



Physics is an ever young science, Varna, October, 27 – 29, 2017
Физиката – вечно млада наука, Варна, 27 – 29 октомври 2017 г.

ПОЛИЕЛЕКТРОЛИТНИ КОМПЛЕКСИ МЕЖДУ ХИТОЗАН И АЛГИНАТ, ПОЛУЧЕНИ ЧРЕЗ СМЕСВАНЕ ПРИ ИНЖЕКТОРНО РАЗПРЪСКВАНЕ

¹Мария Марудова, ¹Сотир Сотиров, ²Бисера Пиличева

¹Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“

²Медицински университет – Пловдив

Резюме. В настоящата разработка е изследвано влиянието на условията на смесване върху размера на полиелектролитни комплекси (ПЕК), получени по метода на инжекторно разпръскване. За получаване на ПЕК са използвани два природни слаби полиелектролита – хитозан и алгинат. Средният диаметър на комплексите е определен по метода на динамичното светоразсейване чрез Nanotrac Wave (Анализатор на размери на частици, зета-потенциал и молекулна маса). Установено е, че намаляването на диаметъра на изходната тръба, извеждаща ПЕК от смесителната камера, и увеличаването на нейната дължина водят до намаляване на средния диаметър на комплекса, който е в наноразмерния диапазон. Смесването при по-високо налягане в камерата, което зависи от времето на отворено състояние на дюзите при еднаква геометрия на изходната тръба, също довежда до формирането на по-малки ПЕК. Вероятно обяснение на наблюдаваното явление би могло да бъде тенденцията на ПЕК към агрегация при по-малки скорости и по-дълги времена на смесване.

Ключови думи: смесване на струи; наночастици; полиелектролитни комплекси

Въведение

През последните десетилетия изследванията в областта на нанотехнологи-ята и нанонауката търпят бурно развитие. Те включват широк спектър от на-учни и индустриални дейности, обхващащи фундаментални (физика, химия и биология) и приложни (електроника, енергетика, материалознание) области. Едно от най-съществените достижения на нанотехнологията и нанонауката е получаването и приложението на наноразмерни частици. Те могат да се про-извеждат от различни материали в различни форми, като например сфери, ци-линдри или тръбички. Наночастиците намират приложение в електрониката, енергетиката, магнетизма и оптоелектрониката, биомедицината, фармацията, при разработването на нови материали, както и при мониторинг на околната среда (Liu, 2006).

Един от основните и най-разпространени методи за получаване на наночас-тици е свръхбързото утаяване. Тази техника се прилага за създаване на поли-мерни наночастици, натоварени с различни хидрофобни съединения, вклю-чително и лекарства. При този метод се използва принципът на турбулентно смесване на два флуида, вследствие на което се осъществява бързо утаяване и получаване на наночастици. Процесите на смесване и утаяване се извърш-ват в рамките на няколко милисекунди, като флуидите постъпват в специална смесителна камера.

Едно от вече известните устройства за получаване на наночастици, бази-рано на свръхбързото утаяване, е конфигурираният смесител с впръскващи дюзи (Confined Impingement Jets Mixer – CIJ миксер) (Johnson & Prud'homme, 2003a). При тази конструкция на устройството чрез нагнетителна помпа се създават два насрещно движещи се високоскоростни течни потока, които пос-тъпват едновременно в смесителна камера. По този начин успешно са полу-чени различни видове наночастици (Johnson & Prud'homme, 2003b; 2003c; Akbulut et al., 2009; Lince et al., 2009; Marchisio et al., 2006; Liu et al., 2018; He et al., 2017). Дизайнът на конструкцията е заимстван от отдавна известните Т-миксери, които обикновено се използват за смесване на течности или дейст-ват като химически реактори (Hunter & Nash, 1935; Treybal, 1963). За да се постигне висока ефективност на работа, двата потока, постъпващи в смеси-телната камера, трябва да се движат с една и съща скорост. На практика това изисква приблизително еднаква големина на дебитите на веществата, което, от своя страна, води до ограничаване на най-високо възможната скорост на утаяване. Посочените причини налагат разработването на други устройства, едно от които е многоходовият миксер (Liu et al., 2008; Gindy et al., 2008). При тази конструкция в смесителната камера са направени четири входни от-вора, като, за разлика от смесителната камера на CIJ миксера, течните потоци постъпват под ъгъл. Този тип устройство може да се прилага за широка гама от разтворители и материали. Въпреки това конструкцията е изключително

сложна за изработка, изисква значително време за почистване, както и необходимост от скъпи цифрово програмируеми нагнетателни помпи, за да се контролира потокът на входа на смесителната камера.

В настоящата работа се предлага ново устройство за получаване на полиелектролитни наноконплекси, което е модификация на съществуващите СИ миксери и използва принципите на инжекторното разпръскване.

Материали и методи

Използваните при получаването на полиелектролитните наноконплекси високомолекулен хитозан и натриев алгинат със среден вискозитет са закупени от Sigma-Aldrich и използвани без допълнително пречистване и охарактеризиране.

Полиелектролитните конплекси са получени от 0.1 % разтвори на хитозан и натриев алгинат в ацетатен буфер с pH 5 и йонна сила 0.1 mol/l.

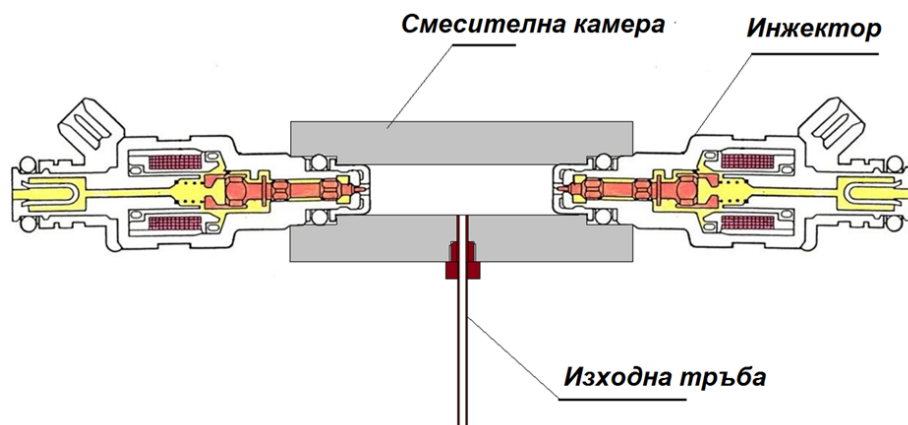
За охарактеризиране на размерите на получените наноразмерни конплекси е приложен методът на динамичното светоразсейване чрез Nanotracs Wave анализатор на размери на частици, зета-потенциал и молекулна маса.

Резултати и дискусия

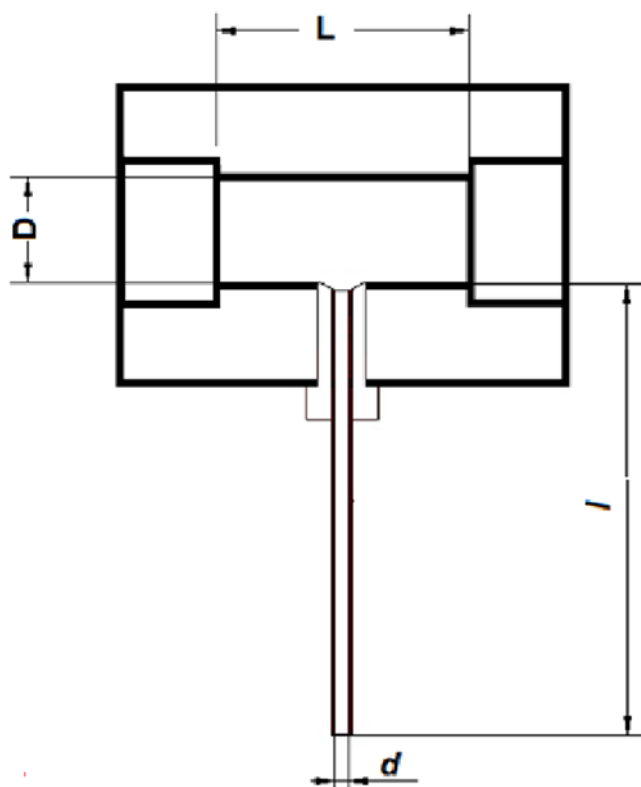
Конструиране и принцип на действие на модифициран СИ миксер

Принципна схема на разработената система за получаване на наночастици е представена на фиг. 1.

Конструкцията се състои от два електромеханични инжектора, разположени под ъгъл 180° един спрямо друг, смесителна камера, към която са захванати инжекторите, и изходен тръбопровод.



Фигура 1. Принципна схема на система за получаване на наночастици



Фигура 2. Схема на смесителна камера

При реализацията на устройството се използва нагнетателна помпа, създаваща постоянно налягане в два резервоара с обем 10 ml, в които се намират двата противоположно заредени полиелектролита. Резервоарите са свързани към електромеханични инжектори чрез полимерни тръби с диаметър 4 mm и дължина 300 mm. Инжекторите се управляват чрез специално разработена за целта микропроцесорна система, позволяваща периодичното им отваряне с определена честота, като по този начин се създават две срещуположни аерозолни струи, движещи се с голяма скорост. Двете струи се срещат в смесителна камера, представена на фиг. 2. Смесителната камера е изработена от тефлон и е с размери $L=18\text{ mm}$, $D=8\text{ mm}$. Към камерата са закрепени двата инжектора, като за осигуряване на връзката между тях се използват силиконови уплътнения. Към камерата е захванат и изходен тръбопровод, чрез който полученият колоиден разтвор от наночастици се отвежда от камерата. За да се

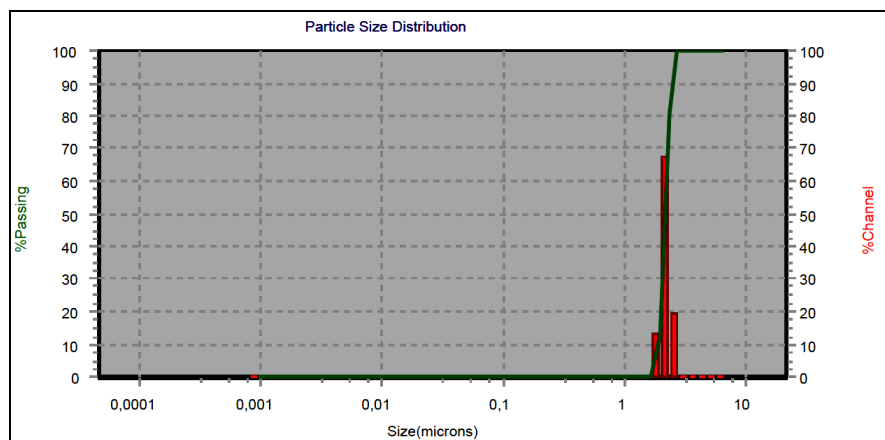
постигне по голяма гъвкавост на системата от експериментална гледна точка, конструкцията е направена така, че позволява промяна на диаметъра и дължината на изходната тръба.

В настоящата работа са използвани тръби от неръждаема стомана, като техните размери – вътрешен диаметър d и дължина l , са представени в таблица 1.

Таблица 1. Размери на изходната тръба

Тип изходна тръба	Дължина l [mm]	Диаметър d [mm]	Отношение l/d
A	38	0,6	63
B	38	0,2	190
C	60	0,2	300

Дължината на изходната тръба трябва да бъде най-малко 10 пъти по-голяма от диаметъра ($l/d > 10$), за да може да се създаде спад на налягането и да се гарантира, че камерата се запълва с течност по време на впръскването на двата флуида (Han et al., 2012). Чрез електронната система за управление на инжекторите се създава възможност за прецизно задаване на времето за впръскване, което може да се променя в диапазона от 10 – 1000 ms. Предвидена е също възможност за задаване на пауза между импулсите на впръскване, като нейната времепродължителност също може да се променя в границите от 10 – 1000 ms. Чрез регулирането на тези параметри се осъществява прецизно поддържане на постоянно налягане на веществата в смесителната камера.



Фигура 3. Разпределение на размерите на полиелектролитни комплекси, получени при дължина на изходната тръба 38 mm и диаметър 0.6 mm

Влияние на налягането в камерата върху размера на полиелектролитните комплекси

В настоящата работа са получени полиелектролитни комплекси при три геометрии на изходната тръба – А, В и С, размерите на които са описани в таблица 1. Примерно разпределение на размерите на комплексите е показано на фиг. 3, а обобщените данни са представени в таблица 2.

Таблица 2. Размери на ПЕК, получени при различна геометрия на изходната тръба

Тип изходна тръба	Среден диаметър на ПЕК [nm]	Полуширина на разпределението [nm]
А	2,140	0,391
В	1,732	0,243
С	0,360	0,285

Увеличаването на отношението l/d за изходната тръба води до намаляване на размера на ПЕК, като при отношение $l/d=300$ средният диаметър на комплексите е в наноразмерния диапазон. Едновременно с това се наблюдава намаляване на полуширината на разпределението. Описаните факти следва да бъде свързани с разликите в наляганията в двата края на изходната тръба. При по-голямо отношение l/d разликата в наляганията е по-голяма, т.е. налягането в камерата също е по-голямо. Следователно увеличаването на налягането в камерата води до намаляване на средния диаметър на ПЕК и на полуширината на разпределението по размери. Всички последващи експерименти са проведени с изходна тръба „С“.

Друга възможност за регулиране на налягането в камерата е промяна на времето за впръскване на полиелектролитите и времето на пауза между импулсите. Резултатите за средния диаметър на ПЕК при вариране на тези параметри са представени в таблица 3.

Таблица 3. Размери на ПЕК, получени при различни времена на впръскване и пауза

Време на впръскване [ms]	Пауза [ms]	Среден диаметър на ПЕК [nm]	Полуширина на разпределението [nm]
40	100	5,05	0,719
100	100	4,18	0,537
100	300	0,5	0,292

Увеличаването на времето на впръскване води до намаляване на средния диаметър на ПЕК и стесняване на разпределението по размери. При малки стойности на времената на впръскване съдържанието на полиелектролит в камерата намалява, в резултат на което налягането се понижава. Пониженото налягане е причина за формирането на по-големи ПЕК.

Увеличаването на паузата между две последователни впръсквания от 100 ms на 300 ms предизвиква значително намаляване на средния диаметър на ПЕК и на полуширината на разпределението по размери.

Заклучение

В настоящата разработка е представен нов метод за получаване на полиелектролитни комплекси чрез смесване при инжекторно разпръскване. Установена е зависимост между налягането на полиелектролитите в смесителната камера и размера на получените комплекси.

Благодарности. Изследването е проведено с финансовата подкрепа на договор FP17-FF-010 на Фонд „Научни изследвания“ към Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“.

REFERENCES

- Akbulut, M., Ginart, P., Gindy, M.E., Theriault, C., Chin, K.H., Soboyejo, W. & Prud'homme, R.K. (2009). Generic method of preparing multifunctional fluorescent nanoparticles using flash nanoprecipitation. *Adv. Functional Materials*, 19, 718 – 725.
- Gindy M.E., Panagiotopoulos, A.Z. & Prud homme, R.K. (2008). Composite block copolymer stabilized nanoparticle: simultaneous encapsulation of organic actives and inorganic nanostructure. *Langmuir*, 24, 83 – 90.
- Han, J., Zhu, Z., Qian, H., Wohl, A.R., Beaman, C.J., Hoye, T.R. & Macosko, C.W. (2012). A simple confined impingement jets mixer for flash nanoprecipitation. *J. Pharm. Sci.*, 101, 4018 – 4023.
- He, Z., Santos, J. L., Tian, H., Huang, H., Hu, Y., Liu, L., Leong K.W., Chen Y. & Mao, H.-Q. (2017). Scalable fabrication of size-controlled chitosan nanoparticles for oral delivery of insulin. *Biomaterials*, 130, 28 – 41.
- Hunter T.G. & Nash A.W. (1935). Liquid–liquid extraction systems. *Ind. Eng. Chem.*, 27, 836 – 845.
- Johnson, B.K. & Prud'homme, R.K. (2003a). Chemical processing and micro-mixing in confined impinging jets. *AIChE J.* 49, 2264 – 2282.
- Johnson, B.K. & Prud'homme, R.K. (2003b). Flash nanoprecipitation of organic actives and block copolymers using a confined impinging jets mixer. *Australian J. Chem.*, 56, 1021 – 1024.

- Johnson, B.K. & Prud'homme, R.K. (2003c). Mechanism for rapid self-assembly of block copolymer nanoparticles. *Phys. Rev. Lett.*, 91, art. no. 118302.
- Lince, F., Marchisio, D.L. & Barresi, A.A. (2009). Smart mixers and reactors for the production of pharmaceutical nanoparticles: proof of concept. *Chem. Eng. Res. & Design*, 87, 543 – 549.
- Liu, D., Zhang, H., Fontana, F., Hirvonen, J.T. & Santos, H.A. (2018). Current developments and applications of microfluidic technology toward clinical translation of nanomedicines. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 128, 54 – 83.
- Liu, W.T. (2006). Nanoparticles and their biological and environmental applications. *J. Bioscience & Bioengineering*, 102, 1 – 7.
- Liu, Y., Cheng C., Liu Y., Prud'homme R.K. & Fox, R.O. (2008). Mixing in a multi-inlet vortex mixer (MIVM) for flash nanoprecipitation. *Chem. Eng. Sci.*, 63, 2829 – 2842.
- Marchisio, D.L., Rivautella, L. & Barresi, A. A. (2006). Design and scale-up of chemical reactors for nanoparticle precipitation. *AIChE J.*, 52, 1877 – 1887.
- Treybal, R.E. (1963). *Liquid extraction*. New York: McGraw-Hill.

CHITOSAN/ALGINATE COMPLEXES PREPARED BY JET MIXING

Abstract. The influence of mixing procedure on the size of polyelectrolyte complexes (PECs) was investigated using modified jet mixing complexation technique. Two natural weak polyelectrolytes – chitosan and alginate were used for PECs formation. All the experiments were done with 0.1% solution of the polyelectrolytes in acetate buffer with pH 5 and ionic strengths 0.1 M. The average particle diameter was determined by the method of dynamic light scattering using the Microtrac Nanotrac Wave Particle Size, Zeta Potential and Molecular Weight Analyzer. It has been found that decreasing the diameter of the outlet tube, which brings PEC out from the mixing chamber, and increasing its length, reduces the average diameter of the complex that is in the nano-size range. Mixing at a higher pressure in the chamber, which depends on the open state of the jets at the same tube geometry, also results in the formation of smaller PECs. Possible explanation for the observed phenomenon could be the tendency of PEC to aggregate at lower velocities and longer mixing times.

Keywords: jet mixing; nanoparticles; polyelectrolyte complexes

✉ **Dr. Maria Georgieva Marudova (corresponding author)**

Faculty of Physics and Technology
University of Plovdiv
24, Tzar Asren St.
4000 Plovdiv, Bulgaria
E-mail: margo@uni-plovdiv.bg