

**РЕАКЦИОННОЕ СМЕШЕНИЕ ХИТОЗАНА:
НОВЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

*Т.А. Акопова**, *А.Н. Зеленецкий**, *Л.В. Владимиров**,
*А.О. Чернышенко***, *Е.Л. Могилевская**, *В.А. Жорин**,
*С.Н. Зеленецкий**, *Е.А. Марквичева****, *А.Н. Озерин**

*Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН,
Москва, E-mail: akopova@ispm.ru

**Московский государственный текстильный университет им. А.Н. Косыгина,
Москва, E-mail: ashenwizard@mtu-net.ru

***Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
РАН, Москва, E-mail: lemark@ibch.ru

**REACTIVE BLENDING OF CHITOSAN:
A NEW ROUTE TO MATERIALS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS**

*T.A. Akopova**, *A.N. Zelenetskiï**, *L.V. Vladimirov**,
*A.O. Chernyshenko***, *E.L. Mogilevskaya**, *V.A. Zhorin**,
*S.N. Zelenetskiï**, *E.A. Markvicheva****, and *A.N. Ozerin**

*Enikolopov Institute of Synthetic Polymer Materials, RAS, Moscow,
E-mail: akopova@ispm.ru

**Moscow State Textile University, Moscow, E-mail: ashenwizard@mtu-net.ru

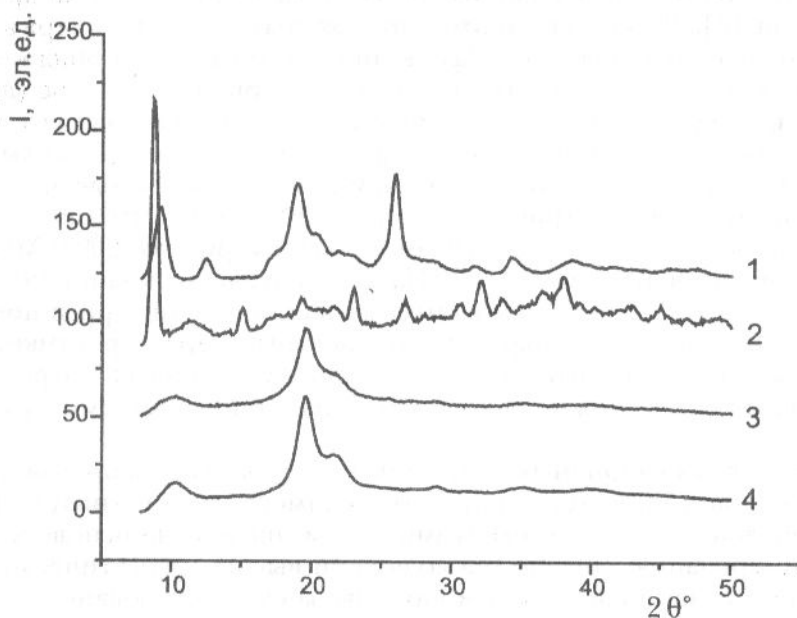
***Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Moscow,
E-mail: lemark@ibch.ru

ABSTRACT

Preparation and characterization of chitosan blends with poly(acryl amide), poly(vinyl alcohol) and polyethylene by reactive polymer solid-state co-extrusion blending is reported. The polymer-analogous transformations are accompanied by intensive trans-chemical reactions, resulting in enhanced compatibility of components.

Метод реакционного смешения в устройствах, создающих высокие сдвиговые напряжения в сильно сжатых твердых веществах, который позволил ранее получить ряд производных хитина и целлюлозы в этих условиях [1–3], был использован нами для получения ультрадисперсных смесей природных и синтетических полимеров. Показано, что в условиях деформирования под давлением твердых реакционных смесей полимеров в присутствии низкомолекулярных реагентов на лабораторной установке (наковальня Бриджмена) и в полупромышленном экструдере с высоким выходом образуются графт-сополимеры хитозана с полиакриламидом, поливиниловым спиртом (ПВС) и полиэтиленом, которые обеспечивают эффективную компатибилизацию смесей полимеров. Такие смеси перспективны для получения биосовместимых и биоразлагаемых композиционных материалов на основе хитозана и синтетических полимеров, представляющих практический интерес в таких областях, как медицина и биотехнология.

В работе был использован хитозан со степенью дезацетилирования 0.90, полученный в ИСПМ РАН при совместном деформировании хитина с твердым NaOH в экструдере [4]. На рисунке приведены дифрактограммы исходного хитина, реакционной смеси после механохимической обработки и выделенного образовавшегося хитозана в сравнении с полученным в традиционных условиях (в водной суспензии концентрированного раствора NaOH) образцом. Как видно из представленных на рисунке данных (кривая 2), образовавшийся хитозан в реакционной смеси полностью рентгеноаморфен.



Дифрактограммы исходного хитина (1), хитина после механохимической обработки с твердым натром (2), хитозана (СД 0.90), полученного твердотельным синтезом (ИСПМ РАН) (3), хитозана (СД 0.90), полученного традиционным способом (Flonac, Япония) (4)

Степень кристалличности выделенного из реакционной смеси хитозана (кривая 3), оцененная отношением рассеяния от кристаллической фракции к полному рассеянию от образца, составляет не более 25%. Смешение такого хитозана с другими полимерами должно приводить к получению композитов с новыми свойствами и улучшенной совместимостью.

Проведение щелочного дезацетилирования хитина в экструдере в присутствии поливинилацетата при равном соотношении элементарных звеньев полимерных компонентов привело к образованию интенсивно привитой полимерной системы. Последовательным фракционированием продуктов холодной, горячей водой и 2%-ной уксусной кислотой были получены фракции сополимеров, содержащие ПВС и хитозан в различных соотношениях. Степень дезацетилирования

обоих полимеров в выбранных условиях проведения процесса составляет $97 \pm 2\%$, как показано исследованием полученных фракций методами ИК-спектроскопии и широкоугольного рассеяния рентгеновских лучей. Для оценки содержания компонентов использовали соотношения интенсивностей полос деформационных колебаний аминогрупп хитозана (1590 см^{-1}) и метиленовых групп ПВС (850 см^{-1}) в спектрах композитных пленок. В качестве систем сравнения были приготовлены пленки путем смешения растворов хитозана и промышленного ПВС при различных соотношениях компонентов. Фракция сополимеров, содержащая 50 мольн.% хитозана, растворяется в холодной воде при нейтральных значениях pH и представляет особый интерес, так как это нехарактерно для обоих гомополимеров. Эти продукты были успешно применены в качестве носителей биоактивных компонентов при создании полимерных покрытий на раны и в качестве компонента оболочки микрокапсул, содержащих живые животные клетки. Оценка физико-механических свойств пленок, приготовленных из водного раствора сополимера с содержанием хитозана 5 мольн.%, показывает улучшение пластических свойств материала и прочности на разрыв по сравнению с пленками из чистого ПВС.

Возможность протекания перекрестных химических реакций в смесях полимеров в условиях давления со сдвигом была использована нами при получении смесей хитозана с такими химически инертными полимерами, как полиолефины. Ранее была показана возможность модификации ПЭ и ПП малеиновым ангидридом в этих условиях, полученные сополимеры содержали до 3 мольн.% привитых ангидридных групп [5]. В данной работе смеси хитозана с ПЭ, содержащие 3–20 мас.% малеинового ангидрида, обрабатывали на наковальнях Бриджмена при давлении 1 ГПа и комнатной температуре и в двухшнековом экструдере (диаметр шнеков 40 мм) при 110°C . ИК-спектры полученных образцов показывают прививку малеинового ангидрида на ПЭ и образование амидокислоты (1700 см^{-1}) при взаимодействии ангидридных групп с хитозаном. Композиционные материалы, состоящие из полиэтиленовой матрицы, наполненной 30 мас.% хитозана, обладают следующими механическими характеристиками: модуль упругости 290,0 МПа, предельное напряжение при разрыве 14,7 МПа, относительное удлинение 14,7%. Модификация композита добавлением в смесь малеинового ангидрида повышает предельное удлинение на 30%, сохраняя прочностные характеристики. Такие смеси представляют большой интерес для получения устойчивых в агрессивных средах амфифильных сорбентов на основе хитозана и биоразлагаемых упаковочных материалов.

Синтез разветвленных гибридных макромолекул проведением полимеризации виниловых мономеров в присутствии другого полимера — известный метод для получения материалов с новыми свойствами, в том числе и на основе хитозана [6]. Графт-сополимеризацию обычно проводят при высокоэнергетическом радиационном воздействии на полимеры и мономеры за счет образования в этих условиях активных центров взаимодействия (радикалов, ионов, свободных электронов), которые наблюдают и при воздействии давления со сдвигом на твердые вещества [7, 8]. В этих условиях на наковальнях Бриджмена при давлении 1–4 ГПа и различных углах поворота наковален происходит полимеризация акриламида практически со 100%-ным выходом [9]. Проведение этого процесса в присутствии хитозана (30–50 мас.%) привело к получению водорастворимых продуктов. Как показывают ИК-спектры продуктов, водорастворимая фракция образцов содержит полосы поглощения ПАА и хитозана. Сравнение соотношений интенсивности полос поглощения пиранозного цикла в районе 1100 см^{-1} и основных полос ПАА для фракций сополимера с различной молекулярной массой показывает, что образуются в основном сополимеры со сравнительно невысокой степенью полимеризации, содержащие до 30 мольн.% хитозана. Наличие сигнала при 5.1 м.д. N-1 N-CH₂ группы и 2.82 м.д. CH₂CO группы в ПМР спектрах образцов (D₂O/DCI) свидетельствует об образовании алкилпроизводных хитозана присоединением аминогрупп к двойной связи акриламида по реакции Михаэля. Разностный ИК-спектр нерастворимой фракции продуктов (5–10% масс.) и ис-

ходного хитозана содержит характеристические полосы поглощения сложноэфирной (1736 см^{-1}) и амидной связи (амиды I и амиды II). Наличие этих полос в спектрах полученных продуктов указывает на прививку образующегося ПАА на хитозан также и за счет реакций алкоголиза и аминлиза амидной группы ПАА гидроксильными и аминогруппами хитозана соответственно, при этом происходит частичная сшивка полимерных цепей.

Таким образом, методом реакционного смешения при деформировании под давлением твердых полимерных смесей с низкомолекулярными реагентами или смесей полимеров и мономеров можно получать привитые сополимеры хитозана и синтетических полимеров и композиции с высокой степенью диспергирования и улучшенной совместимостью, которая определяется, в том числе, протеканием перекрестных химических реакций образующихся *in situ* функциональных групп полимеров.

Авторы благодарны А.С. Кечекьяну за проведение механических испытаний.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (код проекта 04-03-32765).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопова Т.А., Роговина С.З., Вихорева Г.А., Зеленецкий С.Н.* // Высокомолек. соед. Б. 1995. Т.37. № 10. С. 1797–1801.
2. *Роговина С.З., Акопова Т.А., Вихорева Г.А., Горбачева И.Н., Зеленецкий С.Н.* // Высокомолек. соед. А. 1998. Т.40. № 8. С. 1389–1393.
3. *Rogovina S.Z., Akopova T.A., Vikhoreva G.A., Gorbacheva I.N.* // Polym. Degrad. Stab. 2001. V. 73. Iss. 3. P. 557–560.
4. *Rogovina S.Z., Akopova T.A., Vikhoreva G.A.* // J. Appl. Polym. Sci. 1998. V. 70. P. 927–933.
5. *Зеленецкий А.Н., Сизова М.Д., Волков В.П., Артемьева Н.Ю., Егорова Н.А., Никольская В.П.* // Высокомолек. соед. А. 1999. Т. 41. № 5. С. 798–804.
6. *Jenkins D.W., Hudson S.M.* // Chem. Rev. 2001. V. 101. P. 3245–3273.
7. *Бутягин П. Ю.* // Успехи химии. 1994. Т. 63. № 12. С. 1031–1043.
8. *Жорин В.А., Луцейкин Г.А., Разумовская И.В.* // Высокомолек. соед. А. 2001. Т. 43. № 12. С. 2163–2169.
9. *Жорин В.А., Зеленецкий А.Н., Свиштунов В.С.* // Высокомолек. соед. Б. 2001. Т. 43. № 5. С. 920–924.