

МЕДИЦИНСКИЕ
ПОЛИМЕРЫ

УДК 541.64:539(2+3):547.458

**СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЕ КАК СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ
ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЛЕНОК,
ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ НЕКОТОРЫХ
ПОЛИСАХАРИДОВ**

© 2021 г. Е. И. Кулиш^а, Р. Ю. Лаздин^а, А. С. Шуршина^{а,*}, С. В. Колесов^а,
Е. М. Захарова^а, В. П. Захаров^а

^а Башкирский государственный университет
450076 Уфа, Заки Валиди, 32, Россия

*e-mail: onlyalena@mail.ru

Поступила в редакцию 24.05.2020 г.

После доработки 21.07.2020 г.

Принята к публикации 05.08.2020 г.

Реологическим методом исследованы водные растворы хитозана, натриевой соли сукцинила хитозана, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Повышение концентрации полимеров в растворе приводит к резкому возрастанию вязкости вследствие формирования сетки зацеплений; переходу раствора полимера в гелеобразное состояние, резкому увеличению времени релаксации, а также появлению упругости растворов. Для этих систем характерны временные аномалии, квалифицируемые гистерезисной петлей, площадь которой зависит не только от концентрации, но и от скорости возрастания/снижения скорости сдвига. Тиксотропия наблюдается в области промежуточных значений концентрации, где образуются надмолекулярные структуры, а время, требуемое для их разрушения, сопоставимо со временем эксперимента. Это дает возможность регулировать ряд свойств материалов, формируемых из растворов. Методом ДСК показано различие значений температуры стеклования и плавления пленок, полученных из растворов разной концентрации. Показатели разрывного напряжения и модуля упругости пленочных полимерных материалов проходят через максимум, соответствующий концентрации полимера, при которой реализуется максимальная степень структурирования при сохранении текучести.

DOI: 10.31857/S2308112021010053

ВВЕДЕНИЕ

Создание материалов биомедицинского назначения, в том числе для регенеративной медицины, — одно из наиболее перспективных направлений медицины, физикохимии и материаловедения [1–3]. В качестве основы для создания таких материалов привлекают внимание биodeградируемые полисахариды — хитозан и его производные, альгинаты, производные целлюлозы, хондроитинсульфаты и другие [4], поскольку они обладают биосовместимостью, биodeградируемостью, атравматичностью, высокой способностью к сорбции, минимальным иммунным ответом организма. В пользу именно этого класса полимеров свидетельствует и тот факт, что внутриклеточный матрикс состоит преимущественно из протеогликанов, гликозаминогликанов, гликопротеинов и гликолипидов [5, 6]. Еще одним достоинством полисахаридов, несущих на себе заряд, на-

пример хитозан — поликатион, водорастворимое производное хитозана сукцинил хитозана — полианион, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы — полианион, можно назвать их физиологическую активность [7].

Учитывая, что материалы биомедицинского назначения обеспечивают восстановление не только формы, но и функций различных тканей организма, они должны принципиально отличаться друг от друга по своим физико-механическим характеристикам. Следовательно, одним из основных условий создания полимерных материалов биомедицинского назначения является наличие определенных физико-механических характеристик, приближенных к свойствам внутриклеточного матрикса, что позволяет материалам восстанавливать или замещать поврежденные ткани и органы [8, 9]. Поскольку температура термического разложения полисахаридов лежит

ниже температуры их стеклования и плавления, переработка данных полимеров в биоматериалы всегда включает стадию растворения. В связи с этим, знание особенностей структурообразования полимеров в полуразбавленных и концентрированных растворах необходимо при установлении физико-химических закономерностей формирования пленок, покрытий или иных материалов [10–13]. Несмотря на то что принципиальное существование связи между структурой полимера в растворе и свойствами формируемых из раствора изделий давно установлено [14–16], продолжение этих исследований остается актуальной задачей.

Поскольку биологические ткани представляют собой совокупность клеток и межклеточного вещества, с точки зрения материаловедения они могут быть отнесены к композитным материалам, т.е. к классу гелей, фундаментальными механическими свойствами которых являются упругость и вязкость. Удобным способом контроля этих свойств остается реологический метод [17–21], позволяющий определить условия формирования полимерных гелей на основе растворов полисахаридов как прообразов биологических тканей.

Таким образом, целью данной работы стало изучение структурообразования растворов некоторых полисахаридов (хитозана, натриевой соли сукцинила хитозана, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы) хорошо зарекомендовавших себя в качестве потенциальных материалов биомедицинского назначения для формирования комплекса физико-механических свойств пленочных материалов, полученных на их основе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для исследования взяли два образца хитозана с седиментационно-диффузионной молекулярной массой $M_{\text{сд}} = 113 \times 10^3$ (хитозан-1) и 334×10^3 (хитозан-2), натриевую соль сукцинила хитозана с $M_{\text{сд}} = 670 \times 10^3$ (СХТЗ-1) и 195×10^3 (СХТЗ-2) производства Закрытого акционерного общества “Биопрогресс” (Россия), а также Na-карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) с $M_w = 250 \times 10^3$ марки “BlanoseСМС 7 MFPH” производства “Ashland Inc.” (Франция). Степень замещения образцов СХТЗ по аминогруппам 75%; степень деацетилирования исходных образцов хитозана, из которых получали СХТЗ, 82%; степень замещения КМЦ 80%.

В качестве растворителя применяли уксусную кислоту 1% в случае хитозана и дистиллированную воду в случае СХТЗ и КМЦ. Растворы поли-

меров готовили путем перемешивания на магнитной мешалке в течение суток при комнатной температуре.

Реологические измерения проводили на модульном динамическом реометре “Haake Mars III” при 20°C в двух режимах: сдвигового деформирования (в интервале скорости сдвига от 0.1 до 100 с⁻¹) и в осцилляционном режиме в области линейной вязкоупругости (при частоте осцилляции от 0.1 до 10 Гц) при использовании геометрии измерительного прибора конус–плоскость. Значение характерного времени релаксации τ изучаемых полимеров определяли как величину, обратную угловой скорости, при которой величина модуля накоплений становится равной величине модуля потерь $G' = G''$. Молекулярную массу участков цепи между зацеплениями M_e , связанную с равновесным модулем упругости G_N^0 , определяли соотношением:

$$M_e = \frac{\rho RT}{G_N^0},$$

которую рассчитывали согласно подходу, изложенному в работе [22].

Пленки получали методом полива раствора полимера определенной концентрации на поверхность стекла и сушили в два этапа: сначала на открытом воздухе до формирования пленки и далее в вакуумном шкафу при 30°C до постоянной массы. Толщину пленок поддерживали равной 0.1 мм.

Физико-механические свойства исследовали на разрывной машине “ShimadzuAGS-X” (“Shimadzu”, Япония), длина базы образца составляла 20 мм, ширина 20 мм, толщина 0.1 мм, скорость растяжения 1 мм/мин. Разрывное напряжение σ определяли, относя усилие к площади поперечного сечения исходного образца. Относительное удлинение при разрыве ϵ рассчитывали с учетом первоначальной длины пленочного образца и выражали в процентах. Обсуждаемые ниже значения относительного удлинения при разрыве и разрывного напряжения брали как среднеарифметические из трех параллельных измерений.

Кривые ДСК снимали на приборе фирмы “NETZSCH-Gerätebau” (“GmbH”, Германия) со скоростью повышения температуры 10 град/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Об изменениях степени структурированности полимера в растворе судили по характеру концен-

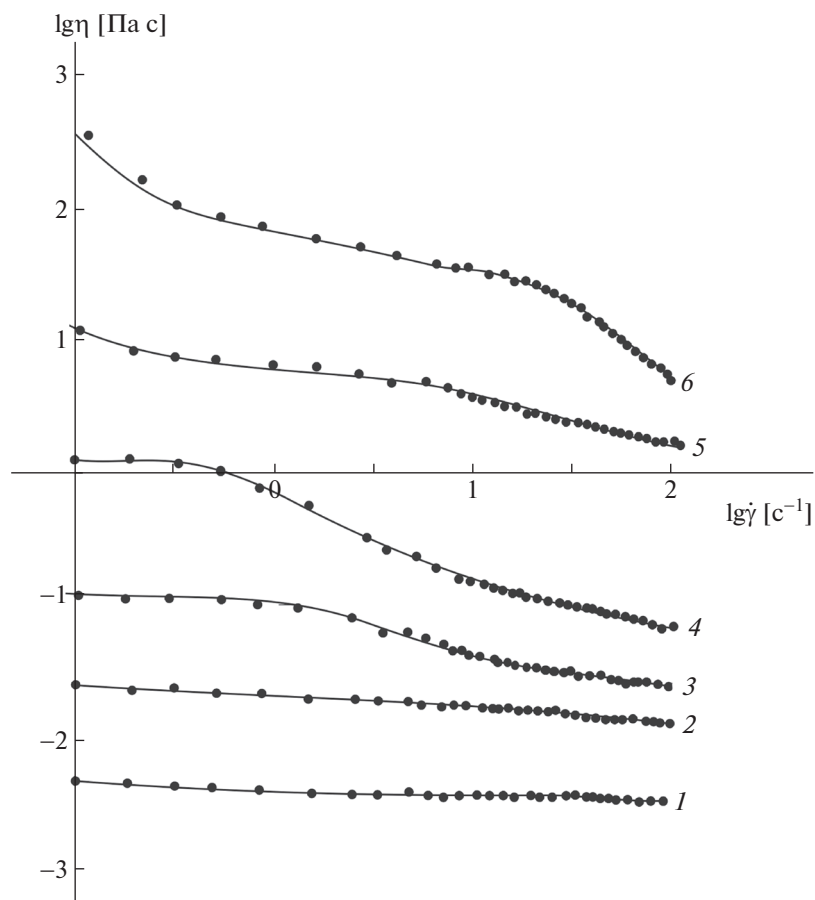


Рис. 1. Кривые течения для растворов СХТЗ-2 (1, 3, 5), хитозан-1 (2, 4) и хитозан-2 (6) с концентрацией 0.2 (1), 0.4 (2), 2.0 (3), 4.0 (4) и 5 г/дл (5, 6).

трационной зависимости вязкости. Существенными здесь являются следующие факты.

Во-первых, это изменение характера кривых течения (рис. 1). Так, экспериментальные данные, представленные графиками 1 и 2, близки к зависимостям, характерным для ньютоновской жидкости, кривые 3 и 4 — для псевдопластичной жидкости, а для кривых 5 и 6 вязкопластичных сред с пределом текучести. Наблюдаемые изменения связаны с происходящим по мере концентрирования раствора его структурированием [16–20].

Во-вторых, резкое увеличение интенсивности роста вязкости в зависимости от концентрации при некоторой концентрации C_e , которая трактуется как отвечающая формированию сетки зацеплений (рис. 2). При C_e происходит переход из разбавленной области в полуразбавленную со сменой механизма переноса с трансляционного на репационный [23, 24].

В-третьих, переход раствора полимера при текучей концентрации $C_{тек}$ в состояние, характери-

зующееся способностью полимера сохранять форму и не растекаться под действием собственного веса в течение длительного времени (рис. 3), т.е. переход к гелю [25–27]. При достижении системой полимер–растворитель этого состояния модуль накоплений (при концентрации больше, чем $C_{тек}$) становится больше модуля потерь, и система теряет текучесть во всем изучаемом диапазоне частот (соответствующая этому условию концентрация полимера в растворе на графике обозначена стрелкой).

В-четвертых, резкое увеличение времени релаксации (рис. 4).

Характеристики изучаемых полимеров, полученные из реологических данных, представлены в табл. 1.

Для оценки степени структурированности раствора и наличия в нем сетки зацеплений, образованных восстанавливающимися после разрушения флуктуационными связями, можно ис-

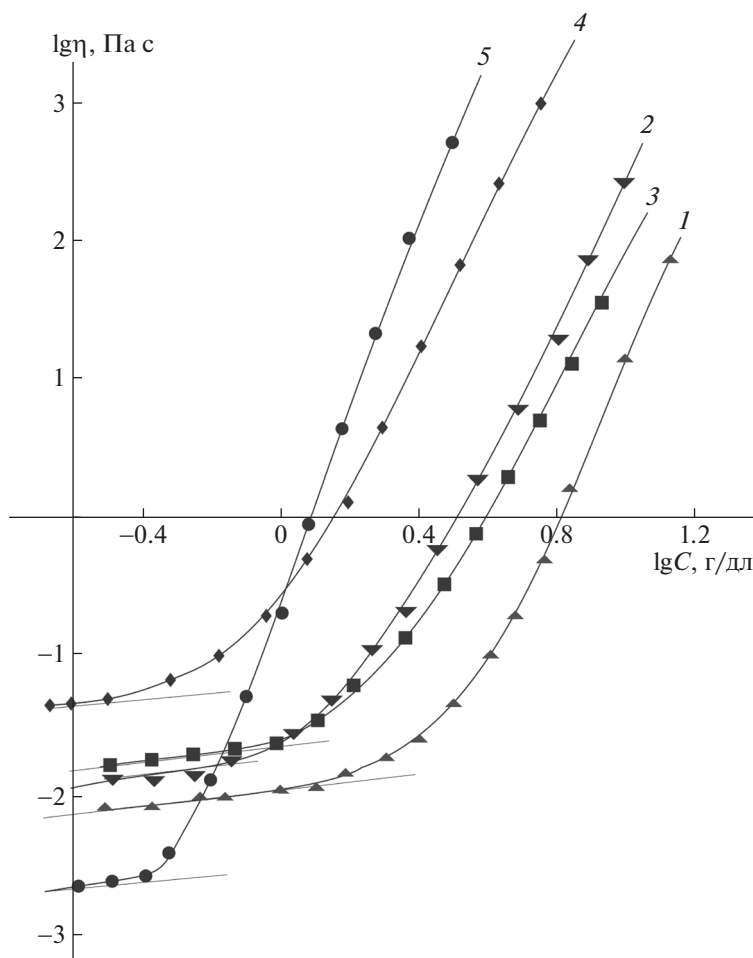


Рис. 2. Концентрационная зависимость вязкости (при скорости сдвига 0.1 c^{-1}) для растворов СХТЗ-1 (1), СХТЗ-2 (2), хитозан-1 (3), хитозан-2 (4) и КМЦ (5).

пользовать временные зависимости в виде тикостропной (гистерезисной) кривой [28, 29].

Площадь петли гистерезиса зависит от концентрации полимера в растворе и во всех случаях имеет однотипный вид: начиная с некоторой

Таблица 1. Свойства растворов полисахаридов, представленные на основе реологических данных

Система	C_e , г/дл	$C_{тек}$, г/дл
Хитозан-1	1.0	8.0
Хитозан-2	0.45	2.5
СХТЗ-1	1.10	10.0
СХТЗ-2	0.75	4.0
КМЦ	0.30	5.0

концентрации, совпадающей с C_e , происходит интенсивный рост площади петли гистерезиса, а при некотором значении концентрации, совпадающей с $C_{тек}$, площадь петли гистерезиса практически перестает изменяться (рис. 5).

Площадь петли гистерезиса является не только функцией концентрации, но также зависит от скорости возрастания/снижения скорости сдвига в процессе испытания (рис. 6).

Уровень структурообразования полимеров в растворе при повышении его содержания в растворе изменяется неравномерно. Существует область разбавленных растворов (в нашем случае до C_e). Имеется область растворов с концентрацией выше $C_{тек}$, в которой система ведет себя практически как упругое тело, не способное к течению. И только в области полуразбавленных растворов (между C_e и $C_{тек}$) происходит существенное изме-

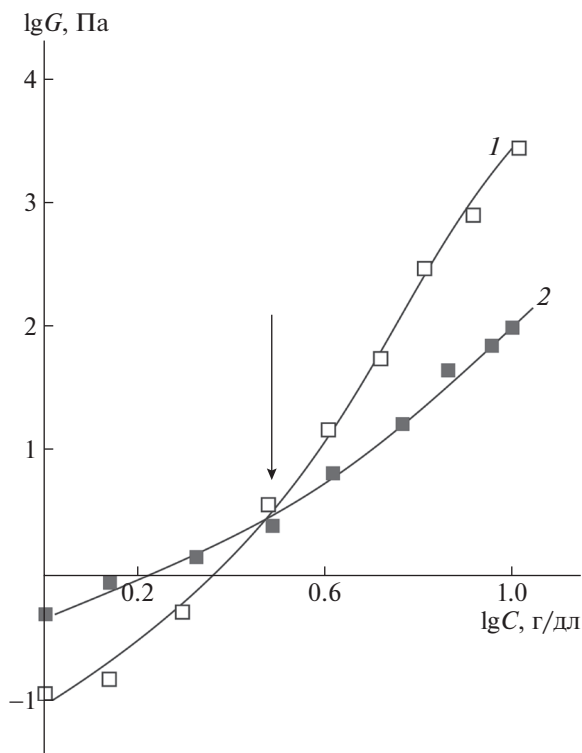


Рис. 3. Концентрационная зависимость модуля накоплений (1) и потерь (2) раствора КМЦ в воде при частоте осцилляции 1 Герц.

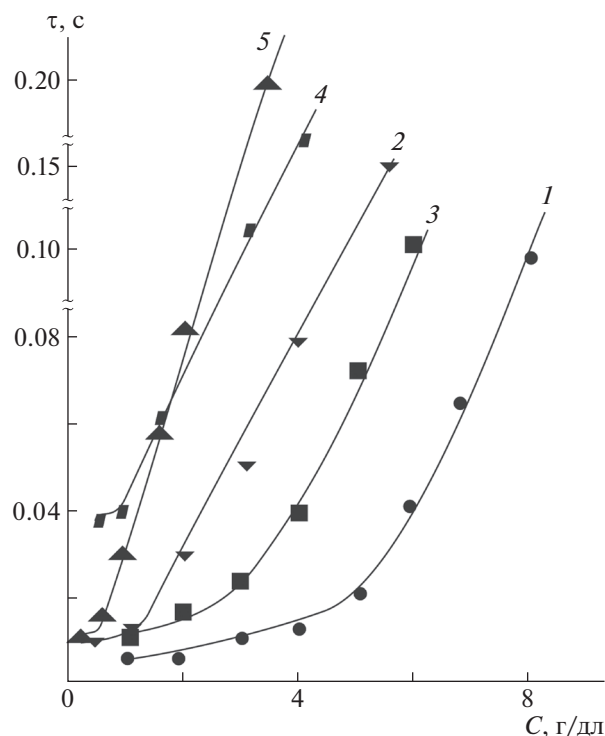


Рис. 4. Зависимость времени релаксации растворов полисахаридов СХТЗ-1 (1), СХТЗ-2 (2), хитозан-1 (3), хитозан-2 (4) и КМЦ (5) от концентрации полимеров в растворе C .

нение уровня структурообразования полимеров в растворе. Как следствие, меняется весь комплекс реологических свойств.

Таблица 2. Параметры сетки зацеплений для растворов полимеров

Полимер	Концентрация полимера, г/дл	$M_e \times 10^3$
СХТЗ-1	5	63.5
	7	26.1
	10	4.4
СХТЗ-2	5	60.1
	7	20.1
	10	3.9
Хитозан-1	1	98.4
	3	67.2
	5	35.4
Хитозан-2	1	54.3
	3	19.7
	5	6.8
КМЦ	1	32.2
	3	17.3
	5	5.7

Различный уровень структурообразования в растворах предопределяет разный уровень подвижности звеньев, и в материалах, получаемых из этих растворов. Данное обстоятельство представляется важным, поскольку широкий спектр материалов, которые в перспективе могут быть произведены из физиологически активных полисахаридов, диктует необходимость варьирования в широком диапазоне как физико-механических, так и физико-химических свойств этих полимеров.

Как следствие различной степени структурированности растворов, пленки, полученные из растворов с различной исходной концентрацией, характеризуются некоторыми различиями (только, не слишком значительными) температуры стеклования и плавления (рис. 7).

Для всех исследуемых полимеров наблюдается одинаковый характер изменения физико-механических характеристик пленочных материалов при перемене концентрации полимера в исходном растворе: повышение содержания полимера в растворе в определенном концентрационном диапазоне (между C_e и $C_{тек}$) увеличивает значения разрывного напряжения. Значения разрывного

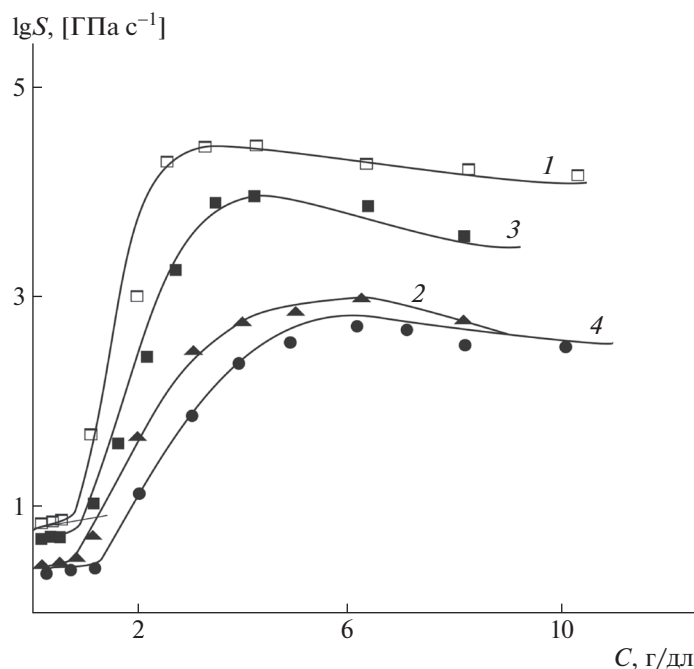


Рис. 5. Зависимость площади петли гистерезиса от концентрации КМЦ (1), хитозан-1 (2), хитозан-2 (3) и СХТЗ-1 (4) в растворе.

удлинения при этом практически не изменяются. Дальнейшее увеличение концентрации полимера приводит к существенному уменьшению значений разрывного удлинения, а также сопровождается уменьшением значений разрывного напря-

жения (рис. 8–10). Через максимум проходит и зависимость модуля упругости от концентрации полимеров в исходном растворе (рис. 11). Учитывая факт роста содержания полимера в растворе, который происходит с увеличением плотности сетки зацеплений (табл. 2), можно предположить, что наблюдаемое уменьшение разрывного напряжения определяет накопления пленкой дефектов.

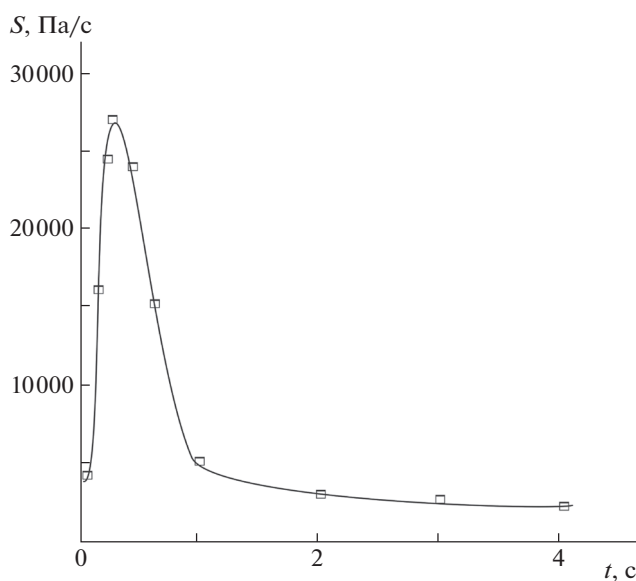


Рис. 6. Зависимость площади петли гистерезиса от времени t нахождения системы при фиксированной скорости сдвига в системе КМЦ–вода с содержанием полимера 3%.

Ранее [30] была выявлена аналогичная экстремальная зависимость коэффициентов диффузии сорбции паров воды и выхода лекарственного препарата диоксилина от концентрации изучаемых полисахаридов в исходном растворе. Как видно, пленки, сформированные из разбавленных и концентрированных растворов, характеризуются меньшей прочностью (упругостью). Очевидно, что в том случае, когда раствор представляет собой практически неструктурированную систему и подвижность составляющих ее макромолекул велика, в процессе пленкообразования реализуется плотная упаковка из индивидуальных макромолекул, предполагающая невысокую прочность. Если раствор, из которого формируется пленка, концентрированный и представляет собой фактически гель, высокая плотность существующей в растворе сетки зацеплений и малая подвижность сегментов макромолекул также приводит к формированию непрочной сетки из-за большого количества дефектов (высокая тем-

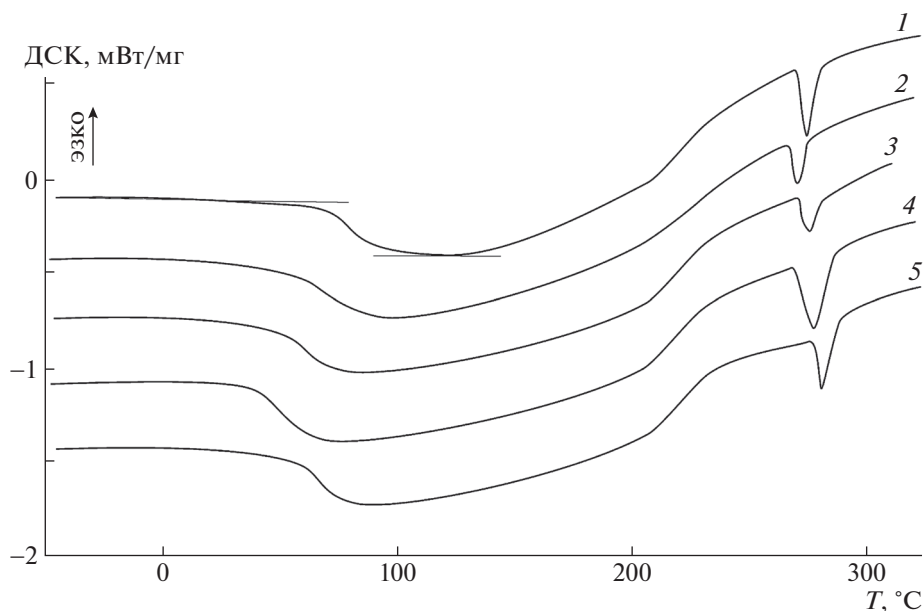


Рис. 7. ДСК-кривые пленок СХТЗ-1, полученные из растворов исходной концентрации 2 (1), 3 (2), 5 (3), 6 (4) и 7 г/дл (5).

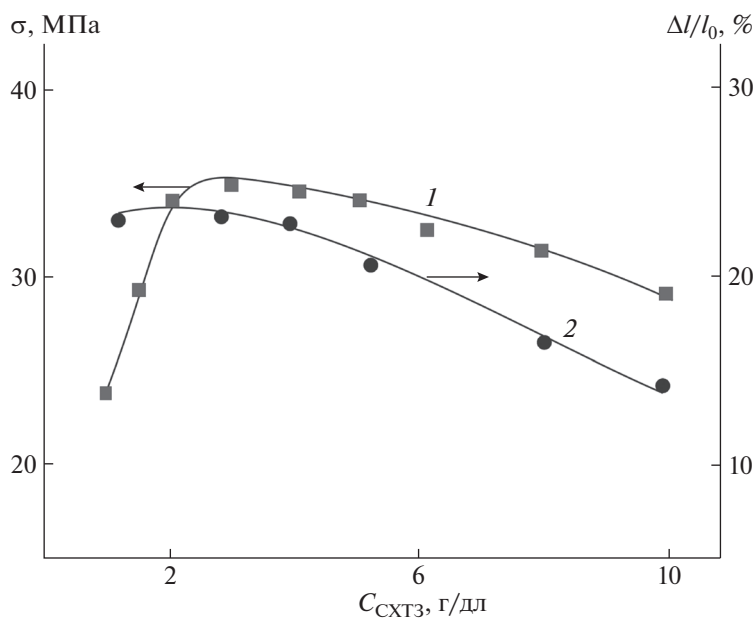


Рис. 8. Зависимость разрывного напряжения (1) и разрывного удлинения (2) для пленок СХТЗ-1, полученных из исходных растворов различной концентрации.

пература стеклования и невысокая температура плавления). Структурированный полуразбавленный раствор взаимодействующих между собой макромолекул на пороге гелеобразования, сохраняющий подвижность звеньев, позволяет формировать пленочные материалы, характеризующиеся наибольшей прочностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пленочные полимерные системы, полученные из водных растворов полисахаридов, являются системами с памятью, для которых удается получать материалы, различающиеся по своим физико-механическим свойствам. Закономерное изменение структурообразования

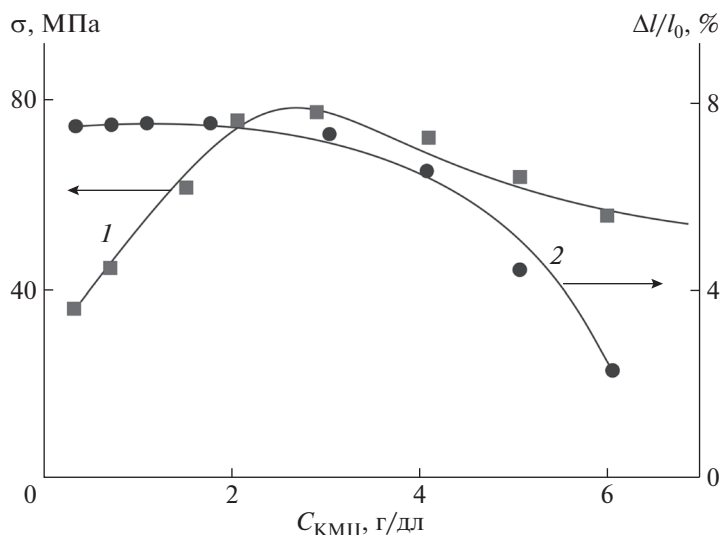


Рис. 9. Зависимость разрывного напряжения (1) и разрывного удлинения (2) для пленок КМЦ, полученных из исходных растворов различной концентрации.

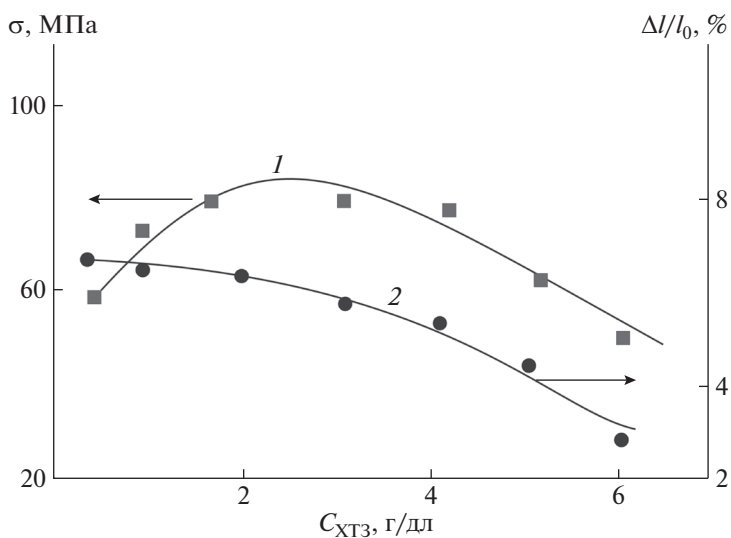


Рис. 10. Зависимость разрывного напряжения (1) и разрывного удлинения (2) для пленок ХТЗ-1, полученных из исходных растворов различной концентрации.

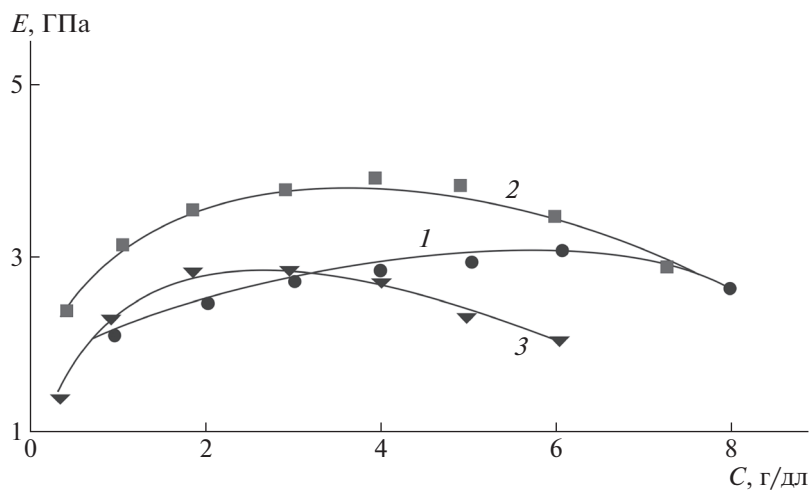


Рис. 11. Зависимость модуля упругости пленок СХТЗ-1 (1), КМЦ (2) и хитозан-1 (3) от концентрации полимера в исходном растворе.

полимеров в растворе, сопровождающееся формированием сетки зацеплений, переходом раствора полимера в гелеобразное состояние и появлением временных эффектов, позволяет регулировать ряд свойств, формируемых из растворов материалов. Разрывное напряжение и модуль упругости пленочных полимерных материалов проходят через максимум, соответствующий концентрации полимера, при которой реализуется максимальная степень структурирования при сохранении текучести.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта (код проекта 19-33-90093).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Штильман М.И. // Вестн. РГМУ. 2016. № 5. С. 4.
2. Raya-Rivera A.M., Esquiliano D., Fierro-Pastrana R., López-Bayghen E., Atala A. // Lancet. 2014. V. 384. № 9940. P. 329.
3. Nicolas J., Mura S., Brambilla D., Mackiewicz N., Couvreur P. // Chem. Soc. Rev. 2013. V. 42. № 3. P. 1147.
4. Dumitriu S. Polysaccharides. Structural Diversity and Functional Versatility. New York: Marcel Dekker, 2005.
5. Naba A., Clauser K.R. // Matrix Biology. 2016. V. 49. P. 10.
6. Russo L., Cipolla L. // Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany). 2016. V. 22. P. 13380.
7. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986.
8. Рахматуллин Р.Р. Дис. ... д-ра биол. наук. М.: Федеральный научн. центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, 2014.
9. Садовой М.А., Ларионов П.М., Самохин А.Г., Рожнова О.М. // Хирургия позвоночника. 2014. № 2. С. 79.
10. Piyin S.O., Makarova V.V., Anokhina T.S., Volkov A.V., Antonov S.V. // Polymer Science A. 2017. V. 59. № 5. P. 676.
11. Ageev E.P., Matushkina N.N., Vikhoreva G.A., Pchelko O.M., Gal'braikh L.S. // Polymer Science A. 2000. V. 42. № 2. P. 236.
12. Udra S.A., Kazarin L.A., Mashchenko V.I., Gerasimov V.I. // Polymer Science A. 2006. V. 48. № 10. P. 1105.
13. Udra S.A., Mashchenko V.I., Kazarin L.A., Gerasimov V.I. // Polymer Science A. 2008. V. 50. № 12. P. 1233.
14. Тагер А.А. Физикохимия полимеров. М.: Научный мир, 2007.
15. Панков С.П. Физико-химические основы переработки растворов полимеров. М.: Химия, 1971.
16. Панков С.П. Студнеобразное состояние полимеров. М.: Химия, 1974.
17. Виноградов Г.В., Малкин А.Я. Реология полимеров. М.: Химия, 1977.
18. Ferry J.D. Viscoelastic Properties of Polymers. New York: Wiley, 1980.
19. Малкин А.Я., Исаев А.И. Реология: концепции, методы, приложения. СПб.: Профессия, 2007.
20. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии. М.: КолосС, 2003.
21. Malkin A.Ya. // Polymer Science A. 2009. V. 51. № 1. P. 80.
22. Piyin S.O., Kulichikhin V.G., Malkin A.Ya. // Polymer Science A. 2013. V. 55. № 8. P. 503.
23. Дой М., Эдвардс С. Динамическая теория полимеров. М.: Мир, 1998.
24. Де Жен П. Идеи скейлинга в физике полимеров. М.: Мир, 1982.
25. te Nijenhuis K. // Adv. Polym. Sci. 1997. V. 130. P. 1436.
26. Rogovina L.Z., Vasil'ev V.G., Braudo E.E. // Polymer Science C. 2008. V. 50. № 7. P. 85.
27. Rogovina L.Z., Vasil'ev V.G. // Polymer Science A. 2010. V. 52. № 11. P. 1171.
28. Mewis J. // J. Non-Newton Fluid. Mech. 1979. № 1. P. 6.
29. Barnes H.A. // J. Non-Newton Fluid. Mech. 1997. № 1. P. 70.
30. Shurshina A.S., Bazunova M.V., Chernova V.V. // Polymer Science A. 2020. V. 62. № 4. P. 422.