

О.В. ІЩЕНКО, В.П. ПЛАВАН, І.О. ЛЯШОК

Київський національний університет технологій та дизайну

**БІОСУМІСНІ НЕТКАНІ МАТЕРІАЛИ НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ**

У даній роботі досліджено процеси отримання біосумісних нетканних матеріалів методом електроформування на лабораторній установці капілярного типу. Визначені основні параметри електроформування і морфологічні характеристики одержаних волокон на основі хітозану з додаванням антисептичних препаратів. Встановлено оптимальну напругу електричного поля (30 кВ) та відстань між електродами (9–11 см) для отримання волокон з хітозану з додаванням біосумісного полівінілового спирту та полівінілацетату. В результаті досліджень морфологічних особливостей отриманих волокон методом растрової електронної мікроскопії доведено, що при визначених параметрах електроформування отримуються волокна з діаметром від 0,4 до 0,9 мкм. В результаті визначення статистичного розподілу полімерних волокон у нетканому матеріалі за діаметром встановлено, що 11–20 % волокон мають діаметр 0,4–0,5 мкм, які характеризуються нанорозмірами.

Ключові слова: електроформування, біосумісні волокна, неткані матеріали, хітозан.

O.V. ISHCENKO, V.P. PLAVAN, I.O. LIASHOK

Kyiv National University of Technologies and Design

**BIOCOMPATIBLE NONWOVEN MATERIALS BASED ON CHITOSAN**

The object of research is biocompatible composite nanofiber nonwoven materials with antiseptic properties, obtained by the electrospinning method. One of the most problematic places is the creation of a nonwoven biocompatible composite material with antiseptic and bac-tericidal properties; it has not previously been converted into fibers by electrospinning through high energy and financial costs. The composition of biocompatible polymers is used: chitosan, polyvinyl acetate (PVAC) and polyvinyl alcohol (PVA). The electrospinning method on the capillary type laboratory installation with a «bottom-up» solution is proposed for the production of nonwoven polymeric materials. Biocompatible composite nonwovens with antiseptic properties are obtained. This is due to the fact that the proposed method of electrospinning allows to obtain nonwoven materials with a certain statistical distribution of fibers, has several features when a solution of chitosan in lactic, formic, acetic acids and antiseptic drugs is introduced into the composition. The parameters of electrospinning have been determined and morphological characteristics of the received chitosan-based fibers with addition of antiseptic drugs have been studied. The optimum voltage of the electric field of 30 kV and the distance between the electrodes 9-11 cm are found for obtaining chitosan fibers with the addition of biocompatible polyvinyl alcohol and polyvinyl acetate. As a result of investigations of morphological features for the obtained fibers by raster electron microscopy, it has been proved that fibers with a diameter of 0.4 to 0.9  $\mu\text{m}$  can be obtained at the determined electrospinning parameters. The distribution of polymer fibers in a nonwoven material by diameter shows that 11-20% of fibers have a diameter of 0.4 - 0.5  $\mu\text{m}$ , which are characterized by nanosizes. A part of the fibers obtained in the laboratory installation of capillary electrospinning correspond to the area of nano-dimensions, which opens up prospects for obtaining biocompatible nanofibers with antiseptic and fungicidal properties. Therefore, the production of polymer biocompatible nonwovens by electrospinning can be used to create therapeutic systems.

Key words: electrospinning, biocompatible fibers, nonwoven materials, chitosan.

**Вступ**

Пошук ефективних форм введення лікарських препаратів показав, що фармацевтична технологія розвивається у двох важливих напрямках – розробка лікарських форм нової генерації та удосконалення традиційних лікарських засобів [1, 2]. Нановолокнисті матеріали, отримані методом електроформування, успішно застосовують в медицині та біоінженерії для виготовлення виробів санітарно-гігієнічного, косметологічного та лікувального призначення. З огляду на умови їх використання в контакт з людським організмом, найбільше надається перевага системам з екологічно чистих композицій без застосування високотоксичних розчинників. В науковій літературі є відомості про застосування водних розчинів хітозану, колагену, полівінілацетату та полівінілового спирту для одержання нетканних матеріалів [3, 4].

Одержання біосумісних нетканних матеріалів методом електроформування є прогресивною технологією, яка дозволяє переробляти розчини і розплави різних полімерів, допускає широке варіювання технологічних параметрів виробництва, а також вигідно відрізняється гнучкістю і простотою апаратурного оформлення [5].

Хітозан – це полісахарид, який знаходить все більше застосування в різних областях промисловості і медицини. Це пов'язано з його здатністю розчинятися в кислих середовищах, ранозагоювальними і протизапальними властивостями, антимікробною і фунгіцидною дією [6]. Молекулярна маса, ступінь дезацетилювання і надмолекулярна структура хітозану визначають його біологічну активність [7]. З метою отримання низькомолекулярних препаратів, що мають високу біологічну активність, хітозан піддають контрольованій деструкції. Проте систематичні дослідження зміни кристалічної структури хітозану в цьому процесі відсутні. В той же час, представляє значний інтерес можливість використання нанокристалів хітозану для модифікації полімерів та отримання волокнистих функціональних матеріалів на їх основі [8].

Враховуючи, що жорстко-ланцюговий хітозан утворює високов'язкі розчини з яких важко одержувати нитки і волокна, використовують композиції з вмістом гнучко-ланцюгового поліетиленоксиду у кількості від 5 до 90 %. Також відомо про можливість формування нановолокон зі змішаних розчинів хітозану з іншими полімерами, як природними – колагеном, целюлозою, так і синтетичними – ПВС, полікапроамідом [9–15].

У зв'язку з цим актуальним є пошук нових технологічно прийнятних методів отримання низькомолекулярних нанокристалітів хітозану і дослідження можливості їх застосування в полімерних матеріалах, у тому числі і медичного призначення, та дослідження закономірностей отримання біосумісних нановолокон на його основі способом електроформування.

#### Формулювання цілей

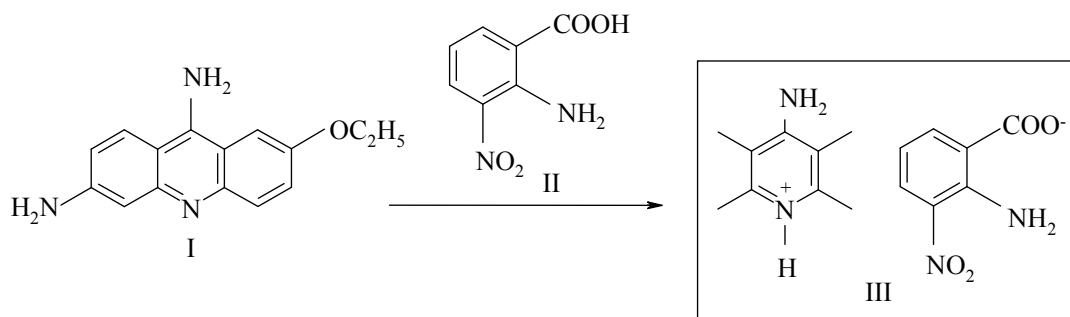
Метою роботи є встановлення можливості отримання біосумісних нетканих матеріалів методом електроформування на лабораторній установці капілярного типу; визначення основних параметрів електроформування і морфологічні характеристики одержаних волокон на основі розчинів хітозану з оцтовою, мурашиною та молочною кислотами з додаванням антисептичних препаратів.

#### Об'єкт та методи дослідження

В роботі досліджено використання хітозану (CAS № 9012-76-4) з додаванням 8–10 % розчину полівінілового спирту (ПВС) марки PVA-17-99 та полівінілацетату (ПВА) (CAS № 9003-20-7). Готували 7-8 % розчини хітозану в молочної (60-відсотковій CAS № 50-21-5), оцтовій (40%-вій CAS 64-19-7) та мурашиній (85-відсотковій CAS 64-18-6) кислотах та досліджували композиції у співвідношенні хітозан : ПВС (1:3), хітозан : ПВА (1:3).

Для надання функціональних (антимікробних, антисептичних, фунгіцидних) властивостей волоконотворюючим полімерам було використано препарат СГ-112 з банку перспективних сполук, синтезованих д. фарм. наук, професором С.Г. Ісаєвим (Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 2010 р.) [16].

Препарат СГ – 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію-3-нітроантранілат, відноситься до похідних 9-аміноакридину. Синтез солі 9-аміноакридинію (III) здійснюється шляхом зливання гарячих етанольних розчинів відповідних нітроантранілових кислот (II) із заміщеними 9-аміноакридину (I):



I – 6,9-діаміно-2-етоксіакридин; II – 3-нітроантранілова кислота; III – 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію-3-нітроантранілат.

Препарат 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію-3-нітроантранілат має широкий спектр фармакологічної дії, що проявляється у протигрибковій, антимікробній, протизапальній, знеболюючій та діуретичній активності та має потенційну дію у відношенні до бензпеніциліну натрієвої солі. Активний по відношенню до патогенних грибів роду *Candida* та роду *Trichophyton*, а також грамположитивних (*Staphylococcus spp.*) та грамнегативних (*Escherichia coli*, *Salmonella choleraesuis*, *S. typhimurium*, *S. dublin*, *S. typhisuis*, *Pseudomonas aeruginosa*) мікроорганізмів. Сполука може знайти застосування у медичній практиці при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах для лікування інфекційних та запальних процесів різної етіології, а також середньої сили больових синдромів [17].

Для визначення поперечних розмірів волокон використовували метод аналізу отриманих цифрових зображень в програмному пакеті ImageJ [18] з наступною статистичною обробкою та графічним аналізом отриманих даних в пакеті Statistica [19].

#### Результати дослідження

Обраний для дослідження природний біосумісний полімер хітозан, розчиняли в мурашиній, молочної, оцтовій кислотах з додаванням як синтетичних пластифікуючих полімерів ПВА та ПВС. Для надання антимікробних та антисептичних властивостей в композицію вводили медичні препарати СГ-112 за рецептурним складом наведених в таблиці. У даній роботі досліджено процеси отримання біосумісних нетканих матеріалів методом електроформування на лабораторній установці капілярного типу з напругою електричного поля 30 кВ. Результати стабільності процесу електроформування наведено в таблиці 1.

#### Дослідження процесу електроформування композицій на основі хітозану

Отримані дані свідчать про те, що стабільне електроформування відбувається для зразків хітозану, які розчинено в оцтовій кислоті з додаванням ПВА, ПВС та медичних препаратів СГ-112. Зразки з молочною та мурашиною кислотами формуються добре з ПВА, а з ПВС електроформування не стабільне. На рисунку 1 представлено процес розщеплення розчину з капіляру на волокна (а) та нетканий матеріал (б).

Встановили, що для одержання однорідних матеріалів, в'язкість розчину композиції повинна знаходитись в межах від 0,4 до 0,9 Па\*с, у вказаному діапазоні в'язкості розчину проходить формування стабільних структур зі щільними переплетіннями волокон. Оптимальна відстань між електродами складає 9-10 см. Одночасне протікання релаксаційного упорядкування надмолекулярної структури полімерів призводить до їх локальної кристалізації. Це відбувається за рахунок високих швидкостей затвердіння

тонких струменів формувального розчину й відсутності приймаючого пристрою, який забезпечує необхідний для формування упорядкованої структури, рівень орієнтаційного витягування.

Таблиця 1

### Результати стабільності процесу електроформування

Зразки	Співвідношення компонентів, у мас. ч.	Формування волокон*
Хітозан (оцт)	1:16	-
Хітозан (оцт) + ПВА	1:3	+
Хітозан (оцт) + ПВА + СГ112	1:3	+
Хітозан (оцт) + ПВС	1:3	-
Хітозан (оцт) + ПВС + СГ112	1:3	+
Хітозан (мур)	1:14	-
Хітозан (мур) + ПВА	1:3	+
Хітозан (мур) + ПВА+СГ112	1:3	+
Хітозан (мур) + ПВС	1:3	±
Хітозан (мур) + ПВС+СГ112	1:3	±
Хітозан (мол)	1:10	-
Хітозан(мол)+ПВА	1:3	-
Хітозан(мол)+ПВА +СГ112	1:5	+
Хітозан(мол)+ПВС	1:3	-
Хітозан(мол)+ПВС+СГ112	1:3	±



а)



б)

Рис. 1. Процес розщеплення розчину з капіляру на волокна методом електроформування (а), одержані неткані матеріали (б)

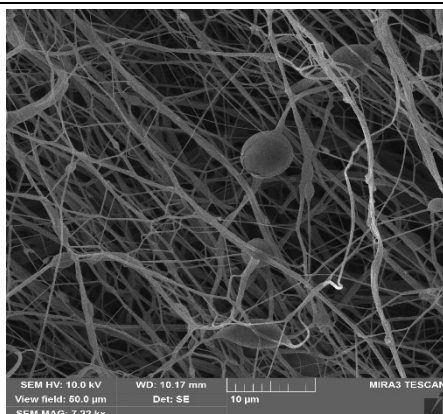
На рисунку 2 наведено мікрофотографії волокон з хітозану, розчиненого в кислотах (оцтова, мурашина, молочна) з додаванням ПВА та ПВС, отримані на електронному скануючому мікроскопі MIRA3 TESCAN у електронному вакуумі. Структура отриманих матеріалів без помітних дефектів.

В результаті визначення статистичного розподілу полімерних волокон у нетканому матеріалі за діаметром встановлено, що 69–94 % волокон мають діаметр 0,4–1,6 мкм залежно від складу розчину. Частина волокон, отриманих на лабораторному пристрої капілярного електроформування, відповідають області нанорозмірів за визначенням Елмарко [20], що відкриває перспективи отримання біосумісних нановолокон з антисептичними властивостями.

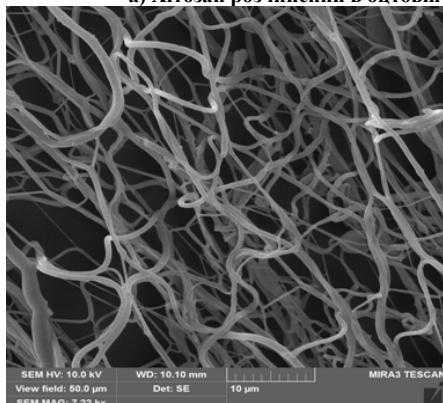
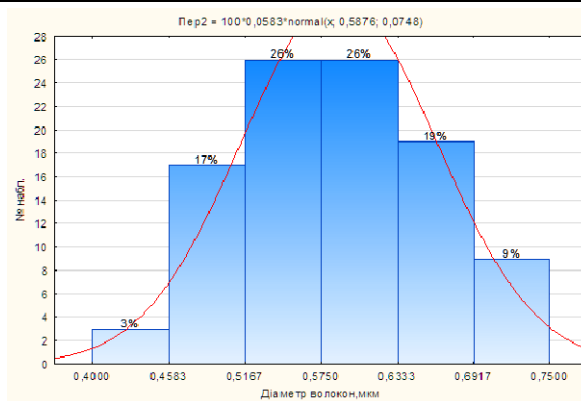
### Висновки

В даній роботі доведено можливість отримання нетканих матеріалів на основі хітозану з додаванням водорозчинних синтетичних полімерів та медичних препаратів методом електроформування. Встановили, що хітозан як самостійний полімер не формується. Тому було використано ПВА та ПВС, як волоконотворюючі синтетичні пластифікуючі полімери. Встановлено, що стабільне електроформування відбувається для зразків хітозана, який розчинено в оцтовій кислоті з додаванням ПВА, ПВС та медичних препаратів СГ-112. Зразки з молочною та мурашиною кислотою формуються добре з ПВА, а з ПВС електроформування не стабільне. Оптимальна відстань між електродами складає 9-10 см.

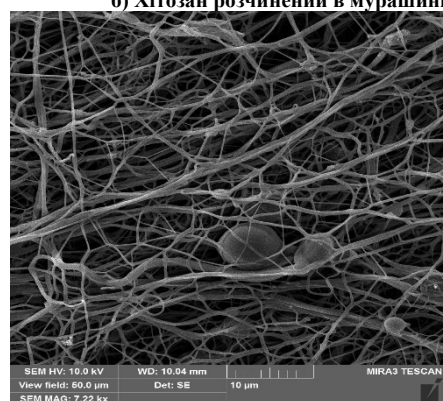
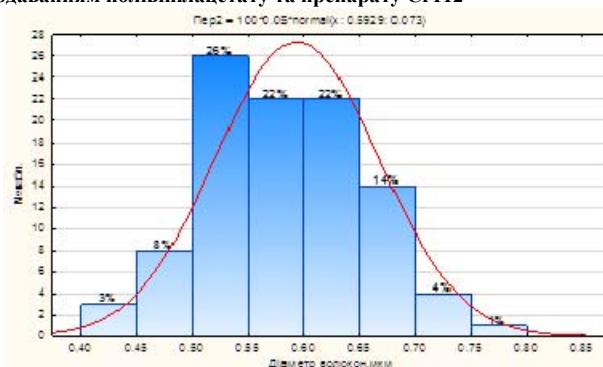
В результаті досліджень морфологічних особливостей отриманих волокон методом електронної мікроскопії доведено, що при визначених параметрах електроформування отримуються волокна з діаметром від 0,4 до 0,9 мкм. В результаті визначення статистичного розподілу полімерних волокон у нетканому матеріалі за діаметром встановлено, що 11–20 % волокон мають діаметр 0,4-0,5 мкм, які характеризуються нанорозмірами.



а) Хітозан розчинений в оцтовій кислоті з додаванням полівінілацетату та препарату Cr112



б) Хітозан розчинений в мурашиній кислоті з додаванням полівінілацетату та препарату Cr112



в) Хітозан розчинений в молочній кислоті з додаванням полівінілацетату та препарату Cr112

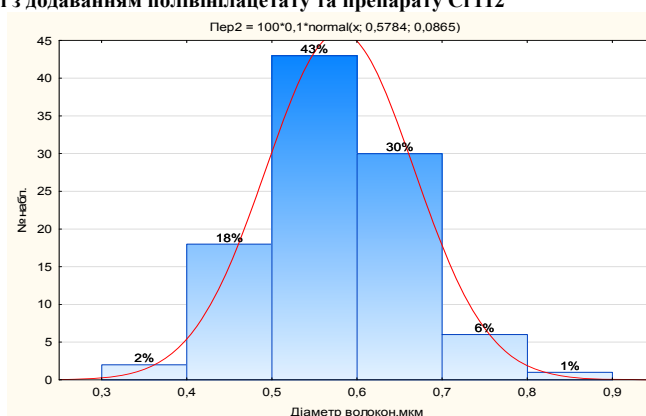


Рис. 2. Мікрофотографії нетканого волокнистого матеріалу, отримані методом електронної мікроскопії та діаграми статистичного розподілу діаметрів волокон

## Література

1. Давтян Л.Л. Полимерные материалы и медицинские пленки / Л.Л. Давтян // Ліки України. – 2000. – № 7-8. – С. 52–55.
2. Давтян Л.Л. Технологічна лінія виробництва лікарських плівок / Л.Л. Давтян, А.Л. Давтян // Фарм. Ж. – 2003. – № 3. – С. 88–92.
3. Liao S. Electrospun nanofibers: Work for medicine? / S. Liao, C.K. Chan, S. Ramakrishna // Front. Mater. Sci. China. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 29–33.
4. Прокопчук Н. Р. Электроформование нановолокон из раствора хитозана (обзор) / Н. Р. Прокопчук, Ж. С. Шашок, Д. В. Прищепенко, В. Д. Меламед // Полимерные материалы и технологии – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 36–56.
5. Aragwal S. Use of electrospinning technique for biomedical applications / S. Aragwal, J.H. Wendorff, A. Greiner // Polymer. – 2008. – Vol. 49. – P. 5603–5621.
6. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives / M. N. Kumar, R. A. Muzzarelli, C. Muzzarelli [et al.] // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104, N 12. – P. 6017–6084.
7. Гальбрайт Л.С. Хитин и хитозан: строение, свойства, применение / Л.С. Гальбрайт // Соревский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 51–56.
8. Прокопчук Н. Р. Электроформование нановолокон из раствора хитозана (обзор) / Н. Р. Прокопчук, Ж. С. Шашок, Д. В. Прищепенко, В. Д. Меламед // Полимерные материалы и технологии. –

2015. – Т. 1. № 2. – С. 36–56.

9. Koliada M. Characterisation of electrospun fibers made of PVA or PVAc and collagen derivative / M. Koliada, O. Ishchenko, V. Plavan and V. Bessarabov // *Vlakna a textile*. – 2018. – Vol. 25 (2). – P. 48–52.
10. Ishchenko O. Producing of nonwoven materials by electrospinning of biocompatible polymers with chitosan addition / O. Ishchenko, V. Plavan, I. Resnytskyi, I. Liashok // *Технологический аудит и резервы производства*. – 2018. – № 5/3(43). – С. 4–7.
11. Yu J.H. The Role of Elasticity in the Formation of Electrospun Fibers / J.H. Yu, S.V. Fridrikh, G.C. Rutledge // *Polymer*. – 2006. – V. 47 (13). – P. 4789–4797.
12. Ohkawa K. Chitosan Nanofiber / K. Ohkawa, K.-I. to Mina // *Biomacromolecules*. – 2006. – V. 7. – P. 3291–3294.
13. Duan B. Electrospinning of chitosan solutions in acetic acid with poly(ethylene oxide) / B. Duan, C. Don // *J. Biomater Sci. Polymer Ed.* – 2004. – V. 15 (6). – P. 797–811.
14. Lou C-W. Preparation of polyethylene oxide/chitosan fiber membranes by electrospinning and the evaluation of biocompatibility / C-W. Lou, J-H. Lin // *Text. Res. J.* – 2008. – V. 78 (3). – P. 254–257.
15. Zhang Y. Preparation of electrospun chitosan/poly (vinyl alcohol) membranes / Zhang Y., Huang X. e.a. / *Colloid. Polymer Sci.* – 2007. – V. 285 (8). – P. 855–863.
16. Ісаєв С.Г. Синтез та антимікробна активність похідних 5-нітро-9- N - R -акридину / С. Г. Ісаєв, О. О. Павлій, О. О. Огіренко, А. О. Ткач, Н. О. Волкова // *Вісник фармації*. – 2000. – № 2. – С. 7–10.
17. Іщенко О.В. Використання похідних акридину для створення нових біологічно активних матеріалів / О.П. Сумська, Н.В. Панченко, О.В. Іщенко // *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій : тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича (12-13 квітня 2018 р.)*. – Х. : НФаУ, 2018. – С. 188–189.
18. Perez J., Pascau J. Image processing with ImageJ, Packt Publishing Ltd. – 2013. – 140 p.
19. Hill, T., Lewicki, P. Statistics: methods and applications: a comprehensive reference for science, industry, and data mining, StatSoft Inc., 2006. 832 p.
20. Технология Nanospider™ [Электронный ресурс] // Элмарко. – Режим доступа : <http://www.elmarco.com/electrospinning/key-features-of-nanofibers/>

#### References

1. Davtyan L.L. Polimernye materialy i medicinskie plenki / L.L. Davtyan // *Liki Ukraïni*. – 2000. – № 7-8. – С. 52–55.
2. Davtian L.L. Tekhnolohichna liniia vyrobnytstva likarskykh plivok / L.L. Davtian, A.L. Davtian // *Farm. Zh.* – 2003. – № 3. – С. 88–92.
3. Liao S. Electrospun nanofibers: Work for medicine? / S. Liao, C.K. Chan, S. Ramakrishna // *Front. Mater. Sci. China*. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 29–33.
4. Prokopchuk N. R. Elektroformovanie nanovolokon iz rastvora hitozana (obzor) / N. R. Prokopchuk, Zh. S. Shashok, D. V. Prischepenko, V. D. Melamed // *Polimernye materialy i tehnologii*. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 36–56.
5. Aragwal S. Use of electrospinning technique for biomedical applications / S. Aragwal, J.H. Wendorff, A. Greiner // *Polymer*. – 2008. – Vol. 49. – P. 5603–5621.
6. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives / M. N. Kumar, R. A. Muzzarelli, C. Muzzarelli [et al.] // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104, N 12. – P. 6017–6084.
7. Gal'brayh L.S. Hitin i hitozan: stroenie, svoystva, primenenie / L.S. Gal'brayh // *Sorovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 51–56.
8. Prokopchuk N. R. Elektroformovanie nanovolokon iz rastvora hitozana (obzor) / N. R. Prokopchuk, Zh. S. Shashok, D. V. Prischepenko, V. D. Melamed // *Polimernye materialy i tehnologii*. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 36–56.
9. Koliada M. Characterisation of electrospun fibers made of PVA or PVAc and collagen derivative / M. Koliada, O. Ishchenko, V. Plavan and V. Bessarabov // *Vlakna a textile*. – 2018. – Vol. 25 (2). – P. 48–52.
10. Ishchenko O. Producing of nonwoven materials by electrospinning of biocompatible polymers with chitosan addition / O. Ishchenko, V. Plavan, I. Resnytskyi, I. Liashok // *Технологический аудит и резервы производства*. – 2018. – № 5/3(43). – С. 4–7.
11. Yu J.H. The Role of Elasticity in the Formation of Electrospun Fibers / J.H. Yu, S.V. Fridrikh, G.C. Rutledge // *Polymer*. – 2006. – V. 47 (13). – P. 4789–4797.
12. Ohkawa K. Chitosan Nanofiber / K. Ohkawa, K.-I. to Mina // *Biomacromolecules*. – 2006. – V. 7. – P. 3291–3294.
13. Duan B. Electrospinning of chitosan solutions in acetic acid with poly(ethylene oxide) / B. Duan, C. Don // *J. Biomater Sci. Polymer Ed.* – 2004. – V. 15 (6). – P. 797–811.
14. Lou C-W. Preparation of polyethylene oxide/chitosan fiber membranes by electrospinning and the evaluation of biocompatibility / C-W. Lou, J-H. Lin // *Text. Res. J.* – 2008. – V. 78 (3). – P. 254–257.
15. Zhang Y. Preparation of electrospun chitosan/poly (vinyl alcohol) membranes / Zhang Y., Huang X. e.a. / *Colloid. Polymer Sci.* – 2007. – V. 285 (8). – P. 855–863.
16. Isaiev S.H. Syntez ta antymikrobna aktyvnist pokhidnykh 5-nitro-9- N - R -akrydynu / S. H. Isaiev, O. O. Pavlii, O. O. Ohirenko, A. O. Tkach, N. O. Volkova // *Visnyk farmatsii*. – 2000. – № 2. – С. 7–10.
17. Ishchenko O.V. Vykorystannia pokhidnykh akrydynu dlia stvorennia novykh biolohichno aktyvnykh materialiv / O.P. Sumska, N.V. Panchenko, O.V. Ishchenko // *Syntez i analiz biolohichno aktyvnykh rehovyn i likarskykh substansii : tezy dopovidei Vseukr. nauk.-prakt. conf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoi 80-richchiu z dnia narodzhennia doktora farmatsevtichnykh nauk, profesora O. M. Haidukevycha (12-13 kvitnia 2018 r.)*. – Kh. : NFAU, 2018. – С. 188–189.
18. Perez J., Pascau J. Image processing with ImageJ, Packt Publishing Ltd. 2013. 140 p.
19. Hill, T., Lewicki, P. Statistics: methods and applications: a comprehensive reference for science, industry, and data mining, StatSoft Inc., 2006. 832 p.
20. Tehnologiya Nanospider™ [Elektronnyy resurs] // Elmarko. – Rezhim dostupa : <http://www.elmarco.com/electrospinning/key-features-of-nanofibers/>

Рецензія/Peer review : 9.5.2019 р. Надрукована/Printed : 3.6.2019 р.

Рецензент: д.т.н., проф. Галавська Л.С.