

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЖЕЛАТИН-ТАННИНОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ ДЛЯ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРИМЕРЕ КУРКУМИНА

© Осетров К.О., Успенская М.В., Фокина М.И., Литвинов М.Ю.

Национальный исследовательский университет ИТМО (ИТМО)

Россия, 197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский пр-т, д. 49

Лечение ран – это сложный процесс, требующий комплексного подхода к лечению. В настоящее время активно разрабатываются гидрогелевые материалы, модифицированные биоактивными веществами (БАВ). Такие материалы являются альтернативой к повсеместно применяемым перевязочным материалам. Включение в их состав БАВ открывает путь к обеспечению требуемых свойств (антисептических, антиоксидантных и др.). Куркумин является представителем ряда полифлавоноидов, интенсивно исследуемых для подобного применения.

Цель: в текущей работе рассматривается методика получения желатин-таниновых гидрогелей с БАВ (куркумин), а также эффективность выделения введенного вещества *in vitro* и особенности его связывания с полимерной матрицей.

Материалы и методы. Объектом исследования являются желатин-таниновые гидрогели с куркумином. Структуру материалов исследовали с помощью ИК спектроскопии, сорбционные параметры определяли гравиметрически, высвобождение куркумина исследовали с помощью спектроскопии видимой области и анализировали с помощью общепринятых моделей фармакокинетики.

Результаты. В ходе работы были синтезированы гидрогелевые материалы на основе желатина и танина с содержанием куркумина от 0,1 до 1,0%. Было установлено, что инкорпорирование куркумина в полимерную сетку прошло успешно и при набухании в дистиллированной воде куркумин из гидрогелей не высвобождается. Введение куркумина в рецептуру снизило сорбционную емкость гидрогелей в дистиллированной воде с 15 г/г до 7÷9 г/г. Наиболее оптимальной моделью, описывающей процесс выделения куркумина из материалов, была определена модель Хигучи ($R^2 > 0,95$). С помощью описания кинетики выделения было определено, что максимальный релиз (22%) был достигнут при минимальном содержании куркумина в гидрогеле (0,1 масс.%) и минимальной скорости релиза.

Заключение. Разработана методика синтеза желатин-таниновых гидрогелей с куркумином. Исследованы структура материалов, сорбционная емкость, способность к высвобождению БАВ. Показаны дальнейшие перспективы для включения в состав гидрогелей других БАВ гидрофобной природы.

Ключевые слова: гидрогель; высвобождение лекарств; БАВ; куркумин; кинетика высвобождения лекарственных средств; ИК-спектроскопия.

Осетров Константин Олегович – аспирант, ИТМО, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-3147-4500. E-mail: ko_osetrov@itmo.ru (автор, ответственный за переписку).

Успенская Майя Валерьевна – д-р тех. наук, профессор, директор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского центра биоинженерии, директор научно-образовательного центра «Газпром нефть – ИТМО», директор, профессор Центра химической инженерии, ИТМО, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-2510-2639. E-mail: mv_uspenskaya@itmo.ru

Фокина Мария Ивановна – канд. физ.-мат. наук, доцент, зам. директора Центра химической инженерии, ст. науч. сотрудник лаборатории лазерных нелинейных кристаллов, ИТМО, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-7927-2732. E-mail: mfokina@niuitmo.ru

Литвинов Михаил Юрьевич – аспирант, инженер-исследователь, ИТМО, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-8875-4776. E-mail: mikhail.litvinov.1996@mail.ru

На сегодняшний день биоактивные вещества все более интенсивно исследуются в качестве возможного дополнения к традиционно применяемым в современной медицине лекарственным средствам. Разработка лекарственных средств на основе биологически активных веществ (БАВ) охватывает широкий спектр применимости в различных областях медицинской практики: от противовирусных и противоопухолевых средств до антисептиков и антиоксидантов и обладает значительным потенциалом дальнейшего развития.

Гидрогелевые материалы хорошо известны в качестве основы для лечения ран различной этиологии. Однако применение в их составе

БАВ является быстроразвивающейся областью исследований. Широкому внедрению раневых покрытий с БАВ препятствует ряд факторов [1]: несовместимость активных веществ с полимерной матрицей и, как следствие, технологическая сложность получения материалов с заданными эксплуатационными и специальными свойствами и регулируемого высвобождения БАВ и др. Необходимость решения поставленных задач приводит к разработке новых типов гидрогелевых систем для доставки лекарственных препаратов [2, 3].

Для обеспечения требуемых физико-механических характеристик и параметров полимерной сетки особое внимание уделяется

сшивающему агенту [4, 5], который наряду с высокой химической активностью должен быть нетоксичным, биосовместимым. Эффективным, антибактериальным (к ряду культур), активно исследуемым в последнее время и признающимся безопасным сшивающим агентом является представитель полифенолов – таннин.

Однако для использования таннина в качестве сшивающего агента необходимо предварительно произвести его химическую модификацию. Наиболее распространенным способом является превращение густой сети гидроксильных групп в альдегидные посредством окисления таннина в щелочной среде под действием окислительных систем. Таннин после окисления способен взаимодействовать с первичными аминами, что предоставляет широкие возможности к взаимодействию с белковыми веществами. Зачастую в рецептурах гидрогелевых материалов совместно с таннином используется гидролизированный коллаген – желатин, который обладает высокой совместимостью с клетками человека, а также легко поддающийся модификации [6]. На молекулярном уровне он представляет собой смесь аминокислот, составляющих единую полимерную цепь. Основу которой составляют в основном глицин, пролин и гидроксипролин.

Одним из БАВ, продемонстрировавших ряд интересных свойств, является куркумин [7, 8]. Куркумин ускоряет формирование грануляционной ткани, ангиогенез, пролиферативную стадию, обладает антиоксидантным, антибактериальным и противоопухолевым действием [9-12]. Куркумин с концентрацией не превышающей 1% масс. хорошо распределяется в желатиновой матрице, связываясь в основном за счет физических взаимодействий, что ранее было показано с помощью СЭМ и ИК-спектроскопии [13]. При этом материалы демонстрировали достаточную механическую прочность и стойкое антибактериальное действие. Однако куркумин из подобных материалов выделяется слабо (до 100 миллионных частей [14]).

В текущей работе рассматривается способ получения желатин-танниновых гидрогелей для контролируемой доставки БАВ (на примере куркумина) и в перспективе для использования в качестве раневого покрытия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использованные реактивы: желатин (марка П-11, «ТД-Холдинг»), таннин (пищ., имп.), NaOH (хч, «Каустик»), NaCl (хч, «Тыретский солерудник»), H₂O₂ 3% водный раствор (фарм., «Самарская фармацевтическая фабрика»), куркумин (чда, имп.), этанол (хч, «Невареактив»).

Гидрогелевые материалы получали по ранее разработанной методике. 3,1 г желатина (8 масс.%) растворяли в физиологическом растворе (0,9 масс.% NaCl) при 80°C в течение 1 часа. В то же время таннин в количестве 0,26 г окисляли под действием 0,6 моль перекиси водорода (3% масс.), доводили pH раствора до 10 (2М NaOH) и перемешивали при температуре 80°C в течение 1 часа. Далее смешивали раствор таннина и желатина 1 час при 80°C, после чего вводили 1 мл раствора куркумина в этаноле. Использовались соотношения 1,0/0,5/0,25/0,1 масс. % куркумина по отношению к массе полимера. Предполагаемая схема связывания куркумина с желатин-танниновыми гидрогелями представлена на рисунке 1.

ИК-спектры гидрогелевых материалов получали на ИК-спектрометре Tensor 37 («Bruker», ФРГ), снабженном приставкой НПВО с кристаллом из ZnSe с алмазным напылением. Регистрация спектральных значений производилась на высушенных при н.у. образцах в диапазоне 4000÷600 см⁻¹ с разрешением 1 см⁻¹ и усреднением показателей оптической плотности по 32 спектрам.

Сорбцию изучали в дистиллированной воде (pH=6.7) при н.у. на высушенных при н.у. образцах (выборка – 3 образца) в течение 24 ч гравиметрическим методом. Образцы помещались в химические стаканы, наполненные 100 мл воды, в установленные временные промежутки образцы извлекали, протирали поверхность беззольными фильтрами и взвешивали. Степень набухания определяли по формуле 1. Влагоудержание определялось посредством изотермического нагрева при 120°C в климатической камере СМ-60/100-250 («СМ-Климат») до постоянства массы образцов (около 2 ч).

$$Q_t = (m_t - m_0 \cdot (100 - \gamma)) / (m_0 \cdot (100 - \gamma)) \quad (1),$$

где m₀, m_t – соответственно, масса образца в начале исследования и во время t, г; γ – влагоудержание, %.

Для анализа кинетики набухания в начальный период сорбции (до Q=0.6 Q_{max}) использовалась модель Фика (формула 2).

$$K \cdot t^n = Q_t / Q_{\max} \quad (2),$$

где Q_{max} – максимальное набухание, г/г; K – константа скорости набухания в уравнении Фика, г×(ммоль×мин)⁻¹, n – показатель диффузии.

Процесс высвобождения куркумина исследовали в этаноле при ст.у. на высушенных при н.у. образцах (выборка – 3 образца). В течение 48 ч образцы экспонировались в 20 мл этанола в колбах Эрленмейера, затем отбирали пробу (5 мл) и определяли оптическую плотность раствора. Высвобождение куркумина рассчитывалось как соотношение между массой

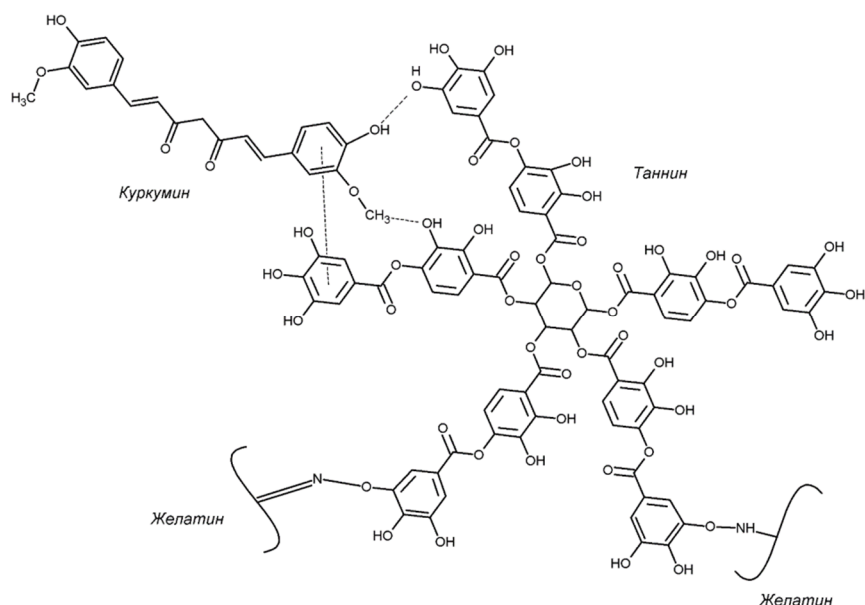


Рис. 1. Предполагаемая схема связывания куркумина желатин-танниновыми гидрогелями.

Fig. 1. Proposed scheme of curcumin binding by gelatin-tannin hydrogels.

выделенного к моменту времени вещества к общей массе в полимерном образце. После чего пробу возвращали в колбу, а кювету промывали чистым этанолом. Длина волны определения куркумина в растворе – 440 нм, спектрофотометр – КФК-3 (“ЗОМЗ”), толщина слоя раствора – 10 мм. Градуировочная прямая была получена в диапазоне концентраций $8 \times 10^{-6} \div 5 \times 10^{-7}$ моль/л, молярный показатель поглощения (рассчитанный из наклона градуировочной прямой) – 35086 л/(моль×см), $R^2=0,986$. Для анализа фармакинетики куркумина применялись следующие модели: нулевого порядка, первого порядка, Хигучи, Хиксона-Кроуэлла, Корсмайера-Пеппас, Бейкера-Лонсдейла.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура полученных гидрогелей с куркумином и без БАВ была исследована с помощью ИК-спектроскопии (рис. 2).

Инкапсуляция куркумина внутри гидрогелевой структуры была отмечена по росту интенсивности полос при 1445, 1150 и 1115 см^{-1} с содержанием куркумина в матрице (табл. 1). Эти полосы соответствуют алифатическим колебаниям $-\text{CH}_2-$ и колебаниям $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, имеющимся как в исходном желатине, так и в куркумине. Кроме того, при концентрации куркумина 1% масс. появляется полоса с пиком около 1720 см^{-1} , соответствующая колебаниям $\text{C}=\text{O}$, имеющимся в куркумине. При этом стоит отметить аномальный относительно других спектр материалов с 0.25% масс. Куркумина, интенсивность полос которого в области 2800÷3800 см^{-1}

была снижена даже по отношению с референтной рецептурой без куркумина, а в области 800÷1500 см^{-1} , наоборот, находилась выше интенсивности гидрогелей с максимальным содержанием куркумина (1 масс.%). Эта особенность показывает, по всей видимости, предел связывания желатина и куркумина, что ранее было показано на примере использования желатина без таннина [13]. Постоянство интенсивности колебаний с пиками при 1635 и 1540 см^{-1} (амид I и II) говорит об отсутствии влияния концентрации куркумина на большую часть структуры желатина. Наблюдавшийся незначительный сдвиг полосы колебаний в меньшую сторону (на 3-5 см^{-1}) около 1450 см^{-1} (амид III) говорит о частичном связывании куркумина отдельными аминокислотными остатками желатина с помощью физических взаимодействий. Увеличение интенсивности полос амид I и II согласуется с увеличением доли куркумина для полос, связанных с углеродной структурой ($\text{C}-\text{H}$, CH_2 , CH_2 , $-\text{CH}_2-$) и эфирными связями ($\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

Для определения влияния куркумина на сорбционную емкость гидрогели были исследованы гравиметрическим методом в дистиллированной воде в течение 24 часов (рис. 3).

Влагосодержание образцов снижалось в зависимости от содержания куркумина и составляло 2,9/2,4/2,4/2,1/1,9% масс. соответственно для рецептур содержащих 1,0/0,5/0,25/0,1/0 масс.% куркумина. Образцы обладали постоянным градиентом скорости набухания в дистиллированной воде (рН=6,7). Максимальное набухание достигалось в отсутствии куркумина и снижалось с увеличением его доли в материалах (в 2 раза), что, по-видимому, было вызвано включением

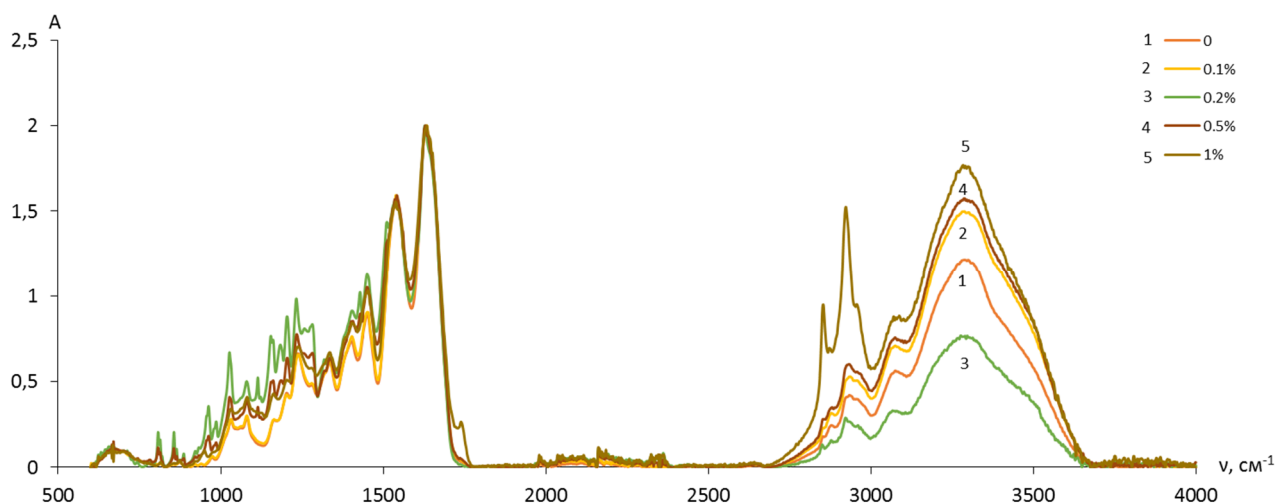


Рис. 2. ИК-спектры для различного массового содержания куркумина в материале: 1 – 0%, 2 – 0.1%, 3 – 0.25%, 4 – 0.5%, 5 – 1%.

Fig. 2. IR spectra depended on mass content of curcumin in the material: 1 – 0%, 2 – 0.1%, 3 – 0.25%, 4 – 0.5%, 5 – 1%.

Таблица 1

Table 1

Соответствие волновых чисел колебаниям в ИК-спектрах желатин-танниновых гидрогелей

Wave numbers in respect to bond fluctuations in the IR spectra of gelatin-tannin hydrogels

Волновые числа, cm^{-1} Wave numbers, cm^{-1}	Колебание связи Bond fluctuation	Ссылка Reference
3300	-OH	15
2950, 1455, 865	C-H	16
2920, 2850	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	18
1635	C=O	16
1540	N-H связанное с C-N	17
1445	-CH ₂ -	17
1020, 1080	C-O	18
1150, 1115	C-O-C	15, 17

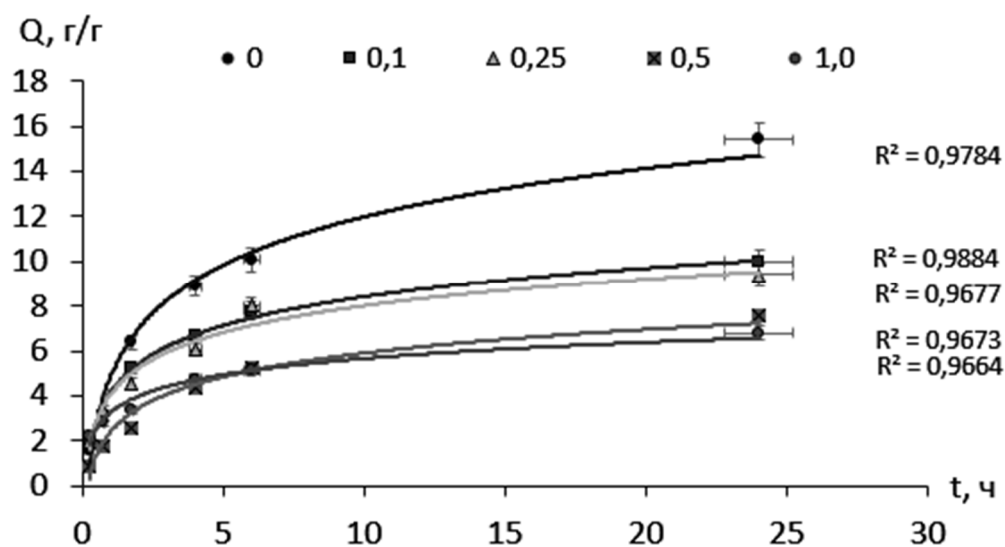


Рис. 3. Сорбция гидрогелевых материалов в дистиллированной воде в зависимости от массового содержания куркумина в материале: 1 – • – 0%, 2 – □ – 0.1%, 3 – Δ – 0.25%, 4 – × – 0.5%, 5 – • – 1%.

Fig. 3. Sorption of hydrogel materials in distilled water depending on the mass content of curcumin in the material: 1 – • – 0%, 2 – □ – 0.1%, 3 – Δ – 0.25%, 4 – × – 0.5%, 5 – • – 1%.

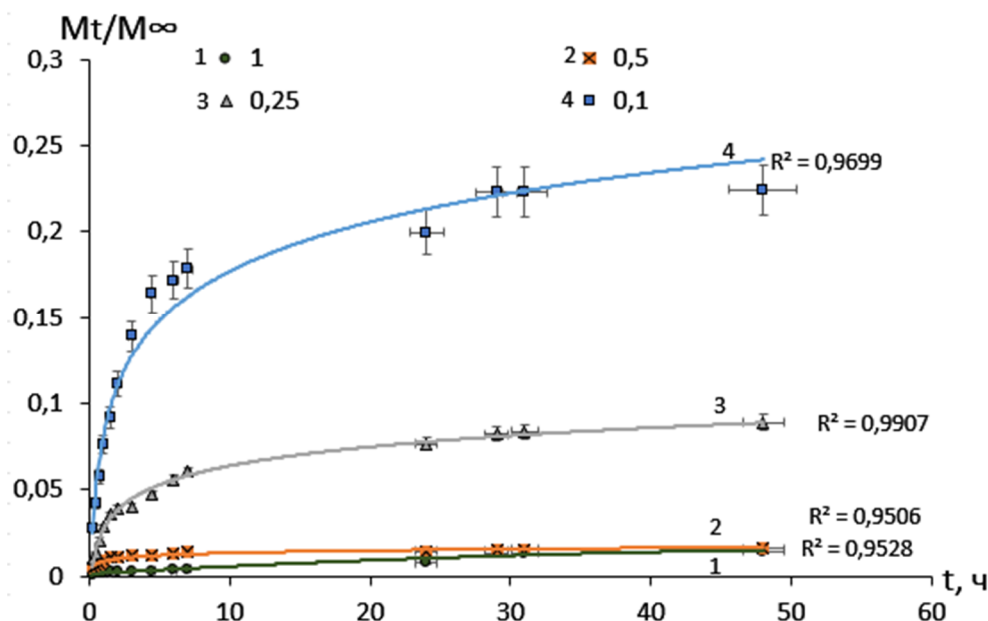


Рис. 4. Высвобождение куркумина в этаноле в зависимости от его массового содержания в материале: 1 – • – 1%, 2 – × – 0.5%, 3 – Δ – 0.25%, 4 – □ – 0.1%.

Fig. 4. Release of curcumin in ethanol depending on its mass content in the material: 1 – • – 1%, 2 – × – 0.5%, 3 – Δ – 0.25%, 4 – □ – 0.1%.

большой гидрофобной молекулы БАВ в полимерную матрицу. В начальный период набухания (до $Q=0.6 Q_{\max}$) исследуемые желатин-танниновые гидрогели, загруженные куркумином, подчинялись закону Фика ($0.5 < n < 1$), большая скорость релаксации цепей приводила к гибкой структуре, что позволяло с более высокой скоростью насыщать сетку частицами растворителя. Вероятно, имел место диффузионно-лимитирующий фактор, связанный с концентрационным фактором, вследствие которого гидрофобные молекулы куркумина снижали способность к сорбции полярного растворителя [19].

При этом в силу значительно гидрофобной структуры куркумина, в дистиллированной воде из материалов БАВ он не выделялся, и его высвобождение исследовали в этаноле (рис. 4).

Характер кинетики выделения куркумина в этанол был схож с более ранним исследованием по контролируемому выделению аскорбата железа из желатин-танниновых гидрогелей [20]. Оптимальной моделью адекватно описывающей процесс высвобождения куркумина была выбрана модель Хигучи ($R^2 > 0.95$), что показывает изотропность процесса диффузии и отсутствие связи между кинетикой процесса высвобождения ЛС и геометрическими параметрами образцов. Что, в свою очередь, подтверждается слабым соответствием экспериментальных данных моделям Бейкера-Лонсдейла и Хиксона-Кроуэлла (R^2 до 0.27), которые основаны на односторонней диффузии лекарственного средства в среду. Малая корреляция (R^2 до 0.46) с мо-

делями нулевого и первого порядка показала непостоянство градиента концентрации при выделении куркумина из полимерной матрицы. Относительно других моделей модель Бейкер-Лонсдейла показала достаточно высокую сходимость ($0.84 < R^2 < 0.99$), что, по всей видимости, являлось индикатором постоянства коэффициента диффузии растворителя в полимерную сетку и следования закону Фика. Константы выделения по модели Хигучи составляли $27,2/2,2/2,2/0,2 \times 10^{-3} \text{ мг}/(\text{см}^2 \times \text{ч}^{0.5})$ соответственно для рецептур, содержащих 1,0/0,5/0,25/0,1 масс.% куркумина. Наибольший процент высвобождения куркумина из материала за 48 ч (22%) был достигнут при минимальном содержании куркумина в гидрогеле (0,1 масс.%). Таким образом, максимальное выделение наблюдалось при минимальной скорости процесса диффузии куркумина. Такой же эффект (снижение доли выделенного вещества с увеличением концентрации куркумина и соответствии фармакокинетики модели Хигучи) наблюдался и ранее для матриц на основе карбоксиметилцеллюлозы-хитозана и связывался авторами с низкой доступностью куркумина в водных растворах [21].

В ходе работы были синтезированы гидрогелевые материалы на основе желатина и таннина с содержанием куркумина от 0,1 до 1,0%. Было установлено, что инкорпорирование куркумина в полимерную сетку прошло успешно и при набухании в дистиллированной воде куркумин из гидрогелей не высвобождается. Введение куркумина в рецептуру снизило сорбцион-

ную емкость гидрогелей в дистиллированной воде с 15 г/г до 7÷9 г/г. Наиболее оптимальной моделью, описывающей процесс выделения куркумина из материалов, была определена модель Хигучи ($R^2 > 0.95$). С помощью описания кинетики выделения было определено, что максимальный релиз (22%) был достигнут при минимальном содержании куркумина в гидрогеле (0.1 масс.%) и минимальной скорости релиза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа была проведена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2021-1349).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nguyen M.K., Alsberg E. Bioactive factor delivery strategies from engineered polymer hydrogels for therapeutic medicine. *Prog Polym Sci.* 2014;39(7):1236–1265. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2013.12.001.
2. Моргачева А.А., Артюхов А.А., Панов А.В., Гордиенко М.Г., Штильман М.И., Межуев Я.О. Синтез поливинилового спирта с метакрилатными группами и гидрогелей на его основе. *Журнал прикладной химии.* 2015;88(4):585–589. EDN: IBYWEB. [Morgacheva A.A., Artyukhov A.A., Panov A.V., Gordienko M.G., Shtilman M.I., Mezhuiev Ya.O. Synthesis of polyvinyl alcohol with methacrylate groups and hydrogels based on it. *Russian Journal of Applied Chemistry.* 2015;88(4): 617–621. DOI: 10.1134/S1070427215040102. EDN: UFABCL].
3. Сенокосова Е.А., Резцова М.А., Севостьянова В.В., Матвеева В.В. Первые результаты создания гибридного гидрогеля на основе фибрина и поливинилового спирта: сравнение с монокомпонентными гидрогелями. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):140–150 [Senokosova E.A., Rezvova M.A., Sevostyanova V.V., Matveeva V.V. The first results of creating a hybrid hydrogel based on fibrin and polyvinyl alcohol: comparison with monocomponent hydrogels. *The Siberian journal of clinical and experimental medicine.* 2023;38(1):140–150 (in Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-140-150. EDN: GAHUCO.
4. Kumar S.S.D., Houreld N.N., Abrahamse H. Biopolymer-Based Composites for Medical Applications. *Encyclopedia of Renewable and Sustainable Materials.* Vol. 2. Elsevier Ltd.; 2020:20–28. DOI: 10.1016/B978-0-12-803581-8.10557-0.
5. Григорьев А.М., Басок Ю.Б., Кириллова А.Д., Сургученко В.А., Шмерко Н.П., Кулакова В.К., Иванов Р.В., Лозинский В.И. и др. Криогенно-структурированный гидрогель на основе желатина как резорбируемая макропористая матрица для биомедицинских технологий. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022;24(2):83–93 [Grigor'yev A.M., Basok Yu.B., Kirilova A.D., Surguchenko V.A., Shmerko N.P., Kulakova V.K., Ivanov R.V., Lozinskiy V.I., et al. Cryogenically structured gelatin-based hydrogel as a resorbable macroporous matrix for biomedical technologies. *Russian journal of transplantology and artificial organs.* 2022;24(2):83–93 (in Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-83-93. EDN: DSIQGI.
6. Плетнев М.Ю., Покидько Б.В. Гидрогель желатина как модель для оценки смачиваемости и водостойкости полипептидных материалов. *Коллоидный журнал.* 2015;77(3):342–347. DOI: 10.7868/S0023291215030143. EDN: TPWKGR. [Pletnev M.Y., Pokid'ko B.V., Trybala A., Starov V.M. Gelatin hydrogel as a model for assessing the wettability and water resistance of polypeptide materials. *Colloidal Journal.* 2015;77(3):321–326]. DOI: 10.1134/S1061933X1503014X. EDN: UGBPUR.
7. Shen Y., Farajtabar A., Xu J., Wang J., Xia Y., Zhao H., Xu R. Thermodynamic solubility modeling, solvent effect and preferential solvation of curcumin in aqueous co-solvent mixtures of ethanol, n-propanol, isopropanol and propylene glycol. *J Chem Thermodyn.* 2019;131:410–419. DOI: 10.1016/j.jct.2018.11.022.
8. Kumari A., Raina N., Wahi A., Goh K.W., Sharma P., Nagpal R., Jain A., Ming L.C., Gupta M. Wound-Healing Effects of Curcumin and Its Nanoformulations: A Comprehensive Review. *Pharmaceutics.* 2022;14(11):2288. DOI: 10.3390/pharmaceutics14112288.
9. Бесчастнов В.В., Юданова Т.Н., Арефьев И.Ю., Чернышев С.Н., Погодин И.Е., Павленко И.В., Тулупов А.А., Леонтьев А.Е. Возможности использования гидрогелевых композиций в лечении ран. *Московский хирургический журнал.* 2019;6(70):17–22 [Beschastnov V.V., Yudanov T.N., Aref'yev I.Yu., Chernyshev S.N., Pogodin I.E., Pavlenko I.V., Tulupov A.A., Leont'yev A.E. Possibilities of using hydrogel compositions in the treatment of wounds. *Mosc Surg J.* 2019;6(70):17–22 (in Russ.)]. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2019.6.17-22. EDN: VEGZSN.
10. Хисамова А.А., Гизингер О.А., Корнова Н.В., Зырянова К.С., Кормазов А.М., Белошангин А.С. Исследование иммунологической и микробиологической эффективности терапии куркумином и метионином, входящих в состав разрабатываемых капсул. *Российский иммунологический журнал.* 2021;24(2):305–310 [Khisamova A.A., Gizinger O.A., Kornova N.V., Zyryanova K.S., Korkmazov A.M., Beloshangin A.S. Studies of immunological and microbiological efficiency of the therapy of curcumin and methionine in the developed capsules. *Russian Journal of Immunology.* 2021;24(2):305–310 (in Russ.)]. DOI: 10.46235/1028-7221-1001-SOI. EDN: NTFRNZ.
11. Снетков П.П., Ситникова В.Е., Успенская М.В., Морозкина С.Н., Олехнович Р.О. Получение волокон на основе гиалуроновой кислоты и куркумина методом электроформования. *Известия Академии*

- наук. Серия химическая. 2020;(3):596–600 [Snetkov P.P., Sitnikova V.E., Uspenskaya M.V., Morozkina S.N., Olekhovich R.O. Hyaluronic acid - curcumin electrospun fibers. *Rus Chem Bul.* 2020;(3):596–600 (in Russ.).]. EDN: DFJRQQ.
12. Кушнир Т.И., Арноцкая Н.Е., Кудрявцев И.А., Митрофанов А.А., Бекашев А.Х., Згода В.Г., Шевченко В.Е. Изучение действия куркумина на эксцизионную репарацию ДНК в клетках U251 мультиформной глиобластомы. *Успехи молекулярной онкологии.* 2021;8(4):75–83 [Kushnir T.I., Arnotskaya N.E., Kudryavtsev I.A., Shevchenko V.E. Study of the effect of curcumin on excision DNA repair in U251 glioblastoma multiforme cells. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2021;8(4):75–83 (in Russ.).]. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-75-83. EDN: EPHBXT.
 13. Roy S., Rhim J.W. Preparation of antimicrobial and antioxidant gelatin/curcumin composite films for active food packaging application. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020;188:110761. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110761.
 14. Musso Y.S., Salgado P.R., Mauri A.N. Smart edible films based on gelatin and curcumin. *Food Hydrocoll.* 2017;66:8–15. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2016.11.007.
 15. Delmar Кю, Bianco-Peled H. Composite chitosan hydrogels for extended release of hydrophobic drugs. *Carbohydr Polym.* 2016;136:570–580. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.09.072.
 16. Facchi S.P., Scariot D.B., Bueno P.V., Souza P.R., Figueiredo L.C., Follmann H.D., Nunes C.S., Monteiro J.P., et al. Preparation and cytotoxicity of N-modified chitosan nanoparticles applied in curcumin delivery. *Int J Biol Macromol.* 2016;87:237–245. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.02.063.
 17. Huang S., Wang J., Shang Q. Development and evaluation of a novel polymeric hydrogel of sucrose acrylate-co-polymethylacrylic acid for oral curcumin delivery. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2017;28(2):194–206. Doi: 10.1080/09205063.2016.1262162.
 18. Meng R., Wu Z., Xie H.Q., Xu G.X., Cheng J.S., Zhang B. Preparation, characterization, and encapsulation capability of the hydrogel cross-linked by esterified tapioca starch. *Int J Biol Macromol.* 2020;155:1–5. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.141.
 19. Song S., Wang Z., Qian Y., Zhang L., Luo E. The release rate of curcumin from calcium alginate beads regulated by food emulsifiers. *J Agric Food Chem.* 2012;60(17):4388–4395. DOI: 10.1021/jf3006883.
 20. Osetrov K., Uspenskaya M., Olekhovich R. The model pH-controlled delivery system based on gelatin-tannin hydrogels containing ferrous ascorbate: iron release in vitro. *Biomed Phys Eng Express.* 2023;9(2):025010. DOI: 10.1088/2057-1976/acbaa1.
 21. Bajpai S.K., Chand N., Ahuja S. Investigation of curcumin release from chitosan/cellulose micro crystals (CMC) antimicrobial films. *Int J Biol Macromol.* 2015;79:440–448. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.05.012.

Поступила в редакцию 17.10.2023

Подписана в печать 25.05.2024

Для цитирования: Осетров К.О., Успенская М.В., Фокина М.И., Литвинов М.Ю. Исследование эффективности использования желатин-таниновых гидрогелей для доставки биологически активных веществ на примере куркумина. *Человек и его здоровье.* 2024;27(1):65–72. DOI: 10.21626/vestnik/2024-1/08. EDN: ZVOUOV.

INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF GELATIN-TANNIN HYDROGELS FOR THE DELIVERY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES USING CURCUMIN AS AN EXAMPLE

© Osetrov K.O., Uspenskaya M.V., Fokina M.I., Litvinov M.Yu.

ITMO National Research University (ITMO University)

49, Kronverksky Ave., St. Petersburg, 197101, Russian Federation

Wound healing is a complex process that requires a comprehensive approach to treatment. Hydrogel materials modified with bioactive substances (BAS) are currently under active development. Such materials represent an alternative to conventional dressings. The inclusion of BAS in their composition opens the way to providing the required properties (antiseptic, antioxidant, etc.). Curcumin is one of a number of polyflavonoids that are being intensively studied for such use.

Objective: in the current work, the method of obtaining gelatin-tannin hydrogels with BAS (curcumin), as well as the efficiency of isolation of the injected substance in vitro and the characteristics of its binding to the polymer matrix are considered.

Materials and methods. The object of the study is gelatin-tannin hydrogels with curcumin. The structure of the materials was studied by IR spectroscopy, the sorption parameters were determined gravimetrically, the release of curcumin was studied by visible spectroscopy and analyzed using conventional pharmacokinetic models.

Results. In the course of the work, hydrogel materials based on gelatin and tannin with a curcumin content from 0.1 to 1.0% were synthesized. It was found that the incorporation of curcumin into the polymer mesh was successful and curcumin is not released from hydrogels when swelling in distilled water. The introduction of curcumin into the formulation reduced the sorption capacity of hydrogels in distilled water from 15 g/g to 7-9 g/g. The Higuchi model ($R^2 > 0.95$) was determined to be the most optimal model describing the process of curcumin extraction from materials. Using the description of the release kinetics, it was determined that the maximum release (22%) was achieved with a minimum curcumin content in the hydrogel (0.1 wt.%) and the minimum release speed.

Conclusion. A method for the synthesis of gelatin-tannin hydrogels with curcumin has been developed. The structure of materials, sorption capacity, and the ability to release BAS have been studied. Further prospects for the inclusion of other BAS of a hydrophobic nature in the composition of hydrogels are shown.

Keywords: hydrogel; drug-delivery; biologically active substance; curcumin; drug release kinetic; IR-spectroscopy.

Osetrov Konstantin O. – Post-graduate student, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3147-4500. E-mail: ko_osetrov@itmo.ru (corresponding author).

Uspenskaya Mayya V. – Dr. Sci. (Tech.), Professor, Director, leading researcher of the Bioengineering Research Center, Director of the Gazprom Neft - ITMO Scientific and Educational Center, Director, Professor of the Center for Chemical Engineering, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2510-2639. E-mail: mv_uspenskaya@itmo.ru

Fokina Maria I. – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Deputy Director of the Center for Chemical Engineering, Senior researcher at the Laboratory of Laser Nonlinear Crystals, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7927-2732. E-mail: mfokina@niuitmo.ru

Litvinov Mikhail Yu. – Post-graduate student, Research engineer, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8875-4776. E-mail: mikhail.litvinov.1996@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The work was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement № 075-15-2021-1349).

Received 17.10.2023

Accepted 25.05.2024

For citation: Osetrov K.O., Uspenskaya M.V., Fokina M.I., Litvinov M.Yu. Investigation of the efficacy of gelatin-tannin hydrogels for the delivery of biologically active substances using curcumin as an example. *Humans and their health*. 2024;27(1):65–72. DOI: 10.21626/vestnik/2024-1/08. EDN: ZVOUOV.