**Синтез частично сшитых эпоксидными олигомерами гиалуронанов**

**для применения в косметологии**

***Ли Е.Г.,1 Моренко Е.О.,1 Лагутина Е.А.,1 Жаворонок Е.С.,1,2 Панов А.В.,1,2 Кедик С.А.1,2***

*Аспирант, 1 курс аспирантуры*

*1МИРЭА – Российский технологический университет,*

*Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,*

*Кафедра биотехнологии и промышленной фармации*

*2Акционерное общество “Институт фармацевтических технологий”*

*E-mail:* li.ekga@yandex.ru

Гиалуроновая кислота представляет собой биоразлагаемый глюкозаминогликан, широко применяемый в косметологии – в частности, в качестве компонента дермальных филлеров. Однако в связи с высокой скоростью биодеградации этого полисахарида инъекции филлеров необходимо возобновлять через непродолжительное время. Заметно снизить частоту инъекционных вмешательств позволит модификация гиалуронанов (ГН) путем частичного химического сшивания – например, эпоксидными олигомерами (ЭО). В рамках осуществления такой модификации в данной работе мы охарактеризовали исходные гиалуронаны и ЭО, а также провели синтез частично сшитых гиалуронанов.

***Цель исследования***: изучение физико-химических свойств исходного гиалуронана и отверждающих агентов для получения частично сшитого полимера.

***Объекты исследования***: натриевые соли гиалуроновой кислоты в широком диапазоне молекулярных масс (ММ) (11.2; 20.2; 50, 1300,1520, 1800 кДа), производства компании Xi'an Lyphar Biotech, Китай, а также ЭО – ди- и триглицидиловые эфиры, производства компании НПП «Макромер», Россия.

Исследования гиалуронанов осуществляли методами дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на приборе DSC 204 F1 PHOENIX (Netzsch) в динамическом режиме со скоростью нагрева 10 К/мин и методом анализа траектории движения частиц (PTA) на приборе NanoSight NS300 (Malvern Panalytical, Великобритания).

На первом этапе исследованы физико-химические свойства ГН и ЭО для определения оптимальных условий синтеза частично-сшитых полимеров. Исследования методом ДСК позволили установить простые корреляции между ММ гиалуронанов и площадью пиков, характеризующих их термодеструкцию (>200 °C). Предложено уравнение, позволяющее оценить ММ ГН по данным ДСК. По результатам метода PTA установлено, что ГН в водных растворах (6.00∙10-4–0.25 мг/мл) представлены в виде клубков, причем не все функциональные группы гликана доступны для атаки сшивающим агентом, а лишь те, что расположены на поверхности клубков. Это влияет на стехиометрию реакции, которая будет отличаться от теоретически рассчитанной.

Следующим этапом работы был выбор сшивающего агента – алифатического ЭО. Поскольку ГН плохо растворим в большинстве растворителей (кроме воды), определяющим фактором при подборе отверждающего агента является растворимость ЭО в воде. В результате количественной оценки растворимости определены два ЭО с наилучшей растворимостью в воде: Лапроксид ДЭГ-1 и Лапроксид БД.

На основе выбранных гиалуронанов и ЭО проведен скрининг-синтез для подбора оптимальных условий сшивания, в ходе которого варьировали ММ ГН, природу ЭО, соотношение ГН : ЭО, рН системы, температуру и продолжительность синтеза. В результате получены образцы частично сшитого гиалуронана и проведена первичная оптимизация условий получения модифицированного продукта.