

Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений

Chemistry and technology of medicinal compounds
and biologically active substances

УДК 544.77.051:547.917:615.45

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-2-111-126>



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Получение хитозан-сульфатных наночастиц в водной среде и их коллоидная защита полисахаридами

В.С. Ерасов✉, Ю.О. Мальцева

МИРЭА — Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: vadim.ersv@yandex.ru

Аннотация

Цели. Разработать методику получения гидрозоля сернокислой соли хитозана — сульфата хитозана (СХ), исследовать влияние различных водорастворимых полисахаридов на его устойчивость во времени и при добавлении индифферентного и неиндифферентного электролитов.

Методы. В качестве полимеров, выполняющих функцию коллоидной защиты наночастиц СХ, были использованы κ-каррагинан, альгинат натрия (АН) и ксантан. Для определения вязкости растворов полимеров, их молекулярной массы и для исследования их адсорбции на СХ использовался метод капиллярной вискозиметрии. Оценка устойчивости золей во времени и при добавлении индифферентного и неиндифферентного электролитов проводилась фотометрически. Размер частиц гидрозоля определялся методом динамического светорассеяния.

Результаты. На поверхности СХ в широком диапазоне концентраций сильнее всего адсорбируется κ-каррагинан. Графики зависимости относительного изменения мутности золей с добавками различных полисахаридов от их массовой концентрации при времени жизни золей 2 суток имеют вид кривых с максимумом. Наибольшей устойчивостью во времени обладают золи с добавками 0.0125% АН и κ-каррагинана в диапазоне 0.04%. По данным динамического светорассеяния средний размер частиц свежеприготовленных золей с добавками полимеров, обеспечивших их наибольшую устойчивость во времени, составил соответственно 10.8 нм и 14.6 нм, тогда как для свежеприготовленных золей без полисахаридов — 24.8 нм. Порог коагуляции гидрозоля индифферентным электролитом (NaCl) в 9.3 раза выше порога коагуляции гидрозоля неиндифферентным электролитом (Na₂SO₄). κ-Каррагинан и АН защищают гидрозоль от коагуляции индифферентным электролитом (NaCl) при всех их использованных количествах. В то же время, при тех же концентрациях полимера защиты от коагуляции неиндифферентным электролитом (Na₂SO₄) не наблюдалось.

Выводы. Разработана методика получения гидрозоля СХ с положительным зарядом частиц. Исследована устойчивость золей СХ во времени как без добавок, так и с добавками АН, κ-каррагинана и ксанта в во времени. Определены пороги коагуляции золей индифферентным и неиндифферентным электролитами, а также защитные числа от коагуляции гидрозоля этими электролитами для κ-каррагинана и АН. Для объяснения механизма устойчивости золей при определенных концентрациях водорастворимых полисахаридов использованы полученные данные по адсорбции этих полисахаридов на поверхности хитозана, обработанного раствором серной кислоты. По результатам работы можно сделать вывод, что АН и κ-каррагинан могут использоваться как эффективные стабилизаторы гидрозолей СХ во времени и для его коллоидной защиты от коагуляции хлоридом натрия.

Ключевые слова

коллоидная химия, наночастицы, нанотехнология, золи, дисперсные системы, полимеры, углеводы, полисахариды, хитозан, альгинат натрия, каррагинаны, ксантан, устойчивость, коагуляция

Поступила: 10.04.2023

Доработана: 19.10.2023

Принята в печать: 04.03.2024

Для цитирования

Ерасов В.С., Мальцева Ю.О. Получение хитозан-сульфатных наночастиц в водной среде и их коллоидная защита полисахаридами. *Тонкие химические технологии*. 2024;19(2):111–126. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-2-111-126>

RESEARCH ARTICLE

Obtaining chitosan sulfate nanoparticles in an aqueous medium and their colloidal protection with polysaccharides

Vadim S. Erasov✉, Yulia O. Maltseva

MIREA — Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

✉ Corresponding author; e-mail: vadim.ersv@yandex.ru

Abstract

Objectives. To develop a method to obtain a hydrosol of the salt of chitosan with sulfuric acid—chitosanium sulfate (ChS) hydrosol—and to study the effect of various water-soluble polysaccharides on its stability over time, as well as its resistance to indifferent and non-indifferent electrolytes.

Methods. κ -Carrageenan, sodium alginate (SA), and xanthan were used as polymers which perform the function of colloidal protection for ChS nanoparticles. Capillary viscometry was used to study the viscosity of polymer solutions, their molecular weight, and their adsorption on ChS. The stability of the sols over time and their resistance to indifferent and non-indifferent electrolytes were evaluated photometrically. The hydrosol particle size was determined by means of dynamic light scattering.

Results. On the surface of ChS, κ -carrageenan is adsorbed most strongly over a wide range of concentrations. The graphs of the dependencies of the relative change in the turbidity of sols with the addition of various polysaccharides on their weight concentration at a sol lifetime of 2 days have the shape of curves with a maximum. Sols with the addition of 0.0125% SA and κ -carrageenan in the range of 0.04% have the greatest stability over time. According to dynamic light scattering data, the average particle size of freshly prepared sols with the addition of the polymers to ensure their greatest stability over time are 10.8 nm and 14.6 nm, respectively. For freshly prepared sols without polysaccharides, this size is 24.8 nm. The hydrosol coagulation threshold with an indifferent electrolyte (NaCl) is 9.3 times higher than that with a non-indifferent electrolyte (Na_2SO_4). κ -Carrageenan and SA protect the hydrosol from coagulation with an indifferent electrolyte (NaCl) at all their used amounts. At the same polymer concentrations, no protection from coagulation with a non-indifferent electrolyte (Na_2SO_4) was observed.

Conclusions. A method was developed to obtain ChS hydrosol with a positive particle charge. The stability of ChS sols over time was studied both without and with the addition of SA, κ -carrageenan, and xanthan. Sol coagulation thresholds with indifferent and non-indifferent electrolytes, as well as the protective numbers for κ -carrageenan and SA against the coagulation of hydrosols with these electrolytes, were established. The mechanism of stability of sols at certain concentrations of water-soluble polysaccharides was explained using data on the adsorption of these polysaccharides on the surface of chitosan treated with a solution of sulfuric acid. Based on the results of the work, it can be concluded that SA and κ -carrageenan can be used for the efficient stabilization of ChS hydrosols over time and for the colloidal protection of ChS from coagulation with sodium chloride.

Keywords

colloid chemistry, nanoparticles, nanotechnology, sols, dispersed systems, polymers, carbohydrates, polysaccharides, chitosan, sodium alginate, carrageenans, xanthan, stability, coagulation

Submitted: 10.04.2023

Revised: 19.10.2023

Accepted: 04.03.2024

For citation

Erasov V.S., Maltseva Yu.O. Obtaining chitosan sulfate nanoparticles in an aqueous medium and their colloidal protection with polysaccharides. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2024;19(2):111–126. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-2-111-126>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицинской и фармацевтической нанотехнологии наблюдается большой интерес к полиаминосахариду хитозану и его различным производным. Хитозан и его производные являются перспективными полимерами для применения в различных областях современной медицины: для разработки новых лекарственных препаратов и средств

доставки, раневых покрытий, шовных материалов, костных и зубных имплантов, эмболизации [1–20].

Хитозан получают путем щелочного деацетилирования хитина, являющегося вторым по распространенности в природе полисахаридом после целлюлозы. Основным природным источником для хитина и, соответственно, получаемого из него хитозана, являются наружные покровы членистоногих, прежде всего ракообразных, а также клеточные

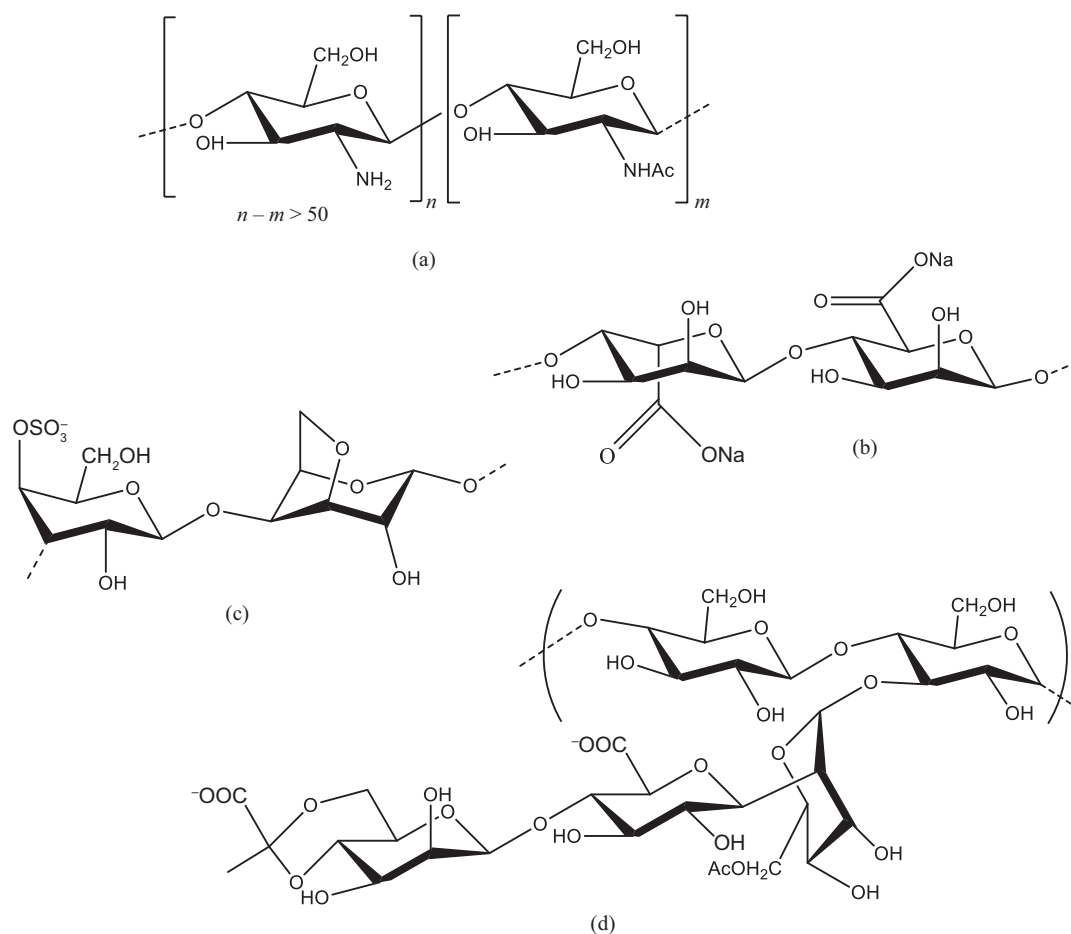


Рис. 1. Формулы используемых полисахаридов: (а) хитозан; (б) альгинат натрия; (с) κ -каррагинан; (д) ксантан (ксантановая камедь)

Fig. 1. Formulas of the polysaccharides used: (a) chitosan, (b) sodium alginate (SA), (c) κ -carrageenan, and (d) xanthan (xanthan gum)

стенки грибов. Из-за особенностей метода получения хитозана в нем всегда остаются непрореагировавшие хитиновые звенья (рис. 1а), поэтому хитозан характеризуется степенью долей звеньев с наличием аминогрупп — степенью деацетилирования (СД).

Важным преимуществом микро- и наночастиц хитозана и его производных является то, что для их получения и загрузки можно избежать органических растворителей, проводя эти процессы в водной среде. Хитозан не растворим в воде и органических растворителях. Поскольку хитозан является слабым основанием, в кислой среде происходит протонирование его групп, а при СД > 70% он растворим в водной среде с рН < 6.5.

Соли хитозана с различными кислотами, например, его сернокислая соль — сульфат хитозана (СХ), представляют интерес для фармакологии и медицины. СХ не растворим в воде вследствие сшивки сульфат-анионами макромолекул хитозана путем взаимодействия с их протонированными

аминогруппами (рис. 2). Это позволяет использовать СХ как основу для нано- и микрочастиц, которые, обладая сами биологической активностью, могут также служить средствами доставки других лекарственных средств [4, 21–25]. Возможно, наночастицы СХ также могут найти применение в качестве наполнителей в полимерных композиционных материалах для костных и зубных имплантатов, как это имеет место в случае использования хитозана [18].

Для исследования биологической активности наночастиц и возможностей фармацевтического применения хитозана и его производных необходима разработка методов их получения и стабилизации, а также исследование их устойчивости в физиологических условиях и при хранении препаратов. Преимущество использования биополимеров, в том числе полисахаридов, для стабилизации дисперсных систем состоит в их биоразлагаемости, экологической безопасности, доступности и, во многих случаях, биосовместимости [4].

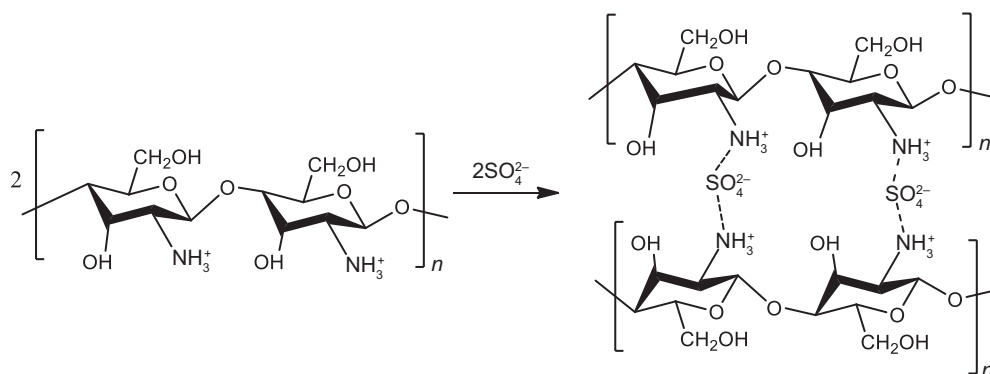


Рис. 2. Сшивка протонированного хитозана (поликатионов хитозания) сульфат-анионами

Fig. 2. Cross-linking of protonated chitosan (chitosanium polycations) with sulfate anions

Использование полисахаридов для получения и стабилизации различных наночастиц рассматривалось, например, в работах [26–29]. Золи СХ изучались в работах [21–23], но без стабилизации их полимерами.

В нашем исследовании для стабилизации зольей СХ использовались следующие анионные полисахариды: альгинат натрия (АН), κ-каррагинан и ксантан (ксантановая камедь). Их структурные формулы представлены на рис. 1b–1d.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для работы использовали хитозан (Славянский пищекомбинат, Россия); АН (Реактивторг, Россия); κ-каррагинан «BLK-1120» (Shanghai Brilliant Gum, Китай); ксантан (ксантановая камедь) Kelzan (CP Kelco, Дания); сульфат натрия (х.ч., Реактивторг, Россия); хлорид натрия (х.ч., Реактивторг, Россия); соляную кислоту (х.ч., Реактивторг, Россия); серную кислоту (х.ч., Реактивторг, Россия); гидроксид натрия (х.ч., Реактивторг, Россия); уксусную кислоту (х.ч., Реактивторг, Россия) и ацетат натрия (х.ч., Реактивторг, Россия).

СД хитозана рассчитывали по полученным экспериментальным данным его титрования щелочью согласно методике, указанной в работе [30]. Для определения молекулярной массы хитозана, АН, κ-каррагинана и ксантана использовался метод капиллярной вискозиметрии с помощью вискозиметра ВПЖ-2 (Экрос, Россия) с диаметром капилляра 0.73 мм, (температура 25°C) и уравнение Марка–Куна–Хаувинка.

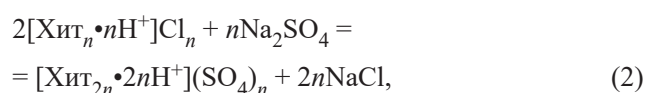
Для исследования адсорбции АН, κ-каррагинана и ксантана из их водных растворов на поверхности СХ сначала образец хитозана обрабатывался 2% раствором серной кислоты, отфильтровывался и высушивался при температуре около 70°C. Навески полученных образцов использовались для измерения вязкости растворов полисахаридов разной

концентрации после достижения адсорбционного равновесия. Для построения градуировочных графиков растворы полисахаридов предварительно смешивались с подкисленной водой, полученной после выдерживания таких же навесок образца хитозана, обработанного раствором серной кислоты, в дистиллированной воде. Таким образом, было учтено влияние на вязкость полисахарида pH среды (pH составил 2.5–2.7) и ионной силы, которые задаются наличием ионов H⁺ вследствие диссоциации поверхности хитозана, обработанного раствором серной кислоты. Адсорбция водорастворимого полисахарида на хитозане, обработанном раствором серной кислоты (г адсорбата/г адсорбента) определялась по формуле (1):

$$A_{г/г} = \frac{(C_{исх} - C_{рав})V}{m}, \quad (1)$$

где $C_{исх}$ и $C_{рав}$ — соответственно массовая концентрация водорастворимых полисахаридов в исходном растворе и по достижении адсорбционного равновесия, определенная вискозиметрически, V — объем системы, m — масса навески хитозана, обработанной раствором серной кислоты.

Для получения зольей СХ хитозан предварительно переводили в растворимую солевую форму путем его взаимодействия с соляной кислотой. По обменной реакции между полученным хлоридом хитозана с сульфатом натрия получали золь СХ (2):



где Хит — деацетилированное звено хитозана.

Для получения зольей реагенты были взяты в стехиометрических количествах ($\text{CX}/\text{Na}_2\text{SO}_4 = 2 : 1$).

Для растворения хитозана в растворе соляной кислоты на 50 мл воды брали 0.41 г хитозана и 0.093 г соляной кислоты. Данной массе хитозана, с учетом СД, соответствует количество 2 ммоль (0.32 г)

деацетилированных мономерных звеньев, вступающих в реакцию. Соответственно, концентрация этих звеньев составила 40 мМ. Реакционную смесь нагревали на водяной бане до полного растворения хитозана. Для получения золя в охлажденный полученный раствор солянокислой соли хитозана при постоянном перемешивании погружным миксером добавляли по каплям 50 мл 20 мМ раствора Na_2SO_4 (0.142 г Na_2SO_4). Указанная последовательность смешения растворов реагентов необходима, чтобы обеспечить положительный заряд частиц золя. Массовая концентрация полученного золя теоретически составляет 4.2 г/л.

В каждую полученную порцию исходного золя объемом 100 мл добавляли по 25 мл растворов различных полисахаридов так, что диапазон полученных концентраций полисахаридов в золе составил 0.0125–0.06% по массе. В одну из порций золя, чтобы сохранить его концентрацию, вместо раствора полисахарида добавляли 25 мл дистиллированной воды. После этого все золи в течение 3 мин обрабатывались ультразвуком. Значения pH золей составило около 2.5–2.7. Получение золей осуществлялось при температуре 25°C.

Исследуемые золи СХ бесцветны, следовательно, для них наблюдается только рассеяние света, а поглощение практически отсутствует. При помощи однолучевого спектрофотометра КФК-3КМ (Юнико-Сис, Россия) со спектральным диапазоном длин волн 325–1000 нм определялась оптическая плотность D всех исследуемых золей (длина волны 430 нм, толщина кюветы 1 см). Мутность для свежеприготовленных золей и золей через определенные интервалы времени рассчитывалась по оптической плотности как $2.3D$ в см^{-1} . Погрешность измерения оптической плотности (мутности) золей составляла 4.4%.

В качестве меры устойчивости золей для определенного времени было взято относительное изменение мутности ($\tau_{\text{отн}}$) в процентах от исходной мутности (τ_0) (3):

$$\tau_{\text{отн}} = \frac{100|\tau - \tau_0|}{\tau_0}. \quad (3)$$

Золь можно считать тем устойчивее, чем меньше изменилась (в процентах) его мутность в течение указанного времени по сравнению с мутностью золя сразу после получения.

Для определения порога коагуляции электролитами и исследования коллоидной защиты золей полимерами в качестве индифферентного электролита использовался NaCl (3 М), а в качестве неиндифферентного — Na_2SO_4 (50 мМ). Порог коагуляции определялся по мутности свежеприготовленных золей с добавками постепенно возрастающих объемов растворов полисахаридов. Объем порции золя и шаг возрастания объема составили соответственно для NaCl 10 мл и 0.05 мл, а для Na_2SO_4 5 мл и 0.1 мл.

Порог коагуляции золей электролитами (моль/л) рассчитывался по формуле (4):

$$C_{\text{коаг}} = \frac{c_{\text{э0}} V_{\text{э}}}{V_{\text{золя}}}, \quad (4)$$

где $c_{\text{э0}}$ — концентрация электролита в порции его раствора до добавления к золю, $V_{\text{э}}$ — объем раствора электролита, при котором происходит коагуляция, $V_{\text{золя}}$ — объем золя в пробирке.

Коллоидная защита водорастворимыми полисахаридами от каждого электролита исследовалась по мутности порций золей с добавками постепенно возрастающих объемов растворов полисахаридов (с шагом 0.05 мл для защиты золя от NaCl и 0.1 мл для его защиты от Na_2SO_4) и последующим добавлением порции электролита, объем которой соответствует определенному порогу коагуляции.

Для расчета защитного числа (в процентах по массе) для водорастворимых полисахаридов использовалась следующая формула (5):

$$C_{\text{заш}} = \frac{c_{\text{п0}} V_{\text{п}}}{V_{\text{золя}}}, \quad (5)$$

где $c_{\text{п0}}$ — концентрация полисахарида в добавляемой порции в процентах по массе, $V_{\text{п}}$ — объем раствора полисахарида, при котором происходит коагуляция, $V_{\text{золя}}$ — объем золя в пробирке.

Определение распределения частиц золей по размерам производилось методом динамического светорассеяния на автоматическом анализаторе частиц Delsanano CA53878 (Beckman Coulter, США), диапазон измерений от 0.6 нм до 30 мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

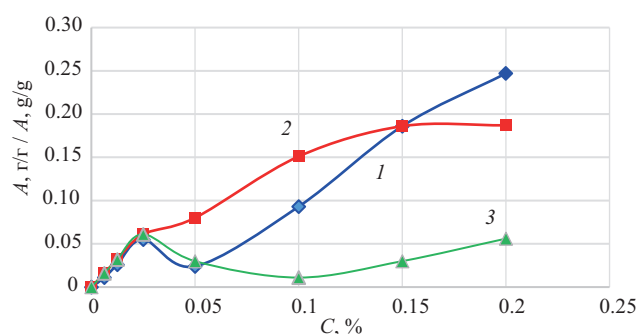
Путем потенциметрического титрования хитозана, переведенного в растворимую протонированную форму соляной кислотой, по методике [30] определили, что СД хитозана составила 77.28%. В работе [31] было показано, что параметры уравнения Марка–Куна–Хаувинка для хитозана зависят от его СД, и приведены графики зависимости констант k и α от СД. По данным работы [31] были найдены значения указанных констант для СД 77.28%, которые использованы для расчета молекулярной массы хитозана по уравнению Марка–Куна–Хаувинка с применением данных капиллярной вискозиметрии.

Результаты определения молекулярных масс хитозана и водорастворимых полисахаридов, условия для их вискозиметрического определения, соответствующие значения констант уравнения Марка–Куна–Хаувинка, а также определенные значения характеристической вязкости их растворов представлены в табл. 1. С учетом СД макромолекула используемого хитозана содержит 4968 деацетилированных мономерных звеньев.

Таблица 1. Значения молекулярных масс, характеристической вязкости, параметров уравнения Марка–Куна–Хаувинка, а также условия определения и ссылки на соответствующие источники для хитозана и водорастворимых полисахаридов**Table 1.** Values of molecular weights, intrinsic viscosity, parameters of the Mark–Houwink equation, determination conditions, and references to relevant sources for chitosan and water-soluble polysaccharides

Полисахарид Polysaccharide	$k \cdot 10^5$, мл/г $k \cdot 10^5$, mL/g	α	Условия Conditions	Источник Reference	Характеристическая вязкость $[\mu]$, мл/г Intrinsic viscosity $[\mu]$, mL/g	Молекулярная масса M , кДа Molecular weight M , kDa
Хитозан Chitosan	50	1.02	0.2 M CH_3COOH /0.1 M CH_3COONa , $T = 30^\circ\text{C}$	[31]	660	1001.3
АН Sodium alginate (SA)	73	0.92	0.1 M NaCl, $T = 25^\circ\text{C}$	[32]	300	103.5
κ-Каррагинан κ-Carrageenan	10	0.9	Дистиллированная вода, $T = 25^\circ\text{C}$ Distilled water, $T = 25^\circ\text{C}$	[33]	32	1308.7
Ксантан Xanthan	2.49	1.2454	0.01 M NaCl $T = 25^\circ\text{C}$	[34]	785	771.4

Изотермы адсорбции (г/г) водорастворимых полисахаридов из их водных растворов на поверхности хитозана, обработанного раствором серной кислоты, полученные на основе обработки данных по капиллярной вискозиметрии приведены на рис. 3. При массовых концентрациях менее 0.05% относительная вязкость растворов исследуемых полисахаридов до адсорбции близка к единице, а после достижения адсорбционного равновесия достигает ее. Следовательно, при таких низких массовых концентрациях количество полисахаридов в растворе после достижения адсорбционного равновесия для всех трех полисахаридов остается незначительной для того, чтобы использовать данные вискозиметрии. При этом также можно допустить, что адсорбируется практически все их количество. При концентрации от 0.05% и выше по данным капиллярной вискозиметрии уже хорошо видны различия в адсорбции для разных водорастворимых полисахаридов. Как видно, во всем исследованном диапазоне концентраций на поверхности обработанного раствором серной кислоты хитозана хуже адсорбируется ксантан (рис. 3, кривая 3). До концентрации около 0.15% наиболее хорошо адсорбируется κ-каррагинан, причем изотерму адсорбции для него можно отнести Ленгмюровскому типу (рис. 3, кривая 2). АН в основном адсорбируется хуже, чем κ-каррагинан, но при концентрации выше 0.15% его адсорбция уже начинает превышать адсорбцию для κ-каррагинана. Очевидно, что адсорбции κ-каррагинана способствует не только электростатическое притяжение его полианионов к положительно заряженной поверхности, но и специфичное связывание сульфатных групп κ-каррагинана

**Рис. 3.** Адсорбция полисахаридов на поверхности хитозана, обработанного разбавленным раствором серной кислоты (содержащего на поверхности CX): (1) АН; (2) κ-каррагинан; (3) ксантан**Fig. 3.** Adsorption of polysaccharides on the surface of chitosan treated with a solution of sulfuric acid (containing ChS on the surface): (1) SA, (2) κ-carrageenan, and (3) xanthan

на протонированных аминогруппах хитозана, как это происходит в случае анионов SO_4^{2-} (рис. 2).

В результате реакции между хлоридом хитозана и сульфатом натрия (формула 2) образуется нерастворимый CX. В [22] было показано, что фактором, в наибольшей степени влияющим на скорость образования и характеристики CX, является мольное соотношение компонентов смеси SO_4^{2-} и NH_3^+ . С уменьшением доли сульфат-ионов в исходном растворе снижается размер образующихся частиц и увеличивается их ξ -потенциал, что способствует повышению их устойчивости.

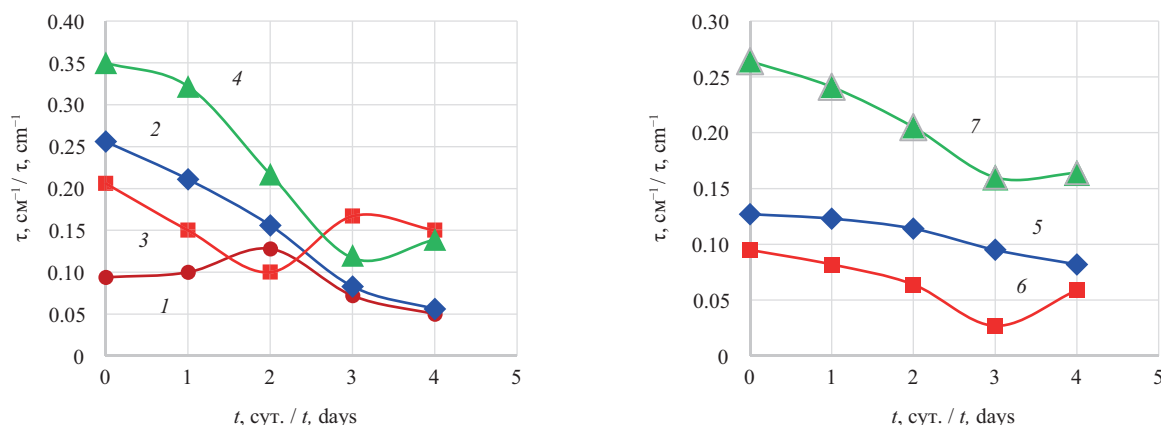
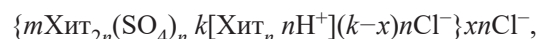


Рис. 4. Зависимость мутности золей CX от времени: (1) без добавки полисахаридов; (2) 0.025% АН; (3) 0.025% κ-каррагинана; (4) 0.025% ксантана; (5) 0.0125% АН; (6) 0.0125% κ-каррагинана; (7) 0.0125% ксантана

Fig. 4. Time dependencies of the turbidity of ChS sols (1) without the addition of polysaccharides and with the addition of (2) 0.025% SA; (3) 0.025% κ-carrageenan; (4) 0.025% xanthan; (5) 0.0125% SA; (6) 0.0125% κ-carrageenan; and (7) 0.0125% xanthan

Мицеллу гидрозоля CX, стабилизированного солянокислой солью хитозана, с положительно заряженной поверхностью можно представить в виде схематической общей формулы:



где Хит — деацетилированное звено хитозана (недеацетилированные фрагменты хитозана не учитываются), x — количество противоионов в диффузном слое.

Потенциалоопределяющими являются протонированные группы хитозана (поликатионы хитозания), а в качестве противоионов выступают хлорид-анионы.

Для каждого водорастворимого полисахарида были построены графики зависимости мутности золей от времени, содержащих различные массовые концентрации полисахаридов. Примеры таких графиков для золя без добавления полисахарида и для золей с полисахаридами, имеющими массовые концентрации 0.125% и 0.25%, приведены на рис. 4.

Видно, что с течением времени в некоторых случаях мог происходить не только рост мутности, но и ее падение. Согласно уравнению Рэлея, $\tau \sim \nu V_{\text{ч}}^2$, где ν — численная концентрация частиц золя, $V_{\text{ч}}$ — средний объем частицы. Это можно связать с тем, что в результате происходящей со временем коагуляции повышение мутности золя с ростом объема (размера) частиц и ее снижение при уменьшении численной концентрации золя проявляются совместно. С одной стороны, коагуляция способствует снижению численной концентрации частиц, что понижает оптическую плотность (мутность). Но, с другой стороны, чем крупнее агрегаты частиц, тем они сильнее рассеивают свет, что способствует повышению оптической плотности (мутности). Таким образом, в зависимости от преобладания первой или второй тенденции, мутность будет либо расти, либо падать.

Так, наиболее крупные агрегаты частиц хоть и рассеивают свет сильнее, но при этом они осаждаются на дно сосуда, тем самым выбывая из объема золя. Следовательно, в золе, помещаемом в кювету для измерения оптической плотности, они будут отсутствовать. Таким образом, в связи с неоднозначностью оценки устойчивости золей по абсолютным значениям оптической плотности (мутности), для характеристики устойчивости золей во времени использовались не абсолютные значения мутности, а ее относительные изменения в процентах по формуле (2). Чем сильнее изменяется мутность золя, тем его можно считать менее устойчивым. Относительное изменение мутности золей через 2 суток показано на рис. 5. Относительное изменение мутности золя без добавок полимеров для этого времени составляет 33%. Из рис. 5 видно, что при очень низких массовых концентрациях полимеров (менее 0.02%) происходит повышение устойчивости золей по сравнению с исходным золем. Снижение относительного изменения мутности при концентрации 0.0125% наблюдалось в случае добавок всех трех полисахаридов. Эти точки понижения относительного изменения мутности при концентрациях полисахаридов 0.0125% условно можно считать минимумом, но для более точного установления наличия минимума и его значения надо исследовать еще несколько точек в диапазоне концентраций менее 0.0125%. После концентрации 0.0125% относительное изменение мутности для ксантана и АН возрастает и, проходя через максимум, падает. При этом наибольшее снижение наблюдается для κ-каррагинана при его концентрации 0.04%. В этом случае мутность изменяется только на 4.9%, что близко к погрешности измерения оптической плотности (мутности) золя.

Таким образом, полимеры в некоторых диапазонах массовых концентраций способствуют меньшему

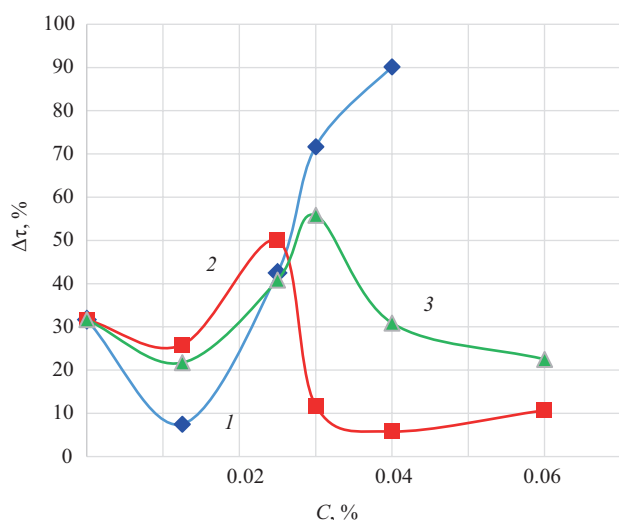


Рис. 5. Относительное изменение мутности золь через двое суток в присутствии разных массовых концентраций стабилизирующих полимеров: (1) АН; (2) κ-каррагинан; (3) ксантан

Fig. 5. Relative change in the turbidity of sols after two days in the presence of various weight concentrations of stabilizing polymers: (1) SA; (2) κ-carrageenan; and (3) xanthan

изменению мутности золя, и, соответственно, способствуют увеличению его агрегативной устойчивости. При этом кривые зависимости относительного изменения мутности во времени для золь с добавками разных полимеров имеют сходную форму кривых с областями понижения относительного изменения мутности и его максимумами. При очень малых концентрациях добавка полимера способствует устойчивости золя. С повышением концентрации устойчивость золь падает, проходя через минимум (который одновременно является максимумом относительного изменения мутности во времени), а затем снова растет. Вид зависимостей относительного изменения мутности от концентрации полисахаридов, показанных на рис. 5, можно объяснить взаимосвязью между количеством адсорбированного полисахарида и его способностью вызывать флокуляцию частиц. Все исследуемые полисахариды являются полиэлектролитами, несущими заряд, противоположный заряду поверхности частицы, следовательно, способствуют снижению толщины двойного электрического слоя мицелл и, соответственно, снижению устойчивости золя. При очень малых концентрациях водорастворимого полисахарида наблюдается понижение относительного изменения мутности, что свидетельствует о стабилизации частиц полисахаридами при их данных концентрациях. В данном случае вклад от стабилизации полисахаридами золь превышает их вклад в дестабилизацию за счет снижения толщины двойного электрического слоя мицелл. Наличие понижения с последующим возрастанием относительного

изменения мутности может быть объяснено тем, что вследствие малой степени заполнения поверхности частиц полисахаридами адсорбированные на одной частице макромолекулы могут адсорбироваться другими концами на поверхности другой частицы, связывая их по мостиковому механизму. Благодаря этому тенденция полисахаридов вызывать флокуляцию частиц начинает возрастать, компенсируя их стабилизирующую способность, а затем и преобладать над ней. Таким образом, после некоторого понижения рост концентрации полисахарида усиливает флокуляцию, и относительное изменение мутности растет, начиная превышать соответствующее значение для золя без добавки полисахаридов, и так достигается первый максимум. Затем наблюдается снижение относительного изменения мутности. Это можно связать с высокой степенью заполнения поверхности частиц адсорбированными макромолекулами. Поверхность частицы насыщается макромолекулами полимера, которые начинают противодействовать коагуляции частиц, вследствие чего постепенно начинает проявляться стабилизирующий эффект, что снижает флокуляцию. Далее, с повышением концентрации полисахаридов снова наблюдается постепенное повышение относительного изменения мутности. Это может быть объяснено тем, что, когда адсорбция полисахаридов на поверхности достаточно высока, их дестабилизирующее влияние на золь вследствие снижения толщины двойного электрического слоя мицелл начинает возрастать.

Вначале АН менее, чем два других полисахарида, способствует флокуляции. Это можно связать с тем, что он обладает значительно меньшей молекулярной массой (табл. 1), и, следовательно, размером макромолекул. Вследствие этого его способность связывать между собой частицы золя по мостиковому механизму меньше. Этим можно объяснить более глубокое понижение стабильности при концентрации 0.0125% в случае добавки АН.

Максимумы на кривых на рис. 5 для κ-каррагинана и ксанта наблюдаются соответственно при их концентрациях 0.025% и 0.03%, что может быть объяснено преобладанием при этих концентрациях флокуляции над стабилизирующим действием полимеров. При этом для κ-каррагинана, имеющего большую молекулярную массу, чем ксантан (табл. 1), этот максимум наступает при более низкой концентрации. В наибольшей степени стабилизация золя наблюдается при использовании добавки κ-каррагинана, который, как видно из рис. 3, в данном диапазоне концентраций адсорбируется на поверхности СХ сильнее двух других полимеров, а кроме того, имеет наибольшую молекулярную массу (табл. 1). Следовательно, на участке концентраций, когда стабилизация начинает преобладать над флокуляцией, κ-каррагинан оказывается наиболее эффективным стабилизатором вследствие его

более сильной адсорбции за счет наличия специфичных взаимодействий его сульфатных групп с протонированными аминогруппами хитозана. Благодаря этому, при адсорбции к-каррагинана на поверхности частиц золя создается более объемный и прочный структурно-механический барьер, и, следовательно, на данном участке ксантан заметно хуже стабилизирует золи во времени, чем к-каррагинан. Еще более низкую стабилизирующую способность при этом проявляет АН, который адсорбируется на СХ лучше, чем ксантан. Это можно объяснить более низкой молекулярной массой АН, а следовательно, меньшим проявлением для него структурно-механического фактора устойчивости. Как видно из рис. 5, кривая для АН очевидно приближается к максимуму только при концентрации выше 0.04%. Однако при более высокой концентрации в случае добавок АН (рис. 5, кривая 1) происходит осаждение. Как видно из рис. 3 адсорбция АН при этой концентрации близка к адсорбции ксантана, но значительно ниже, чем в случае к-каррагинана. Это можно объяснить тем, что структурно-механический барьер для АН, очевидно, выражен слабее вследствие его более низкой молекулярной массы.

При более высоких концентрациях стабилизирующая способность водорастворимых полисахаридов снова снижается за счет возрастания вклада нейтрализации положительного заряда поверхности частиц полисахаридными полиионами. При достаточно высоких концентрациях полисахаридные анионы вызывают быструю коагуляцию положительно заряженных частиц СХ, что в настоящей работе не рассматривается. Таким образом, несмотря на то, что использованные водорастворимые полисахариды могут вызывать коагуляцию частиц золя, существуют определенные области концентраций, в которых они проявляют стабилизирующую способность за счет структурно-механического фактора устойчивости. За счет адсорбции макромолекул полисахаридов вокруг частицы СХ создается защитная оболочка,

обладающая механической прочностью. Кроме того, эта защитная оболочка несет отрицательные заряды, что способствует отталкиванию между адсорбированными полианионами на разных частицах при столкновении последних. Таким образом, несмотря на понижение электростатического фактора устойчивости при добавлении в золь полисахаридов, при столкновении двух частиц СХ с адсорбированными на них полиионами, последние могут препятствовать коагуляции в силу указанных причин.

Методом динамического светорассеяния с помощью анализатора размера частиц DelsaNano C (Beckman Coulter, США) были измерены размеры частиц в золях, которые продемонстрировали наибольшую устойчивость во времени и золя без добавления полимера. Результаты для свежеприготовленных золей (время с момента приготовления около 1 ч) приведены в табл. 2. На гистограммах численного распределения частиц по размерам для всех золей наблюдается один пик с долей 65–75%, остальные пики, лежащие в субмикронной и микронной областях по численному распределению пренебрежимо малы (рис. 6). Как видно, средний размер частиц при добавлении в золи растворов с указанными концентрациями АН и к-каррагинана понижается, а при добавлении раствора ксантана повышается. Повышение дисперсности золя можно связать со стабилизирующим эффектом добавленных полисахаридов при данных концентрациях. При этом наблюдаемое некоторое повышение мутностей свежеприготовленных золей при добавлении к ним полимеров в случае к-каррагинана и АН (в соответствии с рис. 4) может быть объяснено увеличением численной концентрации частиц, более защищенных от коагуляции при добавлении полисахаридов.

При концентрации 0.0125% наименьший средний размер частиц (меньше размера частиц без добавки полисахаридов) наблюдается для АН, тогда как для ксантана он заметно больше. Это согласуется с приведенными выше соображениями, что при данной

Таблица 2. Значения средних размеров частиц золя с добавками различных полисахаридов

Table 2. Average particle sizes of sols with the addition of various polysaccharides

Состав золя Sol composition	Средний размер частиц, нм Average particle size, nm	Коэффициент вариации, % Coefficient of variation, %
Без добавок водорастворимых полимеров Without additives of water-soluble polymers	25	17
С добавкой 0.0125% АН With the addition of 0.0125% SA	11	23
С добавкой 0.04% к-каррагинан With the addition of 0.04% κ-carrageenan	15	30
С добавкой 0.0125% ксантана With the addition of 0.0125% xanthan	55	8

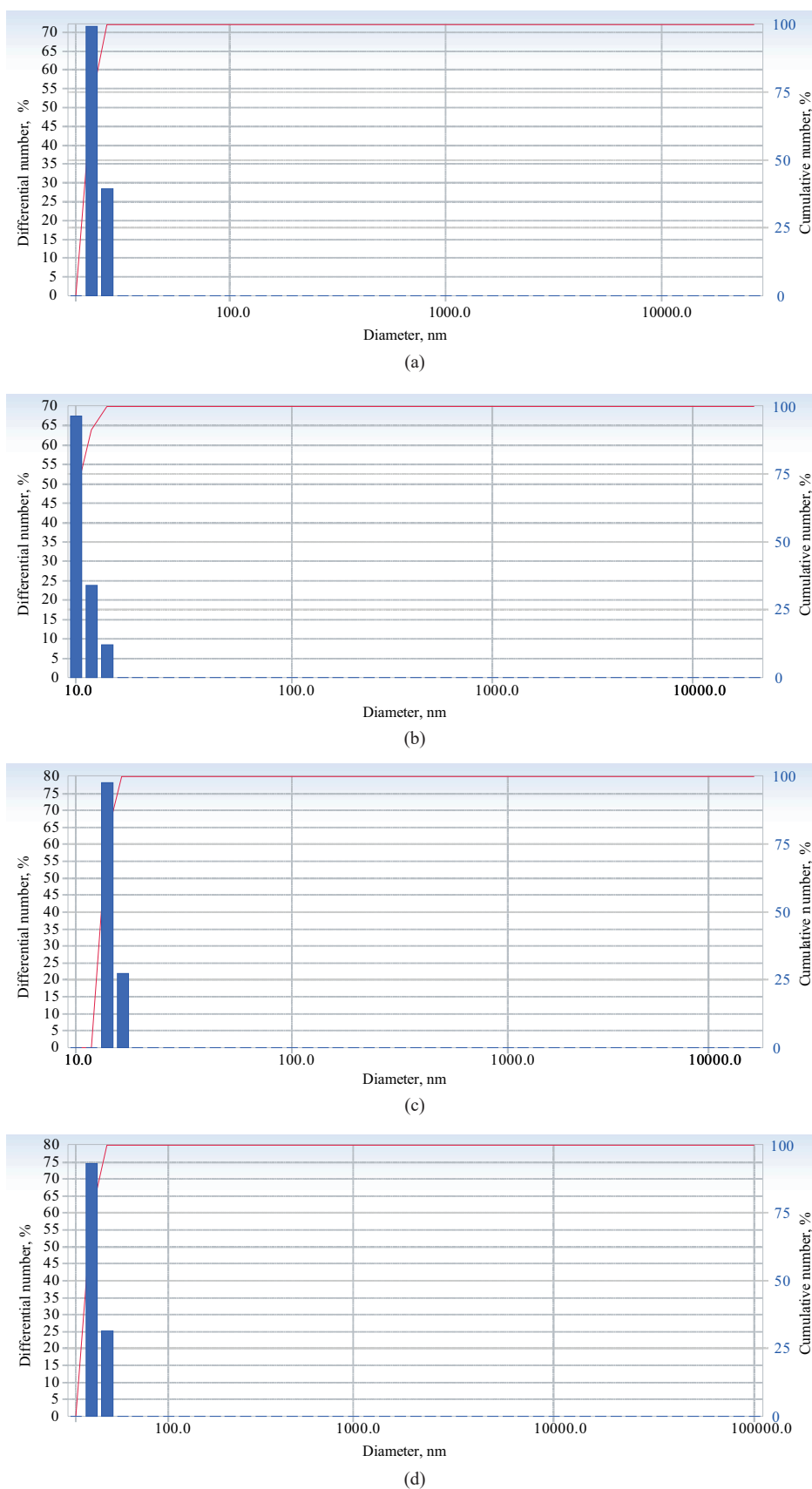


Рис. 6. Гистограммы численного распределения частиц по размерам для золь CX: (а) без добавки полисахарида; (b) с добавкой 0.0125% АН; (с) с добавкой 0.04% κ-каррагинана; (d) с добавкой 0.0125% ксантана

Fig. 6. Histograms of the particle number size distributions for ChS sols (a) without the addition of polysaccharide and with the addition of (b) 0.0125% SA; (c) 0.04% κ-carrageenan; and (d) 0.0125% xanthan

концентрации АН в меньшей степени способствует флокуляции. Также можно отметить, что несмотря на то, что при добавлении ксантана происходит укрупнение частиц почти вдвое, золи с добавкой ксантана дольше сохраняют дисперсность, чем без нее (рис. 5). Это можно объяснить тем, что тенденция к стабилизации частиц ксантаном со временем начинает преобладать над тенденцией к способствованию флокуляции. При концентрации к-каррагинана 0.04% размер частиц меньше размера частиц без добавки полисахаридов и близок к размеру частиц при добавке 0.0125% АН.

Графики зависимостей мутности растворов от количества добавленных электролитов приведены на рис. 7 и 8. Хлорид натрия по отношению к СХ является индифферентным электролитом, поэтому он не влияет на заряд и электрический потенциал поверхности частицы, а только сжимает двойной электрический слой, способствуя концентрационной коагуляции. Коагуляция наступает при добавлении 0.1 мл 3М раствора хлорида натрия к 5 мл золя.

Сульфат натрия по отношению к СХ является неиндифферентным электролитом, т.к. способен связывать потенциалопределяющие поликатионы хитозана, изменяя тем самым заряд поверхности. Сначала при добавлении Na_2SO_4 происходит снижение заряда поверхности вследствие взаимодействия сульфат-анионов с потенциалопределяющими поликатионами хитозана. При добавлении 1.75 мл 0.5М сульфата натрия к 10 мл золя наблюдается резкий рост мутности, что говорит о достижении порога коагуляции. В области II на рис. 8 происходит быстрая коагуляция золя. При добавлении 3 мл электролита происходит снижение мутности и появления новой области устойчивости золя (рис. 8, область III). Это объясняется достижением точки эквивалентности, когда электролит перезаряжает поверхность мицеллы, делая ее отрицательно заряженной, тем самым оказывая стабилизирующий эффект. Затем при добавлении сульфата натрия мутность золя снова начинает повышаться и возникает новая область коагуляции (рис. 8, область IV). Это связано со снижением толщины двойного электрического слоя при повышении концентрации противоионов, которыми теперь являются ионы натрия. Такой вид зависимости мутности от объема добавляемого электролита характерен для случая добавления к золю неиндифферентного электролита, несущего неиндифферентные ионы, заряженные противоположно потенциалопределяющим ионам, что доказывает, что поверхность получаемых зольей заряжена положительно.

Для коллоидной защиты золя СХ от коагуляции электролитами были взяты полимеры, показавшие себя как наиболее оптимальные стабилизаторы — АН и к-каррагинан.

Эти полисахариды защищают золь от коагуляции под воздействием хлорида натрия (рис. 9) и не эффективны против воздействия сульфата натрия

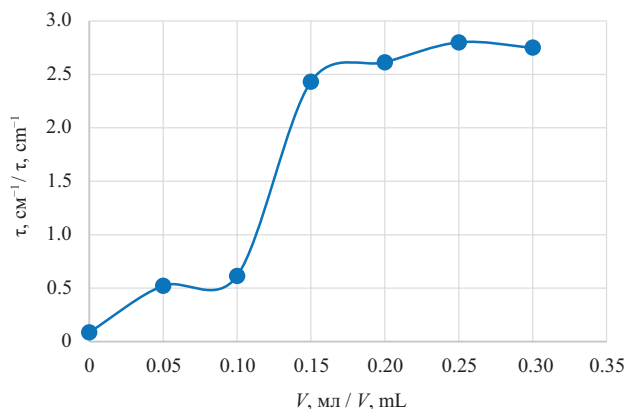


Рис. 7. Зависимость мутности золя СХ от объема добавленного раствора NaCl

Fig. 7. Dependence of the turbidity of the ChS sol on the volume of the added NaCl solution

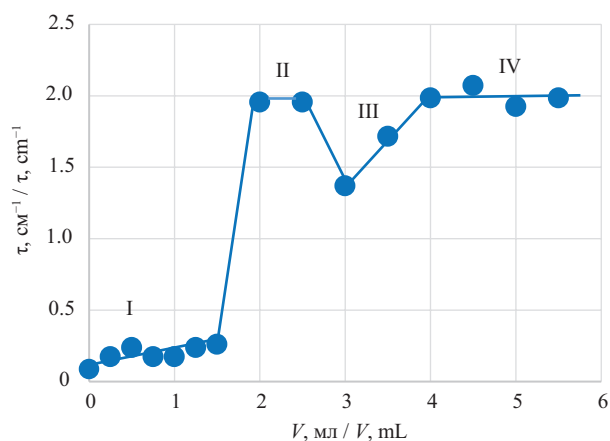


Рис. 8. Зависимость мутности золя СХ от объема добавленного раствора Na_2SO_4

Fig. 8. Dependence of the turbidity of the ChS sol on the volume of the added Na_2SO_4 solution

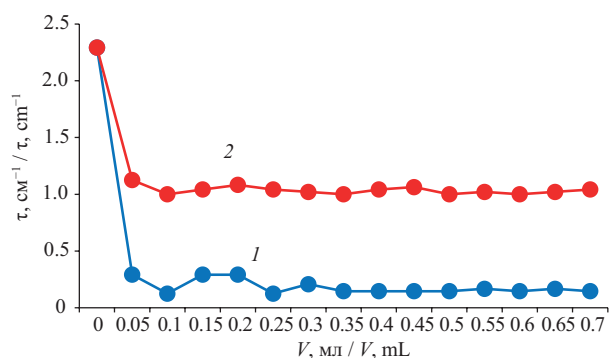


Рис. 9. Зависимость мутности золя СХ от объема добавленных растворов АН (1) и к-каррагинана (2) в присутствии NaCl, достаточного для коагуляции

Fig. 9. Dependence of the turbidity of the ChS sol on the volume of added solution of (1) SA and (2) κ -carrageenan in the presence of NaCl sufficient for coagulation

(рис. 10). Снижение мутности примерно вдвое в одной из точек на кривой 2 (рис. 10), видимо, вызвано тем, что к-каррагинан, молекулы которого имеют больший электрический заряд, при данном своем количестве перезаряжает поверхность. Тем не менее, этого стабилизирующего эффекта недостаточно для предотвращения коагуляции.

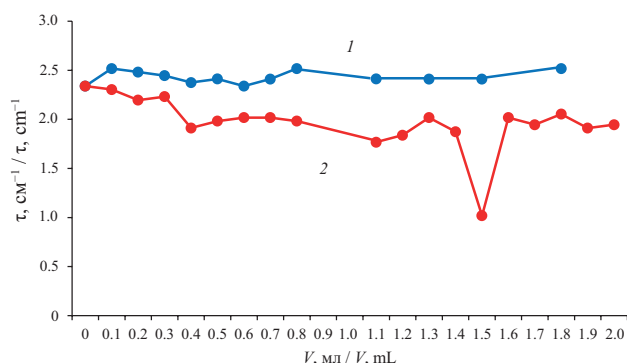


Рис. 10. Зависимость мутности золя СХ от объема добавленных растворов АН (1) и к-каррагинана (2) в присутствии Na_2SO_4 , достаточного для коагуляции

Fig. 10. Dependence of the turbidity of the ChS sol on the volume of added solution of (1) SA and (2) κ -carrageenan in the presence of Na_2SO_4 sufficient for coagulation

По формуле (4) был проведен расчет порогов коагуляции золей электролитами, а по формуле (5) — защитных чисел для полисахаридов. Результаты приведены в табл. 3. Порог коагуляции индифферентным электролитом в 9.3 раза превышает порог коагуляции неиндифферентным. Защитное число от индифферентного электролита в 4.8 раз ниже для АН, чем для к-каррагинана. При этом защитные числа для обоих указанных полисахаридов значительно

ниже концентраций, при которых в соответствии с рис. 5 наблюдаются минимальные относительные изменения мутности золей во времени (их максимальной устойчивости во времени). Следовательно, такие концентрации АН и к-каррагинана также обеспечивают и их эффективную защиту от хлорида натрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика получения гидрозоля СХ с положительным зарядом частиц. Было показано, что добавление полисахаридов при определенных концентрациях способствует повышению устойчивости золей. Для объяснения механизмов стабилизации золей полисахаридами были использованы экспериментальные данные по адсорбции этих полисахаридов на поверхности СХ, полученные на основе данных капиллярной вискозиметрии. При этом в наибольшем диапазоне концентраций адсорбируется наиболее сильно к-каррагинан, а менее всего ксантан. Более сильную адсорбцию к-каррагинана можно связать со специфичным связыванием сульфатных групп поверхностью СХ.

По экспериментальным данным относительного изменения мутности во времени, имеющего сложный характер с экстремумами, было предположено, что имеет место преобладание способности исследуемых полисахаридов либо стабилизировать, либо дестабилизировать золь согласно степени заполнения поверхности частиц макромолекулами полисахаридов, зависящей от их концентрации. При этом стабилизация золей полисахаридами обеспечивается структурно-механическим фактором устойчивости.

Наибольшей устойчивостью во времени обладают золи с добавками 0.0125% АН и к-каррагинана

Таблица 3. Пороги коагуляции золей СХ хлоридом и сульфатом натрия и защитные числа полисахаридов от коагуляции золей СХ этими электролитами

Table 3. Coagulation thresholds of ChS sols with sodium chloride and sodium sulfate, and the protective numbers of polysaccharides against the coagulation of ChS sols with these electrolytes

Электролит, вызывающий коагуляцию Electrolyte causing coagulation	Порог коагуляции, мМ Coagulation threshold, mM	Стабилизатор Stabilizer	Защитное число, % Protective number, %
NaCl	73	АН SA	$6.1 \cdot 10^{-5}$
NaCl		к-Каррагинан κ -Carrageenan	$2.9 \cdot 10^{-4}$
Na_2SO_4	7.88	АН SA	Не защищает Does not protect
Na_2SO_4		к-Каррагинан κ -Carrageenan	Не защищает Does not protect

в диапазоне 0.04%. В первом случае это может быть объяснено более низкой молекулярной массой АН, что менее способствует флокуляции частиц золя при более низких концентрациях полисахарида. Во втором случае, при более высокой концентрации полисахарида, это может быть следствием лучшей адсорбции к-каррагинана, а также его более высокой молекулярной массы, что вносит больший вклад в структурно-механический фактор устойчивости.

к-Каррагинан и АН защищают золь от коагуляции индифферентным электролитом (NaCl) при всех использованных количествах полисахаридов. В то же время, при тех же количествах полисахаридов, защиты от коагуляции неиндифферентным электролитом (Na₂SO₄) не наблюдалось. Защитное число от коагуляции хлоридом натрия ниже для АН, чем для к-каррагинана.

По результатам работы можно сделать вывод, что АН и к-каррагинан могут использоваться как эффективные стабилизаторы гидрозолей СХ во времени и для его защиты от хлорида натрия.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта государственного задания Российской Федерации № FSFZ-2023-0003. Авторы выражают благодарность доктору химических наук, профессору Н.А. Яштулову, заведующему кафедрой

наноразмерных систем и поверхностных явлений им. С.С. Воюцкого МИРЭА — Российского технологического университета.

Acknowledgments

The work was carried out within the framework of the State Task of the Russian Federation No. FSFZ-2023-0003. The authors thank Doctor of Chemical Sciences, Professor N.A. Yashtulov, Head of the S.S. Voyutsky Department of Nanoscale Systems and Surface Phenomena at the MIREA — Russian Technological University.

Вклад авторов

В.С. Ерасов — идея исследования, получение и обработка экспериментальных данных, анализ результатов, написание текста статьи.

Ю.О. Мальцева — получение и обработка экспериментальных данных.

Authors' contributions

V.S. Erasov — idea of the study, acquisition and processing of experimental data, analysis of results, and writing the text of the article.

Yu.O. Maltseva — obtaining and processing experimental data.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варламов В.П., Ильина А.В., Шагдарова Б.Ц., Луньков А.П., Мысякина И.С. Хитин/хитозан и его производные: фундаментальные и прикладные аспекты. *Успехи биологической химии*. 2020;60:317–368.
2. Скрыбин К.Г., Михайлов С.Н., Варламов В.П. (ред.). *Хитозан*. М.: Центр «Биоинженерия» РАН; 2013. 591 с. ISBN 978-5-4253-0596-1
3. Самуйленко А.Я. (ред.). *Биологически активные вещества (хитозан и его производные)*. Краснодар: КубГАУ; 2018. 329 с. ISBN 978-5-00097-319-6
4. Хвостов М.В., Толстикова Т.Г., Борисов С.А., Душкин А.В. Применение природных полисахаридов в фармацевтике. *Биоорганическая химия*. 2019;45(6):563–575. <https://doi.org/10.1134/S0132342319060241>
5. Garg U., Chauhan S., Nagaich U., Jain N. Current advances in chitosan nanoparticles based drug delivery and targeting. *Adv. Pharm. Bull.* 2019;9(2):195–204. <https://doi.org/10.1517/apb.2019.023>
6. Li J., Cai Ch., Li J., Li J., Sun T., Wang L., Wu H., Yu G. Chitosan-based nanomaterials for drug delivery. *Molecules*. 2018;23(10):2661. <https://doi.org/10.3390/molecules23102661>
7. Bernkop-Schnürch A., Dünhaupt S. Chitosan-based drug delivery systems. *Europ. J. Pharm. Biopharm.* 2012;81(3):463–469. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.04.007>

REFERENCES

1. Varlamov V.P., Il'ina A.V., Shagdarova B.T., *et al.* Chitin/chitosan and its derivatives: Fundamental problems and practical approaches. *Biochemistry Moscow*. 2020; 85(Suppl. 1):154–176. <https://doi.org/10.1134/S0006297920140084> [Original Russian Text: Varlamov V.P., Il'ina A.V., Shagdarova B.Ts., Lun'kov A.P., Mysyakina I.S. Chitin/chitosan and its derivatives: Fundamental problems and practical approaches. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii*. 2020;60:317–368 (in Russ.).]
2. Skryabin K.G., Mihajlov S.N., Varlamov V.P. (Eds.). *Khitozan (Chitosan)*. Moscow: Bioinzheneriya; 2013. 591 p. (in Russ.). ISBN 978-5-4253-0596-1
3. Samujlenko A.Ya. (Ed.). *Biologicheski aktivnye veshchestva (khitozan i ego proizvodnye) (Biologically active substances (Chitosan and its derivatives))*. Krasnodar: KubGAU; 2018. 329 p. (in Russ.). ISBN 978-5-00097-319-6
4. Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Borisov S.A., Dushkin A.V. Application of natural polysaccharides in pharmaceutics. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2019; 45(6):438–450. <https://doi.org/10.1134/S1068162019060219> [Original Russian Text: Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Borisov S.A., Dushkin A.V. Application of natural polysaccharides in pharmaceutics. *Bioorganicheskaya Khimiya*. 2019;45(6): 563–575 (in Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0132342319060241>]

8. Hasnain M.S., Sarwar B., Nayak A.K. (Eds.). *Chitosan in drug delivery*. USA: Academic Press (Elsevier); 2021. 556 p. ISBN 978 0128-1933-65
9. Parhi R. Drug delivery applications of chitin and chitosan: a review. *Environ. Chem. Lett.* 2020;18(2):577–594. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-00963-5>
10. Mikušová V., Mikuš P. Advances in chitosan-based nanoparticles for drug delivery. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9652. <https://doi.org/10.3390/ijms22179652>
11. Ghosh R., Mondal S., Mukherjee D., Adhikari A., Saleh A.A., Alsantali I., Khder A.S., Altass H.M., Moussa Z., Das R., Bhattacharyya M., Pal S.K. Oral drug delivery using a polymeric nanocarrier: chitosan nanoparticles in the delivery of rifampicin. *Mater. Adv.* 2022;3(11):4622–4628. <https://doi.org/10.1039/D2MA00295G>
12. Radha D., Lal J.S., Devaky K.S. Chitosan-based films in drug delivery applications. *Starch-Starke.* 2022;74(7–8):2100237. <https://doi.org/10.1002/star.202100237>
13. Herdiana Y., Wathoni N., Shamsuddin Sh., Muchtaridi M. Drug release study of the chitosan-based nanoparticles. *Heliyon.* 2022;8(1):e08674. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08674>
14. Лай А.К.-Т., Хуссейн Ф., Дафди Х. (ред.). *Нано- и биоконпозиты*: пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2020. 390 с. ISBN 978 00101-727-1
15. Munawar A.M., Syeda J.T.M., Wasan K.M., Wasan E.K. An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery. *Pharmaceutics.* 2017;9(4):53. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040053>
16. Азимов Ж.Т., Оксенгендлер Б.Л., Тураева Н.Н., Рашидова С.Ш. Влияние строения биополимера хитозана на его бактерицидную активность. *Высокомолекулярные соединения. Сер. А.* 2013;55(2):165–169. <https://doi.org/10.7868/S0507547513020025>
17. Критченков А.С., Andranovits S., Скорик Ю.А. Хитозан и его производные: векторы в генной терапии. *Успехи химии.* 2017;86(3):231–239.
18. Повернов П.А., Шибряева Л.С., Люсова Л.Р., Попов А.А. Современные полимерные композиционные материалы для костной хирургии: проблемы и перспективы. *Тонкие химические технологии.* 2022;17(6):514–536. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-514-536>
19. Лыкошин Д.Д., Зайцев В.В., Костромина М.А., Есипов Р.С. Остеопластические материалы нового поколения на основе биологических и синтетических матриц. *Тонкие химические технологии.* 2021;16(1):36–54. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54>
20. Игнатъева П.Е., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Кедик С.А. Композиции на основе водных растворов хитозана и глутарового альдегида для эмболизации кровеносных сосудов. *Тонкие химические технологии.* 2019;14(1):25–31. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-1-25-31>
21. Al-Remawi M.M. Properties of chitosan nanoparticles formed using sulfate anions as crosslinking bridges. *Am. J. Applied Sci.* 2012;9(7):1091–1100. <https://doi.org/10.3844/AJASSP.2012.1091.1100>
22. Мезина Е.А., Липатова И.М. Исследование процесса образования дисперсной фазы в смешанных растворах хитозана и сульфата магния. *Журнал прикладной химии.* 2014;87(6):821–827.
23. Мезина Е.А., Липатова И.М. Влияние пероксидной деполимеризации хитозана на свойства получаемых из него хитозан-сульфатных наночастиц. *Журнал прикладной химии.* 2015;88(10):1390–1395.
5. Garg U., Chauhan S., Nagaich U., Jain N. Current advances in chitosan nanoparticles based drug delivery and targeting. *Adv. Pharm. Bull.* 2019;9(2):195–204. <https://doi.org/10.1517/apb.2019.023>
6. Li J., Cai Ch., Li J., Li J., Sun T., Wang L., Wu H., Yu G. Chitosan-Based Nanomaterials for Drug Delivery. *Molecules.* 2018;23(10):2661. <https://doi.org/10.3390/molecules23102661>
7. Bernkop-Schnürch A., Dünnhaupt S. Chitosan-based drug delivery systems. *Europ. J. Pharm. Biopharm.* 2012;81(3):463–469. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.04.007>
8. Hasnain M.S., Sarwar B., Nayak A.K. (Eds.). *Chitosan in Drug Delivery*. USA: Academic Press (Elsevier); 2021. 556 p. ISBN 978 0128-1933-65
9. Parhi R. Drug delivery applications of chitin and chitosan: a review. *Environ. Chem. Lett.* 2020;18(2):577–594. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-00963-5>
10. Mikušová V., Mikuš P. Advances in chitosan-based nanoparticles for drug delivery. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9652. <https://doi.org/10.3390/ijms22179652>
11. Ghosh R., Mondal S., Mukherjee D., Adhikari A., Saleh A.A., Alsantali I., Khder A.S., Altass H.M., Moussa Z., Das R., Bhattacharyya M., Pal S.K. Oral drug delivery using a polymeric nanocarrier: chitosan nanoparticles in the delivery of rifampicin. *Mater. Adv.* 2022;3(11):4622–4628. <https://doi.org/10.1039/D2MA00295G>
12. Radha D., Lal J.S., Devaky K.S. Chitosan-based films in drug delivery applications. *Starch-Starke.* 2022;74(7–8):2100237. <https://doi.org/10.1002/star.202100237>
13. Herdiana Y., Wathoni N., Shamsuddin Sh., Muchtaridi M. Drug release study of the chitosan-based nanoparticles. *Heliyon.* 2022;8(1):e08674. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08674>
14. Lau A. K.-T., Hussain F., Dafdie H. (Eds.). *Nano- i biokompozity (Nano- and Biocomposites)*: transl. from Engl. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2020. 390 p. (in Russ.). ISBN 978-00101-727-1 [Lau A.K.-T., Hussain F., Dafdie H. (Eds.). *Nano- and Biocomposites*. Boca Raton: CRC Press; 2010. 408 p.]
15. Munawar A.M., Syeda J.T.M., Wasan K.M., Wasan E.K. An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery. *Pharmaceutics.* 2017;9(4):53. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040053>
16. Azimov Zh.T., Oksengendler B.L., Turaeva N.N., et al. Effect of the structure of the biopolymer chitosan on its bactericidal activity. *Polym. Sci. Ser. A.* 2013;55(2):98–101. <https://doi.org/10.1134/S0965545X13020028> [Original Russian Text: Azimov Zh.T., Oksengendler B.L., Turaeva N.N., Rashidova S.Sh. Effect of the structure of the biopolymer chitosan on its bactericidal activity. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya. Ser. A.* 2013;55(2):165–101 (in Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0507547513020025>]
17. Kritchenkov A.S., Andranovits S., Skorik Yu.A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy. *Russ. Chem. Rev.* 2017;86(3):231–239. <https://doi.org/10.1070/rcr4636> [Original Russian Text: Kritchenkov A.S., Andranovits S., Skorik Yu.A. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy. *Uspekhi Khimii.* 2017;86(3):231–239 (in Russ.).]
18. Povernov P.A., Shibryaeva L.S., Lusova L.R., Popov A.A. Modern polymer composite materials for bone surgery: Problems and prospects. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(6):514–536 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-514-536>

24. Гордиенко М.Г., Сомов Т.Н., Юсупова Ю.С., Чупкикова Н.И., Меньшуткина Н.В. Получение микрочастиц из биodeградируемых природных и синтетических полимеров для применения их в области регенеративной медицины. *Тонкие химические технологии*. 2015;10(5):66–76.
25. Zhang C., Zhang H., Li R., Xing Y. Morphology and adsorption properties of chitosan sulfate salt microspheres prepared by a microwave-assisted method. *RSC Adv.* 2017;7(76): 48189–48198. <https://doi.org/10.1039/C7RA09867G>
26. Апрытина К.В., Мочалова А.Е., Грачева Т.А., Кузьмичева Т.А., Смирнова О.Н., Смирнова Л.А. Влияние молекулярной массы хитозана на размерные характеристики наночастиц серебра. *Высокомолекулярные соединения. Сер. Б*. 2015;57(2):154–158. <https://doi.org/10.7868/S2308113915020011>
27. Тюкова И.С., Сафронов А.П., Котельникова А.П., Аглакова Д.Ю. Роль электростатического и стерического механизмов стабилизации хитозаном золей наночастиц оксида железа. *Высокомолекулярные соединения. Сер. А*. 2014;56(4): 419–426. <https://doi.org/10.7868/S2308112014040178>
28. Бочек А.М., Вохидова Н.Р., Сапрыкина Н.Н., Ашуров Н.Ш., Югай С.М., Рашидова С.Ш. Свойства растворов смесей хитозана с наночастицами кобальта и композитных пленок на их основе. *Высокомолекулярные соединения. Сер. А*. 2015;57(4):354–360. <https://doi.org/10.7868/S2308112015040033>
29. Wilson B.K., Prud'homme R.K. Processing chitosan for preparing chitosan-functionalized nanoparticles by polyelectrolyte adsorption. *Langmuir*. 2021;37(28):8517–8524. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c00990>
30. Czechowska-Biskup R., Jarosińska D., Rokita B., et al. Determination of degree of deacetylation of chitosan – Comparison of methods. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*. 2012;17:5–20.
31. Wang W., Bo Sh., Li S., Qin W. Determination of the Mark–Houwink equation for chitosans with different degrees of deacetylation. *Int. J. Biol. Macromol.* 1991;13(5):281–285. [https://doi.org/10.1016/0141-8130\(91\)90027-R](https://doi.org/10.1016/0141-8130(91)90027-R)
32. Belalia F., Djelali N.-E. Rheological properties of sodium alginate solutions. *Revue Roumaine de Chimie*. 2014;59(2):135–145.
33. Distantina S., Wiratni, Fahrurrozi M., Rochmadi. Carrageenan properties extracted from *Eucheuma cottonii*, Indonesia. *Int. J. Chem. Mol. Eng.* 2011;5(6):501–505.
34. Masuelli M.A. Mark–Houwink parameters for aqueous-soluble polymers and biopolymers at various temperatures. *J. Polymer Biopolymer Phys. Chem.* 2014;2(2):37–43. <https://doi.org/10.12691/jpbpc-2-2-2>
19. Lykoshin D.D., Zaitsev V.V., Kostromina M.A., Esipov R.S. New-generation osteoplastic materials based on biological and synthetic matrices. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):36–54 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54>
20. Ignatieva P.E., Zhavoronok E.S., Legonkova O.A., Kedik S.A. Compositions based on aqueous solutions of chitosan and glutar aldehyde for embolization of blood vessels. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2019;14(1):25–31 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-1-25-31>
21. Al-Remawi M.M. Properties of Chitosan Nanoparticles Formed Using Sulfate Anions as Crosslinking Bridges. *Am. J. Applied Sci.* 2012;9(7):1091–1100. <https://doi.org/10.3844/AJASSP.2012.1091.1100>
22. Mezina E.A., Lipatova I.M. Formation of the dispersed phase in mixed solutions of chitosan and magnesium sulfate. *Russ. J. Appl. Chem.* 2014;87(6):830–835. <https://doi.org/10.1134/S1070427214060275>
[Original Russian Text: Mezina E.A., Lipatova I.M. Formation of the dispersed phase in mixed solutions of chitosan and magnesium sulfate. *Zhurnal Prikladnoi Khimii*. 2014;87(6):821–827 (in Russ.).]
23. Mezina E.A., Lipatova I.M. Effect of peroxide depolymerization of chitosan on properties of chitosan sulfate particles produced from this substance. *Russ. J. Appl. Chem.* 2015;88(10):1576–1581. <https://doi.org/10.1134/S1070427215100031>
[Original Russian Text: Mezina E.A., Lipatova I.M. Effect of peroxide depolymerization of chitosan on properties of chitosan sulfate particles produced from this substance. *Zhurnal Prikladnoi Khimii*. 2015;88(10):1390–1395 (in Russ.).]
24. Gordienko M.G., Somov T.N., Yusupova Y.S., Chupikova N.I., Menshutina N.V. Preparation of spherical microparticles from biodegradable natural and synthetic polymers for their application in regenerative medicine. *Fine Chem. Technol.* 2015;10(5):66–76 (in Russ.).
25. Zhang C., Zhang H., Li R., Xing Y. Morphology and adsorption properties of chitosan sulfate salt microspheres prepared by a microwave-assisted method. *RSC Adv.* 2017;7(76): 48189–48198. <https://doi.org/10.1039/C7RA09867G>
26. Апрытина К.В., Мочалова А.Е., Грачева Т.А., et al. Influence of the molecular mass of chitosan on the dimensional characteristics of silver nanoparticles. *Polymer Sci. Ser. B*. 2015;57(2):145–149. <https://doi.org/10.1134/S1560090415020013>
[Original Russian Text: Апрытина К.В., Мочалова А.Е., Грачева Т.А., Кузьмичева Т.А., Смирнова Л.А., Смирнова О.Н. Influence of the molecular mass of chitosan on the dimensional characteristics of silver nanoparticles. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya. Ser. B*. 2015;57(2):154–1158 (in Russ.). <https://doi.org/10.7868/S2308113915020011>]
27. Tyukova I.S., Safronov A.P., Kotelnikova A.P., et al. Electrostatic and steric mechanisms of iron oxide nanoparticle sol stabilization by chitosan. *Polymer Sci. Ser. A*. 2014;56(4):498–504. <https://doi.org/10.1134/S0965545X14040178>
[Original Russian Text: Tyukova I.S., Safronov A.P., Kotelnikova A.P., Agalakova D.Yu. Electrostatic and steric mechanisms of iron oxide nanoparticle sol stabilization by chitosan. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya. Ser. A*. 2014;56(4):419–426 (in Russ.). <https://doi.org/10.7868/S2308112014040178>]
28. Bochek A.M., Vokhidova N., Saprykina N.N., et al. The properties of chitosan-cobalt nanoparticle solutions and related composite films. *Polymer Sci. Ser. A*. 2015;57(4): 460–466. <https://doi.org/10.1134/S0965545X15040033>

- [Original Russian Text: Bochek A.M., Vokhidova N., Saprykina N.N., Ashurov N.S., Yugai S.M., Rashidova S.S. The properties of chitosan-cobalt nanoparticle solutions and related composite films. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya. Ser. A*. 2015;57(4):354–360 (in Russ.). <https://doi.org/10.7868/S2308112015040033>]
29. Wilson B.K., Prud'homme R.K. Processing Chitosan for Preparing Chitosan-Functionalized Nanoparticles by Polyelectrolyte Adsorption. *Langmuir*. 2021;37(28):8517–8524. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c00990>
 30. Czechowska-Biskup R., Jarosińska D., Rokita B., *et al.* Determination of degree of deacetylation of chitosan – Comparison of methods. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*. 2012;17:5–20.
 31. Wang W., Bo Sh., Li S., Qin W. Determination of the Mark–Houwink equation for chitosans with different degrees of deacetylation. *Int. J. Biol. Macromol.* 1991;13(5):281–285. [https://doi.org/10.1016/0141-8130\(91\)90027-R](https://doi.org/10.1016/0141-8130(91)90027-R)
 32. Belalia F., Djelali N.-E. Rheological properties of sodium alginate solutions. *Revue Roumaine de Chimie*. 2014;59(2):135–145.
 33. Distantina S., Wiratni, Fahrurrozi M., Rochmadi. Carrageenan properties extracted from *Eucheuma cottonii*, Indonesia. *Int. J. Chem. Mol. Eng.* 2011;5(6):501–505.
 34. Masuelli M.A. Mark–Houwink parameters for aqueous-soluble polymers and biopolymers at various temperatures. *J. Polymer Biopolymer Phys. Chem.* 2014;2(2):37–43. <https://doi.org/10.12691/jpbpc-2-2-2>

Об авторах

Ерасов Вадим Сергеевич, к.х.н., старший преподаватель, кафедра наноразмерных систем и поверхностных явлений им. С.С. Воюцкого, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: vadim.ersv@yandex.ru. Scopus Author ID 57484351900, SPIN-код РИНЦ 1268-2737, <https://orcid.org/0000-0003-2501-759X>

Мальцева Юлия Олеговна, студент, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: uliaxmaltseva@mail.ru

About the authors

Vadim S. Erasov, Cand. Sci. (Eng.), Senior Lecturer, S.S. Voyutsky Department of Nanoscale Systems and Surface Phenomena, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: vadim.ersv@yandex.ru. Scopus Author ID 57484351900, RSCI SPIN-code 1268-2737, <https://orcid.org/0000-0003-2501-759X>

Yuliya O. Mal'tseva, Student, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: uliaxmaltseva@mail.ru