

УДК 546.47;541.18;544.777

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПЛЕНКИ ИЗ КОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ БИОСОВМЕСТИМОГО МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКОГО КООРДИНАЦИОННОГО ПОЛИМЕРА MOF-5 И ГИДРОКОЛЛОИДОВ

© 2022 г. А. М. Пак<sup>1, 2</sup>, Е. Н. Захарченко<sup>1, 2</sup>, А. А. Корлюков<sup>1</sup>, В. В. Новиков<sup>1, 2, \*</sup>

<sup>1</sup>Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Москва, Россия

\*e-mail: novikov84@ineos.ac.ru

Поступила в редакцию 14.05.2021 г.

После доработки 30.07.2021 г.

Принята к публикации 04.08.2021 г.

Важность контроля качества и сохранности продуктов питания лежит в основе создания нового типа упаковки пищевой продукции, использующего биосовместимые функциональные материалы. В настоящей работе получены композитные пленки из гидроколлоидной матрицы, включающей каппа-каррагинан и гидроксипропилметилцеллюлозу, с частицами биосовместимого металл-органического координационного полимера MOF-5 с антибактериальным агентом (бензоатом натрия), иммобилизованным в его порах. Проявленная устойчивость полученных пленок по отношению к воздействию потенциально патогенных микроорганизмов открывает широкие перспективы для создания антимикробных композитных материалов пищевой упаковки.

*Ключевые слова:* биосовместимый металл-органический координационный полимер, функциональная упаковка, гидроколлоиды, композитные материалы, рентгеновская дифракция

DOI: 10.31857/S0132344X22030021

Упаковка пищевой продукции играет фундаментальную роль в защите пищевых продуктов от физических повреждений и негативного влияния на них внешних факторов. В последнее время особую популярность приобрели материалы для так называемой функциональной [1, 2] (или “активной” [3] и “умной” [4, 5]) упаковки, задача которой состоит в увеличении срока хранения и повышении безопасности продуктов к употреблению по сравнению с традиционно используемой инертной упаковкой [6]. Одним из вариантов выполнения функциональной упаковкой данных функций является контролируемое высвобождение антиоксидантов [7], антимикробных [8] или индикаторных [9] агентов при вероятном бактериальном загрязнении [10], протекании процессов гниения [11, 12] или длительном пребывании продуктов питания в неблагоприятных условиях [13].

Важной характеристикой такой упаковки, связанной с длительным контактом с продуктами питания, является полная биосовместимость всех ее компонентов [14]. Природные гидроколлоиды имеют давнюю историю использования в пищевой промышленности [15–17] в качестве безопасных для человека компонентов как непосредственно продуктов питания (в виде эмульсифика-

торов, загустителей, стабилизаторов и т.д.), так и материалов для их упаковки [18], в том числе функциональной [19]. Однако прямая функционализация гидроколлоидной матрицы не лишена ряда недостатков, а именно отделение гидрофобных активных агентов (как правило, безопасных для человека и окружающей среды натуральных экстрактов) от гидрофильной композитной составляющей, а также отсутствие контроля за их высвобождением [20]. Дополнительно, любая модификация гидроколлоидной композиции за счет водорастворимых веществ может привести к ухудшению реологических свойств полученных пленок за счет изменения гелеобразующих свойств исходных полимеров, что может затруднить получение пленок с желаемыми механическими характеристиками и долговременной устойчивостью.

Металл-органические координационные полимеры (МОКП, Metal-Organic Frameworks) [21] являются уникальным классом кристаллических материалов, обладающих периодической трехмерной структурой [22]. Содержащиеся в них поры различного размера, контроль над которым возможен выбором подходящих металл-содержащих узлов и органических линкеров [23], придают им непревзойденные сорбционные свойства [24], которые лежат в основе их практического приме-

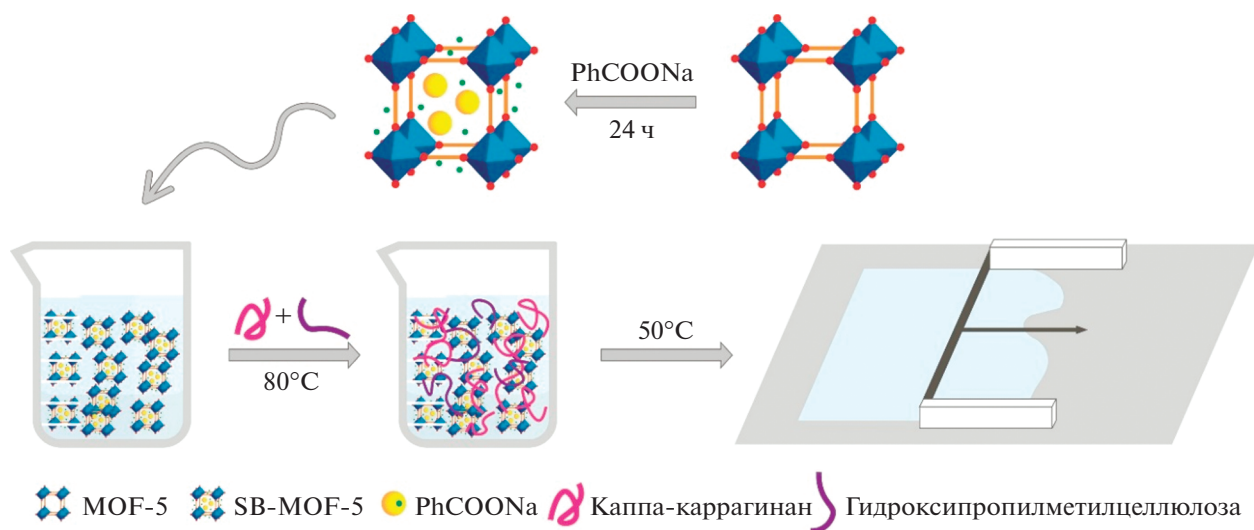


Рис. 1. Схема получения композитных пленок с частицами металл-органического координационного полимера.

нения [25], например в медицине [26]. Биосовместимые МОКП применяются в адресной доставке терапевтических агентов [27], в том числе выполняющих роль органических линкеров [28], а также в тканевой инженерии [29], разделении белков [30] и биокатализе [31]. Кроме того, недавно было предложено использовать данный класс кристаллических материалов для создания функциональной пищевой упаковки [32, 33] за счет равномерного распределения частиц МОКП, способного контролируемо высвобождать активные агенты, в полимерной матрице.

В настоящей работе соответствующие материалы для функциональной упаковки получены на основе продукта **SB-MOF-5**, полученного путем абсорбции антибактериального агента (бензоата натрия) в поры ранее описанного [34] биосовместимого МОКП **MOF-5** ( $\{Zn_4O(BDC)_3\}_n$ , где BDC = терефталат-анион), распределенного в гидроколлоидной матрице из каппа-каррагинана и гидроксипропилметилцеллюлозы (рис. 1). Роль МОКП в данном случае заключалась в инкапсуляции молекул антибактериального агента с целью замедления их высвобождения во внешнюю среду. Полученные материалы продемонстрировали хорошую устойчивость к воздействию потенциально патогенных микроорганизмов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все операции, связанные с синтезом МОКП и получением композитных пленок, выполняли на воздухе при использовании коммерчески доступных органических растворителей и реагентов. Анализ на содержание углерода и водорода проводили на микроанализаторе CarloErba, модель 1106.

**Синтез MOF-5.** К раствору терефталевой кислоты (60 ммоль, 10 г) и гидроксида натрия (120 ммоль, 5.8 г) в дистиллированной воде (200 мл) при перемешивании по каплям добавляли раствор дигидрата ацетата цинка (80 ммоль, 17.6 г) в воде (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и этанолом, после чего сушили при пониженном давлении. Выход продукта 9.685 г (46%).

Найдено, %:	C 23.53;	H 2.11.
Для $C_{24}H_{12}O_{13}Zn_4$		
вычислено, %:	C 23.69;	H 1.99.

**Синтез SB-MOF-5.** Продукт MOF-5 (5 г) активировали высушиванием при 140°C под вакуумом в течение 5 ч, после чего помещали в насыщенный раствор бензоата натрия в метаноле. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали метанолом и сушили при пониженном давлении. Выход продукта 5.076 г. Содержание бензоата натрия 0.3 ммоль/г SB-MOF-5.

**Получение композитных пленок.** Продукты MOF-5 или SB-MOF-5 добавляли в различных количествах (5, 15 и 30 мас. % от общей массы гидроколлоидов) к раствору глицерина (0.16 г) и КОН (0.004 г) в дистиллированной воде (20 мл). Смесь перемешивали при помощи ультразвуковой бани в течение 3 мин, после чего нагревали до 80°C. Смесь каппа-каррагинана (0.32 г) и гидроксипропилметилцеллюлозы (0.08 г) вносили при перемешивании, а после получения однородной суспензии охлаждали при перемешивании до 50°C. Раствор выливали на стекло, подогреваемое до температуры 50°C, разравнивали при помощи

ножевого устройства с высотой ножа 3 мм и оставляли на подогреваемой подложке до полного высыхания. Полученную пленку отделяли от стекла и хранили в сухом месте при комнатной температуре.

**Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ).** Изображения СЭМ для полученных пленок, помещенных на 25-миллиметровый алюминиевый столик и закрепленных проводящей углеродной лентой, получали в режиме вторичных электронов при ускоряющем напряжении 5 кВ и режиме низкого вакуума на настольном электронном микроскопе Hitachi TM4000Plus. Толщину пленок измеряли микрометром в 10 случайных местах.

**Паропроницаемость** (water vapor permeability, WVP) измеряли гравиметрическим методом по стандарту ASTM E96-80 [35]. Для этого образец пленки плотно закрепляли на стеклянной вialsе, заполненной сухим силикагелем для поддержания 0%-ной относительной влажности, ячейку помещали в эксикатор с насыщенным раствором NaCl для поддержания 75%-ной относительной влажности и оставляли при комнатной температуре (25°C) на 2 ч. Массу паров воды, прошедших через пленку, определяли по изменению массы вialsе с силикагелем. Взвешивание проводили каждые 2 ч в течение 10 ч. WVP измеряли по формуле:

$$\text{WVP} = \frac{A \Delta x}{(p_1 - p_2) S},$$

где  $A$  (г/ч) – наклон линейной регрессии массы от времени;  $\Delta x$  (мм) – толщина пленки;  $(p_1 - p_2)$  (кПа) – разница парциальных давлений внутри и снаружи ячейки;  $S$  (м<sup>2</sup>) – площадь поверхности пленки.

**Порошковая рентгеновская дифракция.** Все исследования методом рентгеновской дифракции выполнены на дифрактометре Bruker D8 Advance, системой автоматизированных щелей для монохроматизации и фокусировки ( $\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 1.5418 \text{ \AA}$ ), а также позиционно-чувствительным детектором LynxEye в угловом диапазоне 4°–50° с шагом 0.02° по углу  $2\theta$  с использованием геометрии на пропускание. Расчеты проведены с помощью программы EVA [36] и TOPAS 4.2 [37].

**Спектроскопия ЯМР.** Навеску SB-MOF-5 помещали в D<sub>2</sub>O на 7 сут, перемешивали при помощи ультразвуковой бани в течение 15 мин, после чего центрифугировали на скорости 6000 об./мин в течение 5 мин. Раствор декантировали и добавляли к раствору навеску внутреннего стандарта (цитрата натрия) в D<sub>2</sub>O. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на приборе Bruker Avance 300 с Ларморовой частотой по протонам 300.15 МГц.

Исследование устойчивости композитных пленок к заражению микроорганизмами прово-

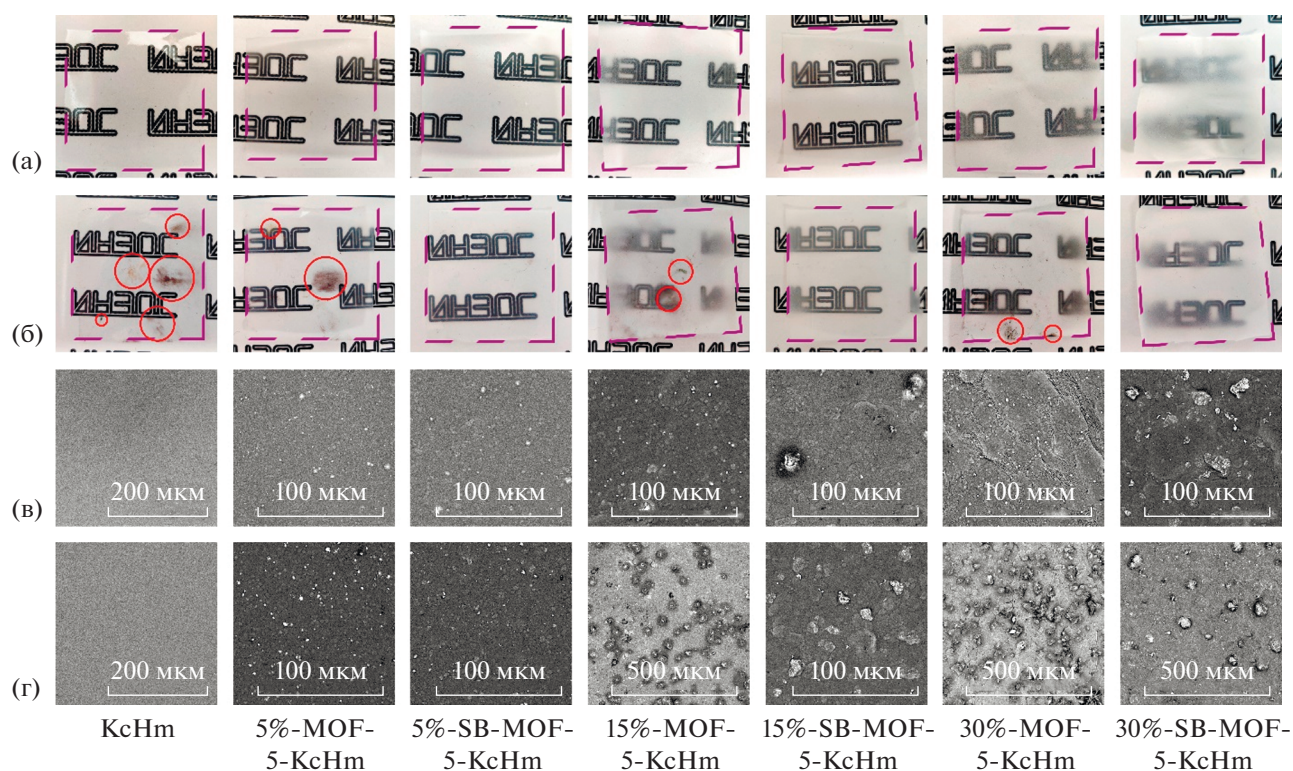
дили выдерживанием образцов пленок размером 4 × 4 см при комнатной температуре и относительной влажности 75% в течение 10 сут.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбранный МОКП MOF-5 отличается низкой стабильностью в присутствии воды [38], из-за чего его традиционно получают в высокополярных органических растворителях (ДМФА, ДЭФА) [39, 40]. Однако возможность проведения синтеза в водных растворах известна для MIL-53(Al) при использовании терефталата натрия в качестве источника органического линкера [41]. С помощью данного подхода микрокристаллический порошок MOF-5 получен нами с высоким выходом прямым осаждением из водного раствора ацетата цинка и терефталата натрия в соотношении 1.5 : 1. Синтез проводили при комнатной температуре в течение 30 мин. Образовавшийся при этом кристаллический продукт промывали дистиллированной водой и этанолом, отфильтровывали и сушился при пониженном давлении. Внедрение в поры MOF-5 антимикробного агента, в качестве которого выбирали бензоат натрия, проводили после тщательного высушивания. Содержание бензоата натрия в SB-MOF-5 определяли при помощи спектроскопии ЯМР методом внутреннего стандарта.

В качестве гидроколлоидной матрицы для получения композитных пленок с частицами MOF-5 или SB-MOF-5, содержащими бензоат натрия, выбирали смесь каппа-каррагинана и гидроксипропилметилцеллюлозы в соотношении 4 : 1 [42], которую формовали методом “doctor blade” с использованием мембрано-наливочной машины ножевого типа [43]. Для улучшения механических свойств пленок в пленкообразующий раствор добавляли в качестве пластификатора глицерин (40 мас. % от общей массы гидроколлоидов), в качестве источника ионов калия, снижающих отталкивание между сульфатными группами молекул каппа-каррагинана для создания эластичного геля [44], КОН (1 мас. % от общей массы гидроколлоидов). Равномерность распределения частиц МОКП обеспечивали перемешиванием суспензии MOF-5 или SB-MOF-5 в водном растворе в течение 3 мин перед добавлением к указанной выше смеси гидроколлоидов. В качестве контрольного образца выступала гидроколлоидная пленка (КсНм), которая не содержала частиц МОКП.

Полученные в результате композитные пленки (рис. 2а) отличались высокой прозрачностью и эластичностью, которые снижались при увеличении концентрации МОКП. Анализ соответствующих дифрактограмм (рис. 3) подтвердил наличие в них кристаллической фазы, отвечающей MOF-5 (кроме контрольного образца). Обнару-



**Рис. 2.** Фотографии композитных пленок до (а) и на 7 сут (б) выдерживания во влажной среде. Красными окружностями обведены очаги микробного поражения. Изображения фрагментов поверхности с двух сторон (в, г) по данным СЭМ композитных пленок различного состава получены сразу после изготовления пленок.

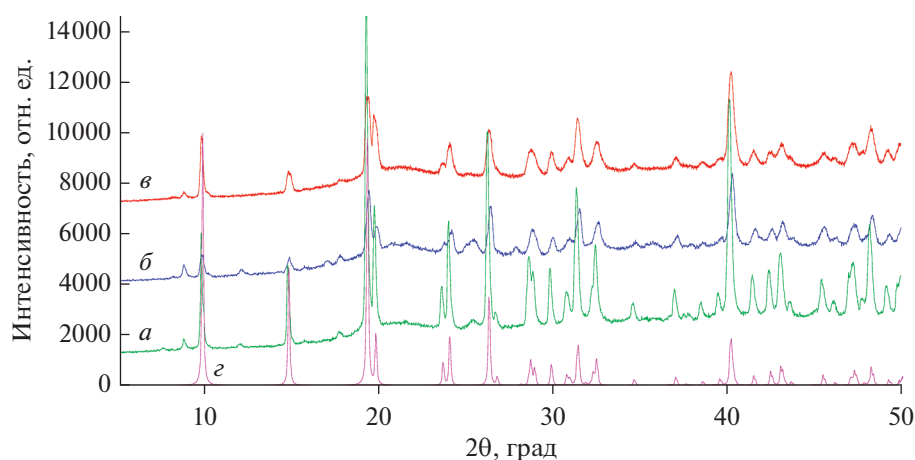
женные при этом небольшие количества иной кристаллической фазы неизвестной природы могут быть связаны с частичным гидролитическим разложением МОКП. Данные СЭМ (рис. 2в, 2г) указывают на изменение характера поверхности пленок, связанное с агрегацией частиц последнего, которые по данным порошковой рентгеновской дифракции имеют размеры 30–44 нм. Наблюдаемая разница в морфологии частиц MOF-5 и SB-MOF-5 может быть связана с образованием центров кристаллизации бензоата натрия на поверхности частиц SB-MOF-5 после их частичного гидролиза.

Легкость проникновения влаги через полученные композитные пленки оценивали при измерении WVP. Помимо увеличения толщины этих пленок с ростом концентрации частиц МОКП также наблюдается увеличение значения WVP (табл. 1), что, вероятно, стоит связывать с гидрофильностью MOF-5, который выполняет функцию канала для перемещения водяного пара. Внедрение в его структуру бензоата натрия ведет к еще большему увеличению паропроницаемости композитного материала.

Полученные пленки проявили заметную антимикробную активность в ходе модельных экспериментов. Каппа-каррагинан и гидроксиметил-

**Таблица 1.** Барьерные свойства композитных пленок

Пленка	Толщина пленки, мкм	WVP, г мм/кПа ч м <sup>2</sup>
KcHm	32	0.499
5%-MOF-5-KcHm	35	0.545
15%-MOF-5-KcHm	42	0.654
30%-MOF-5-KcHm	65	1.013
5%-SB-MOF-5-KcHm	31	0.598
15%-SB-MOF-5-KcHm	41	0.730
30%-SB-MOF-5-KcHm	79	1.348



**Рис. 3.** Данные порошковой рентгеновской дифракции для композитных пленок на основе MOF-5 с содержанием металл-органического координационного полимера в 5% (а), 15% (б) и 30% (в) и теоретически рассчитанная дифрактограмма MOF-5 (г).

пропилцеллюлоза как высшие полисахариды представляют собой прекрасную питательную среду для развития потенциально патогенных микроорганизмов. При нахождении в теплой и влажной среде образца гидроколлоидной пленки КсНм признаки заражения микроорганизмами (рис. 2) в виде плесневых колоний появились уже через 24 ч. Наличие частиц MOF-5 в составе пленки приводит к увеличению ее срока хранения до 3–4 сут, после чего на ней также происходит рост патогенов. Антимикробная активность МОКП в отсутствие бензоата натрия может быть связана с его медленным разложением, сопровождающимся высвобождением терефталевой кислоты, которая обладает слабыми антибактериальными свойствами. Напротив, композитные пленки с частицами SB-MOF-5, содержащего бензоат натрия, до окончания экспериментов (после 10 сут) оставались неизменными, что подтверждает включение данного антибактериального агента в структуру MOF-5 и его постепенное высвобождение в гидроколлоидную матрицу, что и приводит к эффективному ингибированию бактериального или микотического заражения соответствующих композитных пленок.

Таким образом, с помощью предложенного нами подхода получены композитные пленки, в которых в качестве гидроколлоидной матрицы выступала смесь каппа-каррагинана и гидроксипропилметилцеллюлозы, а в роли антибактериального агента — бензоат натрия в порах биосовместимого металл-органического координационного полимера MOF-5. Полученные материалы охарактеризованы при помощи порошковой рентгеновской дифракции и сканирующей электронной микроскопии. Обнаруженная устойчивость композитных пленок к воздействию потенциально патогенных микроорганизмов открывает широкие перспек-

тивы использования подобных материалов при создании функциональной пищевой упаковки.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Элементный анализ полученного продукта проводили с использованием оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-73-10200).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pop O.L., Pop C.R., Dufrechou M. et al. // *Polymers*. 2020. V. 12. № 1. P. 12.
2. Idumah C.I., Hassan A., Ihuoma D.E. // *Polymer-Plastics Technol. Mater.* 2019. V. 58. № 10. P. 1054.
3. Ozdemir M., Floros J.D. // *Critic. Rev. Food Sci. Nutrition*. 2004. V. 44. № 3. P. 185.
4. Ahvenainen R., Hurme E. // *Food Additives Contaminants*. 1997. V. 14. № 6–7. P. 753.
5. Yousefi H., Su H.-M., Imani S.M. et al. // *ACS Sens.* 2019. V. 4. № 4. P. 808.
6. Jiang X., Valdeperez D., Nazareno M. et al. // *Part. Part. Syst. Charact.* 2015. V. 32. № 4. P. 408.
7. Gómez-Estaca J., López-de-Dicastillo C., Hernández-Muñoz P. et al. // *Trends Food Sci. Technol.* 2014. V. 35. № 1. P. 42.
8. Cagri A., Ustunol Z., Ryser E.T. // *J. Food Protection*. 2004. V. 67. № 4. P. 833.
9. Brizio A.P.D.R., Prentice C. // *Meat Sci.* 2014. V. 96. № 3. P. 1219.

10. *Smolander M.* Novel Food Packaging Techniques. Woodhead Publishing, 2003. P. 127.
11. *Heising J.K.* Intelligent Packaging for Monitoring Food Quality: A Case Study on Fresh Fish. Wageningen: Wageningen Univ., 2014.
12. *Priyadarshi R., Ezati P., Rhim J.-W.* // ACS Food Sci. Technol. 2021. V. 1. № 2. P. 124.
13. *Sohail M., Sun D.-W., Zhu Z.* // Critic. Rev. Food Sci. Nutrition. 2018. V. 58. № 15. P. 2650.
14. *Kuswandi B.* // Environ. Chem. Lett. 2017. V. 15. № 2. P. 205.
15. *Dickinson E.* // Food Hydrocolloids. 2009. V. 23. № 6. P. 1473.
16. *Saha D., Bhattacharya S.* // J. Food Sci. Technol. 2010. V. 47. № 6. P. 587.
17. *Kralova I., Sjöblom J.* // J. Dispersion Sci. Technol. 2009. V. 30. № 9. P. 1363.
18. *Olivas G.I., Barbosa-Cánovas G.V.* // Critic. Rev. Food Sci. Nutrition. 2005. V. 45. № 7–8. P. 657.
19. *Jiménez A., Requena R., Vargas M. et al.* Role of Materials Science in Food Bioengineering. Acad. Press, 2018. P. 263.
20. *Zhang S., Wei F., Han X.* // New J. Chem. 2018. V. 42. № 21. P. 17756.
21. *Yaghi O.M., Li H.* // J. Am. Chem. Soc. 1995. V. 117. № 41. P. 10401.
22. *Furukawa H., Cordova K.E., O’Keeffe M. et al.* // Science. 2013. V. 341. № 6149. P. 1230444.
23. *Yaghi O.M., O’Keeffe M., Ockwig N.W. et al.* // Nature. 2003. V. 423. № 6941. P. 705.
24. *Li J.-R., Sculley J., Zhou H.-C.* // Chem. Rev. 2012. V. 112. № 2. P. 869.
25. *Peplow M.* // Nature. 2015. V. 520. № 7546. P. 148.
26. *Horcajada P., Gref R., Baati T. et al.* // Chem. Rev. 2012. V. 112. № 2. P. 1232.
27. *Horcajada P., Chalati T., Serre C. et al.* // Nature Mater. 2010. V. 9. № 2. P. 172.
28. *Miller S.R., Heurtaux D., Baati T. et al.* // Chem. Commun. 2010. V. 46. № 25. P. 4526.
29. *Shadjou N., Hasanzadeh M.* // Mater. Sci. Eng. C. 2015. V. 55. P. 401.
30. *Jiang J., Babarao R., Hu Z.* // Chem. Soc. Rev. 2011. V. 40. № 7. P. 3599.
31. *McKinlay A.C., Morris R.E., Horcajada P. et al.* // Ang. Chem. Int. Ed. 2010. V. 49. № 36. P. 6260.
32. *Zhao J., Wei F., Xu W. et al.* // Appl. Surf. Sci. 2020. V. 510. P. 145418.
33. *Chopra S., Dhumal S., Abeli P. et al.* // Postharvest Biol. Technol. 2017. V. 130. P. 48.
34. *Eddaoudi M., Li H., Yaghi O.M.* // J. Am. Chem. Soc. 2000. V. 122. № 7. P. 1391.
35. *McHugh T.H., Avena-Bustillos R., Krochta J.M.* // J. Food Sci. 1993. V. 58. № 4. P. 899.
36. DIFFRAC.EVA. Karlsruhe (Germany): Bruker AXS GmbH, 2011.
37. *Coelho A.A.* TOPAS 4.2. Karlsruhe (Germany): Bruker AXS GmbH, 2009.
38. *Huang L., Wang H., Chen J. et al.* // Microporous Mesoporous Mater. 2003. V. 58. № 2. P. 105.
39. *Chen B., Wang X., Zhang Q. et al.* // J. Mater. Chem. 2010. V. 20. № 18. P. 3758.
40. *Tranchemontagne D.J., Hunt J.R., Yaghi O.M.* // Tetrahedron. 2008. V. 64. № 36. P. 8553.
41. *Sánchez-Sánchez M., Getachew N., Díaz K. et al.* // Green Chem. 2015. V. 17. № 3. P. 1500.
42. *Sun G., Liang T., Tan W. et al.* // Food Hydrocolloids. 2018. V. 85. P. 61.
43. *Cherrington R., Liang J.* Design and Manufacture of Plastic Components for Multifunctionality. Oxford: William Andrew Publ., 2016. P. 19.
44. *Rhein-Knudsen N., Ale M.T., Meyer A.S.* // Marine Drugs. 2015. V. 13. № 6. P. 3340.