G., Valchuk N.A., Kazakov Y.V., Chukhchin D.G. Deformation and strength attributes of composite membranes based on biopolyelectrolyte complexes // *Fibre Chemistry*. 2015. Vol. 47. Pp. 265–272. DOI: 10.1007/s10692-016-9677-6.
10. Valchuk N.A., Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Boitsova T.A., Bogolitsyn K.G., Ivakhnov A.D., Chukhchin D.G., Bogdanovich N.I. Preparation of aerogel materials based on alginate–chitosan interpolymer complex using supercritical fluids // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. 2019. Vol. 13. Pp. 1121–1124. DOI: 10.1134/S1990793119070224.
11. Pogodina N.V., Pavlov G.M., Bushin S.V., Melnikov A.B., Lysenko Y.B., Nudga L.A., Tsvetkov V.N. Hydrodynamic properties of nitrochitin molecules as shown by diffusion-sedimentation analysis and viscometry // *Polymer Science USSR*. 1986. Vol. 28. Pp. 251–259. DOI: 10.1016/0032-3950(86)90208-X.
12. Holme H.K., Davidsen L., Kristiansen A., Smidsrod O. Kinetics and mechanisms of depolymerization of alginate and chitosan in aqueous solution // *Carbohydrate Polymer*. 2008. Vol. 73. Pp. 656–664. DOI: 10.1016/j.carbpol.2008.01.007.
13. Raymond L., Morin F.G., Marchessault R.H. Degree of deacetylation of chitosan using conductometric titration and solid-state NMR // *Carbohydrate Research*. 1993. Vol. 246. Pp. 331–336. DOI: 10.1016/0008-6215(93)84044-7.
14. Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Boitsova T.A., Bogolitsyn K.G., Valchuk N.A., Chukhchin D.G. Influence of the conformation of biopolyelectrolytes on the morphological structure of their interpolymer complexes // *Macromolecular Research*. 2015. Vol. 23. Pp. 1059–1067. DOI: 10.1007/s13233-015-3140-z.
15. Sim P., Strudwick X.L., Song Y., Cowin A.J., Garg S. Influence of acidic pH on wound healing in vivo: a novel perspective for wound treatment // *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23. 13655. DOI: 10.1016/j.burns.2019.02.021.
16. Hodayun B., Lin X., Choi H.J. Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals // *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11. Pp. 1–29. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030129.
17. Meka V.S., Sing M.K., Pichika M.R., Nali S.R., Kolapalli V.R., Kesharwani P. A comprehensive review on polyelectrolyte complexes // *Drug Discovery Today*. 2017. Vol. 22. Pp. 1697–1706. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.06.008.
18. Zakani B., Grecov D. Yield stress analysis of cellulose nanocrystalline gels // *Cellulose*. 2020. Vol. 27. Pp. 9337–9353. DOI: 10.1007/s10570-020-03429-7.
19. Abka-Khajouei R., Tounsi L., Shahabi N., Patel A.K., Abdelkafi S., Michaud P. Structures, properties and applications of alginates // *Marine Drugs*. 2022. Vol. 20. Pp. 3–64. DOI: 10.3390/md20060364.
20. Osswald T., Rudolph N. *Polymer rheology*. Munchen. Carl Hanser. 2015. 225 p.
21. Andaverde J.A., Wong-Loya J.A., Vargas-Tabares Y., Robles M. A practical method for determining the rheology of drilling fluid // *Journal of Petroleum Science and Engineering*. 2019. Vol. 180. Pp. 150–158. DOI: 10.1016/j.petrol.2019.05.039.
22. Sergeeva A., Vikulina A.S., Volodkin D. Porous alginate scaffolds assembled using vaterite CaCO₃ crystals // *Micromachines*. 2019. Vol. 10. Pp. 357–378. DOI: 10.3390/mi10060357.
23. Shi P., Zhou D., Zhu Y., Peng B., Shao N., Zan X. Thrombin-loaded TA-CaCO₃ microspheres as a budget, adaptable, and highly efficient hemostatic // *ACS Applied Bio Materials*. 2021. Vol. 4. Pp. 1030–1037. DOI: 10.1021/acsabm.0c01475.

24. Richbourg N.R., Peppas N.A. The swollen polymer network hypothesis: Quantitative models of hydrogel swelling, stiffness, and solute transport // *Progress in Polymer Science*. 2020. Vol. 105. Article no. 101243. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2020.101243.
25. Drago L. Chloramphenicol resurrected: A journey from antibiotic resistance in eye infections to biofilm and ocular microbiota // *Microorganisms*. 2019. Vol. 7. Article no. 278. DOI: 10.3390/microorganisms7090278.

Поступила в редакцию 22 июня 2023 г.

После переработки 18 сентября 2023 г.

Принята к публикации 6 июня 2024 г.

Финансирование

Исследования проведены при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект №23-23-10021).

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Gorshkova N.A.* , Palamarchuk I.A., Brovko O.S. RHEOLOGICAL AND TRANSPORT PROPERTIES OF CRYOGEL BASED ON SODIUM ALGINATE AND CHITOSAN

Federal Research Center for Comprehensive Study of the Arctic named after Academician N.P. Laverov, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Nikolsky ave., 20, Arkhangelsk, 163020, Russia, nat.gorshkova@mail.ru

Nonwoven fibrous porous materials based on marine polysaccharides are of particular interest in various fields of medicine and pharmacology, in particular, for the creation of new effective wound coatings. This work was devoted to the production of cryogels for biomedical purposes based on the sodium alginate-chitosan polyelectrolyte complex with the introduction of calcium carbonate microparticles. The effect of the concentration of polyelectrolytes and the amount of calcium carbonate on the rheological properties of hydrogels based on the sodium alginate-chitosan polyelectrolyte complex was shown by the method of rotational viscometry. It was established that the dependence of the effective viscosity and the limiting shear stress of hydrogels on the concentration of polyelectrolytes and the amount of calcium carbonate injected was extreme with a maximum at the concentration of polyelectrolytes equal to 2.5 g/l and a calcium carbonate content of 20% of the weight of the polyelectrolyte complex. At the concentration of 2.5 g/l, the macromolecules of oppositely charged polyelectrolytes are at the most energetically advantageous distance, which contributes to the formation of a strong structure of the polyelectrolyte complex, resulting in an increase in the viscosity of the system. Lower viscosity values of hydrogels obtained at the concentration of polysaccharides above or below 2.5 g/l indicate the formation of less robust structures of the polyelectrolyte complex, which is due to less efficient interactions between alginate and chitosan in the region of these concentrations. The texture of the obtained material was characterized by the method of nitrogen porometry. It was shown that the cryogel based on the polyelectrolyte complex sodium alginate-chitosan has a developed mesoporous structure and a specific surface area of 30 m²/g. Due to the polyelectrolyte nature and porous structure of the material, the resulting cryogel was able to hold up to 15 g of liquid while maintaining its shape, which was especially important when creating biomedical materials. The transport properties of cryogel have been studied on the example of the medicinal substance of the antibiotic levomycetin. It was found that within seven hours there is a gradual release of levomycetin from the cryogel matrix, which opens up prospects for using the obtained material as a basis for creating wound coatings with prolonged release of medicinal substances.

Keywords: alginate, chitosan, calcium carbonate, cryogel, wound coating, drug delivery.

For citing: Gorshkova N.A., Palamarchuk I.A., Brovko O.S. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2024, no. 3, pp. 102–110. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20240313157.

References

1. Bektas N., Senel B., Yenilmez E., Ozatik O., Arslan R. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020, vol. 28, pp. 87–94. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.11.008.
2. Yao L., Gao H., Lin Z., Dai Q., Zhu S., Li S., Cao X. *Chemical Engineering Journal*, 2022, vol. 428, Article no. 131005. DOI: 10.1016/J.CEJ.2021.131005.

* Corresponding author.

3. Akin B., Ozmen M.M. *Progress in Biomaterials*, 2022, vol. 11, pp. 331–346. DOI: 10.1007/s40204-022-00202-w.
4. Jing X., Sun Y., Ma X., Hu H. *Materials Chemistry Frontiers*, 2021, vol. 5, pp. 5595–5616. <https://doi.org/10.1039/D1QM00561H>.
5. Shen S., Chen X., Shen Z., Chen H. *Pharmaceutics*, 2021, vol. 13. Article no. 1666. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101666.
6. Gruppuso M., Turco G., Marsich, E., Porrelli D. *Applied Materials Today*, 2021, vol. 24. Article no. 101148. DOI: 10.1016/j.apmt.2021.101148.
7. Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Valchuk N.A., Bogolitsyn K.G., Boitsova T.A., Chukhchin D.G. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2017, vol. 91, pp. 1580–1585. DOI: 10.1134/S0036024417080064.
8. Rodrigues S., Cardoso L., Da Costa A.M.R., Grenha A. *Materials*, 2015, vol. 8, pp. 5647–5670. DOI: 10.3390/ma8095268.
9. Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Boitsova T.A., Bogolitsyn K.G., Valchuk N.A., Kazakov Y.V., Chukhchin D.G. *Fibre Chemistry*, 2015, vol. 47, pp. 265–272. DOI: 10.1007/s10692-016-9677-6.
10. Valchuk N.A., Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Boitsova T.A., Bogolitsyn K.G., Ivakhnov A.D., Chukhchin D.G., Bogdanovich N.I. *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 2019, vol. 13, pp. 1121–1124. DOI: 10.1134/S1990793119070224.
11. Pogodina N.V., Pavlov G.M., Bushin S.V., Melnikov A.B., Lysenko Y.B., Nudga L.A., Tsvetkov V.N. *Polymer Science USSR*, 1986, vol. 28, pp. 251–259. DOI: 10.1016/0032-3950(86)90208-X.
12. Holme H.K., Davidsen L., Kristiansen A., Smidsrod O. *Carbohydrate Polymer*, 2008, vol. 73, pp. 656–664. DOI: 10.1016/j.carbpol.2008.01.007.
13. Raymond L., Morin F.G., Marchessault R.H. *Carbohydrate Research*, 1993, vol. 246, pp. 331–336. DOI: 10.1016/0008-6215(93)84044-7.
14. Brovko O.S., Palamarchuk I.A., Boitsova T.A., Bogolitsyn K.G., Valchuk N.A., Chukhchin D.G. *Macromolecular Research*, 2015, vol. 23, pp. 1059–1067. DOI: 10.1007/s13233-015-3140-z.
15. Sim P., Strudwick X.L., Song Y., Cowin A.J., Garg S. *International journal of molecular sciences*, 2022, vol. 23, 13655. DOI: 10.1016/j.burns.2019.02.021.
16. Homayun B., Lin X., Choi H.J. *Pharmaceutics*, 2019, vol. 11, pp. 1–29. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030129.
17. Meka V.S., Sing M.K., Pichika M.R., Nali S.R., Kolapalli V.R., Kesharwani P. *Drug Discovery Today*, 2017, vol. 22, pp. 1697–1706. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.06.008.
18. Zakani B., Grecov D. *Cellulose*, 2020, vol. 27, pp. 9337–9353. DOI: 10.1007/s10570-020-03429-7.
19. Abka-Khajouei R., Tounsi L., Shahabi N., Patel A.K., Abdelkafi S., Michaud P. *Marine Drugs*, 2022, vol. 20, pp. 3–64. DOI: 10.3390/md20060364.
20. Osswald T., Rudolph N. *Polymer rheology*. Munchen. Carl Hanser. 2015. 225 p.
21. Andaverde J.A., Wong-Loya J.A., Vargas-Tabares Y., Robles M. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 2019, vol. 180, pp. 150–158. DOI: 10.1016/j.petrol.2019.05.039.
22. Sergeeva A., Vikulina A.S., Volodkin D. *Micromachines*, 2019, vol. 10, pp. 357–378. DOI: 10.3390/mi10060357.
23. Shi P., Zhou D., Zhu Y., Peng B., Shao N., Zan X. *ACS Applied Bio Materials*, 2021, vol. 4, pp. 1030–1037. DOI: 10.1021/acsabm.0c01475.
24. Richbourg N.R., Peppas N.A. *Progress in Polymer Science*, 2020, vol. 105. Article no. 101243. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2020.101243.
25. Drago L. *Microorganisms*, 2019, vol. 7. Article no. 278. DOI: 10.3390/microorganisms7090278.

Received June 22, 2023

Revised September 18, 2023

Accepted June 6, 2024

Сведения об авторах

Горшкова Наталья Александровна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, nat.gorshkova@mail.ru

Паламарчук Ирина Анатольевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, irpalamarchuk@mail.ru

Бровко Ольга Степановна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, доцент, brovko-olga@rambler.ru

Information about authors

Gorshkova Natalia Aleksandrovna – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, nat.gorshkova@mail.ru

Palamarchuk Irina Anatolyevna – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, irpalamarchuk@mail.ru

Brovko Olga Stepanovna – Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher, Associate Professor, brovko-olga@rambler.ru