

УДК 541(49+64).547.995.1

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ НЕСТЕХИОМЕТРИЧНЫЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ХИТОЗАНА И ПОЛИСТИРОЛСУЛЬФОНАТНОГО АНИОНА

© 2008 г. И. Ф. Волкова*, М. Ю. Горшкова*, В. А. Изумрудов**

*Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчева Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский пр., 29

**Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Химический факультет
119991 Москва, Ленинские горы

Поступила в редакцию 03.07.2007 г.

Принята в печать 22.11.2007 г.

Взаимодействием хитозана с избыточным количеством полистиролсульфонатных анионов в кислых средах впервые получены комплексы хитозана, отвечающие критериям поведения водорасторимых нестехиометрических полиэлектролитных комплексов. Так, область существования растворимых комплексов сужается при уменьшении степени полимеризации лиофилизированного полианиона вплоть до полного ее вырождения в случае олигомерных анионов. Значение критической концентрации соли, вызывающей фазовое разделение, уменьшалось с ростом относительного содержания блокирующего хитозана в смеси и зависело от соотношения длины цепей полимерных компонентов, что также характерно для нестехиометрических полиэлектролитных комплексов. Полученные данные могут служить основой для создания растворимых комплексов хитозана с полианионами, в том числе биологического происхождения.

ВВЕДЕНИЕ

Широкий спектр биологической активности хитозана, его биосовместимость и биодеградируемость делают этот природный полисахарид особо привлекательным для применения в медицине и фармакологии [1, 2]. Бактерицидность хитозана лежит в основе его использования в качестве покрытий на раны и ожоги [3], он применяется для улучшения биосовместимости имплантантов [4]. При разработке новых лекарственных форм хитозан включают в состав таблеток и полимерных частиц [5, 6], на основе хитозана создаются эффективные и нетоксичные носители для доставки генетического материала в ядра клеток [7]. Производство хитозана не связано с большими затратами, оно экологически безопасно, а биоресурсы возобновляемы.

Протонирование аминогрупп в кислых средах придает хитозану положительный заряд, растворимость в воде и способность взаимодействовать с синтетическими и природными полианионами с

образованием полиэлектролитных комплексов. Комплексообразование хитозана достаточно подробно описано в литературе (см., например, обзор [8]), но в этих работах в основном исследуются биологические свойства материалов, а важные вопросы о строении, структуре, составе и других молекулярных характеристиках самих комплексов остаются открытыми.

Подобную информацию можно извлечь с помощью методов исследования растворов полимеров, которые успешно применяются для изучения водорасторимых нестехиометрических полиэлектролитных комплексов (НПЭК) [9]. Однако неоднородность образцов хитозана, выделяемых из природного сырья, сравнительно узкая область pH, где хитозан растворим, специфическая структура и склонность этого полисахарида образовывать водородные связи препятствуют формированию растворимых НПЭК на его основе. Подавляющее большинство изученных комплексов хитозана с синтетическими и природными полианионами не растворимы в воде [10–15].

В имеющихся единичных сообщениях о растворимых комплексах [16–19] основные усилия

E-mail: mgor@ips.ac.ru (Горшкова Марина Юрьевна), izumrud@genebee.msu.ru (Изумрудов Владимир Алексеевич).

направлены на приготовление прозрачных смесей хитозана и полиамиона, тогда как изучению комплексов и их свойств не уделяется должного внимания. Во многом это обусловлено сложностью предлагаемых путей получения растворимых комплексов, затрудняющих их исследование и возможное практическое применение.

Типичным примером могут служить работы по растворимым комплексам хитозана и гепарина [16, 17]. Предлагаемая авторами процедура их приготовления состоит из последовательных этапов, включающих в себя смешение растворов полимеров, отделение нерастворимой фракции фильтрованием, лиофильное высушивание фильтрата, который называют растворимым комплексом, растворение сухого фильтрата в воде и вторичное фильтрование приготовленного таким образом "растворимого комплекса" с отделением от него образующейся нерастворимой фракции. Ясно, что каждое фильтрование сопровождается частичной потерей обоих полимеров, приводящей к изменению состава конечной смеси, причем этот состав может отличаться от состава образующегося полизелектролитного комплекса. Учет потерь полимеров при фильтровании требует специальных усилий и является непростой задачей, но он особенно необходим при изучении смесей, существенно различающихся содержанием полимерных компонентов. В работах [16, 17] исследовали смеси, в которых содержание одного из полимерных компонентов (хитозана) на порядок превышало содержание другого (гепарина). Очевидно, что в подобных случаях даже небольшое уменьшение общей массы комплекса в процессе фильтрования может сопровождаться значительным изменением его состава. Игнорирование этого обстоятельства приводит к искажению результатов.

Предложение использовать мочевину для приготовления растворимых комплексов хитозана [18, 19] тоже трудно признать удачным. Прием основан на использовании известного свойства концентрированных (6–8 М) растворов мочевины разрушать водородные связи и влиять на гидрофобные взаимодействия [20]. Введением мочевины в смеси растворов хитозана и декстрансульфата удалось понизить мутность, однако полное растворение происходило лишь в 8 М растворах этого соединения [18]. Присутствие мочевины в столь высоких концентрациях затрудняет исследо-

вование комплексов и существенно снижает ценность их практического применения в биологических системах из-за денатурирующего действия мочевины. Предложенное авторами компромиссное решение проводить эксперименты в 4 М растворе мочевины не решает упомянутые проблемы, но приводит к осложнениям, обусловленным неполным переходом комплексов в раствор.

Цель данной работы – поиск путей приготовления растворимых комплексов хитозана, лишенных указанных выше недостатков. При исследовании свойств комплексов особое внимание уделяли выявлению общности в поведении таких систем и изученных ранее НПЭК, которая свидетельствует в пользу образования растворимых НПЭК хитозана.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы

Низкомолекулярную соль KCl ("Лабтех", Россия) квалификации ч.д.а. использовали без дополнительной очистки. Растворы готовили в бидистиллированной воде, которую дополнительно очищали на системе Milli-Q ("Millipore", США).

Препарат хитозана производства Закрытого акционерного общества "Биопрогресс" (степень деацетилирования 90%, массовая доля золя 5%) осаждали из кислых растворов раствором NaOH и лиофильно высушивали, как описано в работе [10]. Характеристическая вязкость полученного образца, измеренная в 2%-ном растворе уксусной кислоты в присутствии 0.2 М ацетата натрия, составила $[\eta] = 3.2 \text{ дL/g}$, что соответствует $M_\eta = 1.17 \times 10^5$ [21]. Использовали хитозан с относительно небольшой молекулярной массой ($M_\eta = 1.4 \times 10^4$, $[\eta] = 0.38 \text{ дL/g}$), который получали кислотным гидролизом образца хитозана по методике [19].

В качестве полиамионов использовали узкие фракции полистиролсульфоната натрия (ПСС-Na) фирмы "DuPont" (Франция–США) со степенью полимеризации 9, 21, 39, 87, 170, 360 и 1700, которые будем обозначать соответственно ПСС-Na(9), ПСС-Na(21), ПСС-Na(39), ПСС-Na(87), ПСС-Na(170), ПСС-Na(360) и ПСС-Na(1700).

Поли-N-этил-4-винилпиридиний бромид (ПЭП) со среднечисленной степенью полимеризации $P_n = 30$ получали исчерпывающим алкилированием 10%-ного метанольного раствора поли-4-ви-

нилпиридина той же степени полимеризации пятикратным избытком бромистого этила при 60°C в течение 20 ч в герметично запаянной ампуле. Продукт осаждали в сухой диэтиловый эфир. Степень алкилирования образца, которую определяли из ИК-спектров по полосам поглощения алкилированного ($\nu = 1640 \text{ см}^{-1}$) и неалкилированного ($\nu = 1600 \text{ см}^{-1}$) звеньев [22], составила более 95%.

Методы исследования

Растворением навесок полимеров в кислых водных растворах готовили растворы ПСС-Na, хитозана и ПЭП, которые затем использовали для приготовления полиэлектролитных комплексов. Конечное значение рН смесей полиэлектролитов составляло 2.4.

Стехиометрические нерастворимые комплексы получали непосредственно в кювете, смешивая растворы полимерных компонентов в эквимольном соотношении $Z = [\text{хитозан}]/[\text{ПСС-Na}] = [\text{ПЭП}]/[\text{ПСС-Na}] = 1$ (в квадратных скобках указаны мольные концентрации ионогенных групп полимеров). Концентрация каждого полимера в смеси 6.25×10^{-4} осново-моль/л.

Водорастворимые комплексы получали титрованием разбавленного раствора ПСС-Na относительно концентрированным раствором хитозана (1.3×10^{-3} моль/л). Опыты проводили при постоянном перемешивании с интервалом 15 мин между введениями порций титранта. Готовили прозрачные смеси различных составов $Z = [\text{хитозан}]/[\text{ПСС-Na}]$, конечная концентрация ПСС-Na в которых была одинаковой и равной 6.25×10^{-4} осново-моль/л.

Границы областей фазового разделения в водно-солевых растворах смесей полимерных компонентов устанавливали титрованием растворимых комплексов определенного состава концентрированным (4 M) раствором хлористого калия. Определяли концентрацию соли в точке помутнения ($[\text{KCl}]^*$) и в точке окончательного растворения смеси ($[\text{KCl}]^{**}$). Опыты проводили при постоянном перемешивании с интервалом 10 мин между введениями порций титранта.

Для потенциометрических измерений использовали рН-метр "Beckman Ф-70" с комбинированным электродом.

Турбидиметрическое титрование осуществляли на спектрофотометре "Specord M-40" ("Carl Zeiss", Jena, Германия) последовательным добавлением концентрированного раствора титранта (поликатиона или хлористого калия) в стандартную кварцевую кювету с раствором образца. Измерения проводили при постоянном перемешивании и комнатной температуре, фиксируя оптическую плотность при длине волны 450 нм, при которой ни один из полимерных компонентов не поглощал свет. За критерий прозрачности смесей принимали значения оптической плотности D_{450} , не превышающие 0.02.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Специфическая структура хитозана, представляющего собой продукт деацетилирования относительно жесткого природного полисахарида хитина, предопределяет сложность и неоднозначность его поведения в водных средах. Это связано главным образом с молекулярной полидисперсностью образцов, их композиционной неоднородностью, рН-зависимой растворимостью и склонностью к образованию внутри- и межмолекулярных водородных связей. Чтобы свести к минимуму осложняющее действие указанных факторов, в работе использовали образец хитозана небольшой ММ, но с высокой степенью деацетилирования, обеспечивающей присутствие первичных аминогрупп практически в каждом сахарном остатке. Комплексообразование изучали в разбавленных кислых растворах при рН 2.4, где хитозан протонирован, а вероятность образования водородных связей минимальна. Кроме того, в качестве полианиона была выбрана натриевая соль сильной полистиролсульфокислоты, полностью ионизованной в условиях опытов.

Нерастворимые стехиометрические комплексы

Смешение растворов полиэлектролитов в эквимольном (по зарядам) соотношении $Z = [\text{хитозан}]/[\text{ПСС-Na}] = 1$ приводило к фазовому разделению в смесях хитозана со всеми изученными фракциями ПСС-Na. Аналогичным образом вели себя смеси растворов тех же фракций с раствором гибкого линейного поликатиона ПЭП при $Z = [\text{ПЭП}]/[\text{ПСС-Na}] = 1$. Это неудивительно, поскольку для подавляющего большинства изученных пар полиелектролитов смешение их

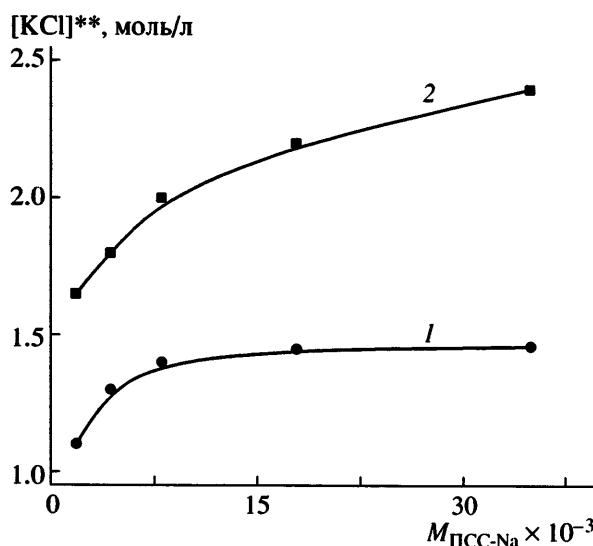


Рис. 1. Зависимость критической концентрации соли $[KCl]^{**}$, соответствующей полному растворению эквимольных смесей ПСС-На с хитозаном (1) и ПЭП (2) от ММ полианиона. Здесь и далее $[\text{ПСС-На}] = 6.25 \times 10^{-4}$ осново-моль/л, рН 2.4.

эквимольных растворов вызывает появление опалесценции (или осадка), обусловленное образованием нерастворимых стехиометрических ПЭК. Перевод стехиометрических ПЭК в раствор возможен лишь после глубокого разрушения кооперативной системы межцепных солевых связей, что обычно достигается введением относительно больших количеств низкомолекулярного электролита. Значение критической концентрации соли $[KCl]^{**}$, соответствующей полному растворению системы, определяли турбидиметрическим титрованием эквимольной смеси полиэлектролитов концентрированным раствором хлористого калия. Увеличение длины цепи полианиона приводило к повышению значений $[KCl]^{**}$ в обеих системах (рис. 1), причем наибольший прирост наблюдался в области олигомерных анионов, когда степень полимеризации ПСС-На сравнима со степенью полимеризации хитозана (кривая 1) или ПЭП (кривая 2). Это согласуется с результатами подобных исследований других пар полионов [23, 24], подтверждая известный тезис об определяющем влиянии длины цепи короткого компонента на стабильность полимер-полимерного комплекса [25].

Комплекс хитозан-ПСС-На (рис. 1, кривая 1) более чувствителен к разрушающему действию соли, чем комплекс ПЭП-ПСС-На (кривая 2), что

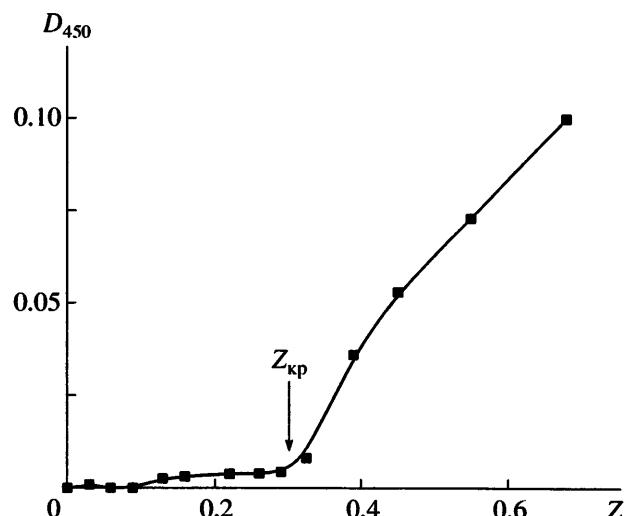


Рис. 2. Кривая турбидиметрического титрования раствора ПСС-На(360) раствором хитозана. Стрелкой отмечен состав смеси $Z_{\text{кр}} = [\text{хитозан}]/[\text{ПСС-На(360)}]$, соответствующий началу фазового разделения.

может быть обусловлено спецификой структуры, неоднородным распределением заряда и высокой жесткостью цепей хитозана, ослабляющих электростатическое взаимодействие с полианионом. Тем не менее комплекс остается вполне стабильным в широком интервале изменения ионной силы раствора вплоть до пороговых концентраций хлористого калия, которые превышают 1 моль/л даже при использовании олигомерного образца ПСС-На(9) (кривая 1). Иными словами, если кислые растворы хитозана и ПСС-На содержат не слишком много соли ($[KCl] < 1$ моль/л), а смешение растворов полимеров не приводит к фазовому разделению, то это указывает на образование растворимых нестехиометрических комплексов.

Водорастворимые нестехиометрические комплексы

Процедура приготовления водорастворимых комплексов сводилась к постепенному добавлению раствора хитозана к раствору полианиона, как это подробно описано в экспериментальной части. На рис. 2 в качестве примера приведена кривая турбидиметрического титрования, полученная для системы хитозан-ПСС-На(360). Видно, что на начальном этапе введение хитозана в раствор полианиона не приводит к фазовому разделению, что свидетельствует об образовании

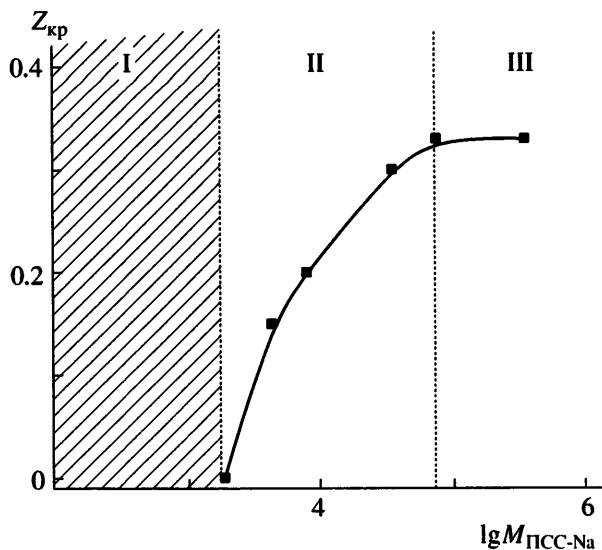


Рис. 3. Зависимость состава смеси Z_{kp} , при котором смеси растворов хитозана и фракции ПСС-На еще остаются растворимыми, от ММ полианиона.

растворимых комплексов. Растворы остаются прозрачными вплоть до некоторого критического состава смеси $Z_{\text{kp}} = [\text{хитозан}]/[\text{ПСС-На}(360)]$, который для данной пары полиэлектролитов составляет 0.3 (отмечено стрелкой). Дальнейшее добавление хитозана сопровождается нарастанием оптической плотности D_{450} из-за появления нерастворимого комплекса и увеличения его количества.

Величины Z_{kp} , которые определяли из кривых турбидиметрического титрования раствором хитозана различных фракций ПСС-На, приведены на рис. 3 в виде зависимости от ММ полианиона. Ход кривой позволяет выделить три области, где система ведет себя по-разному. В области I, относящейся к олигомерным анионам (на рисунке заштриховано), растворимые комплексы не обнаруживаются. Наращивание цепи ПСС-На до некоторой определенной длины создает условия для образования растворимых комплексов, что соответствует переходу в область II. Увеличение степени полимеризации полианиона в этой области существенно расширяет диапазон изменения состава смеси $Z < Z_{\text{kp}}$, в котором комплексы остаются растворимыми. В области III, соответствующей высокомолекулярным фракциям ПСС-На, значения Z_{kp} максимальны и практически не зависят от длины цепи полианиона.

Такое поведение характерно для растворов НПЭК [23, 24] и обусловлено понижением лиофилизирующей способности цепей с уменьшением их степени полимеризации. Образование растворимых НПЭК с короткими лиофилизирующими цепями термодинамически невыгодно, поскольку оно сопровождается потерями трансляционной и конфигурационной энтропии, вызванными иммобилизацией большого числа таких цепей в комплексе [26]. Чем короче полианион, тем большее количество его цепей требуется иммобилизовать, чтобы обеспечить избыток отрицательных зарядов, необходимый для перевода комплекса в растворимое состояние, и тем значительнее энтропийные потери из-за уменьшения общего числа частиц в растворе. Соответственно область существования растворимых НПЭК сужается (Z_{kp} уменьшается), а в случае олигомерных анионов НПЭК не образуются (рис. 3, область I).

Как показано в следующем разделе, тот же фактор, энтропийный по своей природе, определяет высокую чувствительность растворимых НПЭК хитозана с короткими цепями ПСС-На к действию вводимого низкомолекулярного электролита.

Стабильность растворимых НПЭК в водно-солевых средах

Отличительной чертой НПЭК является их специфическое фазовое поведение в водно-солевых средах. В подавляющем большинстве случаев введение низкомолекулярного электролита в растворы НПЭК не вызывает видимых изменений на начальных стадиях, однако при достижении определенной концентрации соли система претерпевает фазовое разделение, а в относительно концентрированных солевых средах раствор вновь становится прозрачным [9].

Аналогичным образом ведет себя исследуемая система, о чем свидетельствует кривая турбидиметрического титрования смеси хитозан–ПСС-На(1700) состава $Z = 0.15$ концентрированным раствором хлористого калия (рис. 4). На кривой выделяется начальный участок, когда добавление соли вплоть до критической концентрации $[\text{KCl}]^* = 0.3$ моль/л (отмечено стрелкой) практически не сказывается на величине оптической

плотности D_{450} (весьма слабо выраженный подъем значений D_{450} на этом участке может быть обусловлен полидисперсностью образца хитозана). Затем следует второй участок, соответствующий фазовому разделению с максимумом, приходящимся на одномолярный раствор соли, а при достижении второго порогового значения $[KCl]^{**} \approx 2.5$ моль/л происходит полное растворение.

Заметим, что похожие турбидиметрические кривые получали при титровании смесей хитозан–декстрансульфат различного состава раствором хлористого натрия [18]. Однако в этом случае добавление уже первой порции соли сопровождалось последовательным нарастанием мутности, а после достижения максимума фазового разделения происходило столь же плавное ее понижение вплоть до полного растворения системы. Иными словами, на кривых отсутствовал начальный участок, характеризующий устойчивость прозрачных растворов НПЭК к действию соли. Причиной столь важного различия может быть использование авторами 4 М мочевины при получении комплексов, что вносит свои корректиры в поведение системы и не обеспечивает полного растворения исходных комплексов.

Ниже представлены значения критической концентрации $[KCl]^*$, которые определяли из кривых турбидиметрического титрования смесей хитозан–ПСС-На(1700) различного состава Z концентрированным раствором соли.

$Z = [+]/[-]$	0.15	0.22	0.30
$[KCl]^*$, моль/л	0.30	0.23	0.03

Видно, что этот параметр зависит от состава смеси и уменьшается с увеличением Z , т.е. с ростом относительного содержания блокирующего хитозана. Аналогичным образом ведут себя растворимые НПЭК, нагружение которых блокирующим полиэлектролитом приводит к сужению области их существования в водно-солевых средах [9].

Еще одним фактором, позволяющим контролировать протяженность гомогенной области водно-солевых растворов НПЭК, является длина цепи компонентов. Действие этого фактора выражено наиболее отчетливо для пар полионов со сравнимыми степенями полимеризации и выра-

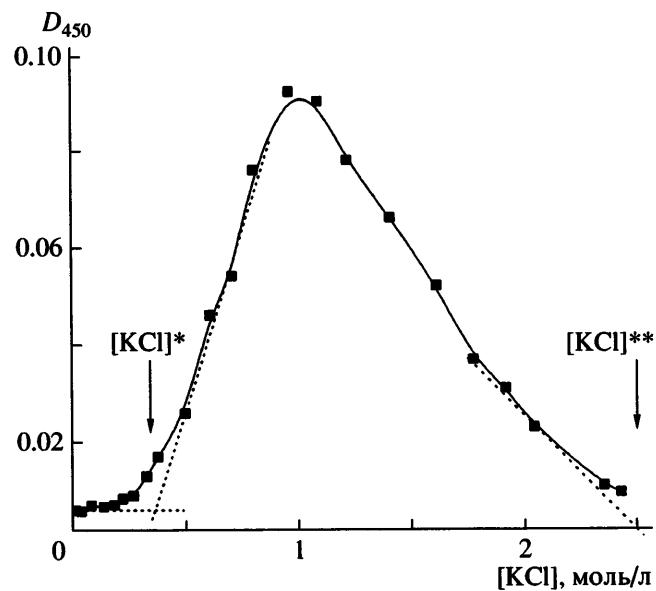


Рис. 4. Кривая турбидиметрического титрования раствора комплекса хитозан–ПСС-На(1700) раствором соли. Стрелками отмечены критические концентрации, соответствующие началу фазового разделения ($[KCl]^*$) и полному растворению смесей ($[KCl]^{**}$). Состав смеси $Z = 0.15$.

жается в снижении величины Z_{kp} с уменьшением длины лиофилизирующего полиэлектролита [23, 24, 27, 28].

Та же закономерность наблюдается в изучаемой системе. Мы провели турбидиметрическое титрование прозрачных смесей раствора хитозана с растворами различных фракций ПСС-На при фиксированном составе $Z = 0.22$ концентрированным раствором хлористого калия. Из кривых, полученных для каждой пары полионов, определяли критическое значение $[KCl]^*$ и строили зависимость этого параметра от ММ полианиона (рис. 5). Как и для исследованных ранее НПЭК, наибольшие изменения критической концентрации соли происходят в области коротких цепей полианиона, лиофилизирующая способность которых резко снижается с уменьшением степени полимеризации. Очевидно, что наблюдаемая дестабилизация растворимого комплекса в солевых средах обусловлена действием того же энтропийного фактора, который препятствует иммобилизации большого числа относительно коротких цепей в комплексе. В результате в комплексообразовании участвует только часть лиофилизирующих полианионов, т.е. состав НПЭК отличается

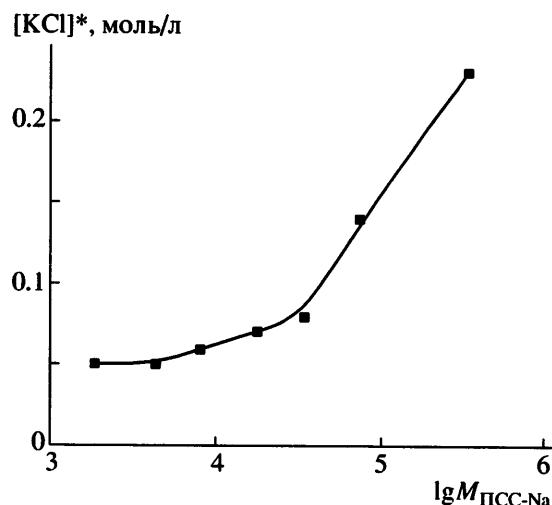


Рис. 5. Зависимость критической концентрации соли $[KCl]^*$, соответствующей началу фазового разделения в растворах смесей хитозана и ПСС-Na, от ММ полианиона. Состав смеси $Z = 0.22$.

от состава смеси Z . Доля связанных в комплекс полианионов падает с переходом ко все более коротким цепям, а уменьшение относительного содержания лиофилизирующего полимера в НПЭК приводит, как и следовало ожидать [9], к снижению значений $[KCl]^*$ (рис. 5).

Для совсем коротких цепей, которые еще не утратили своей лиофилизирующей способности, характерно образование растворимого комплекса, содержащего лишь минимальное их количество, необходимое для его растворения [24]. Перегруженность олигомерных ПСС-Na блокирующими хитозаном должна вызывать резкое снижение устойчивости растворимого комплекса к действию соли, что подтверждается невысокими значениями Z_{kp} в этой области и незначительными изменениями Z_{kp} при варьировании ММ олигомерного ПСС-Na (левая часть кривой на рис. 5).

Таким образом, в настоящей работе продемонстрирована принципиальная возможность получения растворимых комплексов хитозана, отвечающих критериям поведения НПЭК. Полученные данные могут составить основу для создания растворимых комплексов хитозана с полианионами, в том числе биологического происхождения. Это расширяет область применения ПЭК на основе хитозана и делает возможным исследование их свойств в растворах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Illum L. // Pharm. Res. 1998. V. 15. № 9. P. 1326.
2. Kumar Ravi M.N.V. // React. Functional Polymers. 2000. V. 46. № 1. P. 1.
3. Kim H.J., Lee H.C., Oh J.S., Shin B.A., Oh C.S., Park R.D., Yang K.S., Cho C.S. // J. Biomat. Sci., Polym. Ed. 1999. V. 10. № 5. P. 543.
4. Suh Francis J.-K., Matthew H.V.T. // Biomaterials. 2000. V. 21. № 24. P. 2589.
5. Paul W., Sharma C.P. // STP Pharma Sci. 2000. V. 10. № 1. P. 5.
6. Macleod G.S., Collet J.H., Fell J.T. // J. Control. Rel. 1999. V. 58. № 3. P. 303.
7. Liu W.G., Yao K.D. // J. Control. Rel. 2002. V. 83. № 1. P. 1.
8. Ильина А.В., Варламов В.П. // Прикладная биохимия и микробиология. 2005. № 1. С. 9.
9. Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1994. Т. 36. № 2. С. 183.
10. Chavasit V., Kienzle-Sterzer C., Torres J.A. // Polym. Bull. 1988. V. 19. № 3. P. 223.
11. Denuziere A., Ferrier D., Damour O., Domard A. // Biomaterials. 1998. V. 19. № 14. P. 1275.
12. Stoilova O., Koseva N., Manolova N., Rashkov I. // Polym. Bull. 1999. V. 43. № 1. P. 67.
13. Torre P. M., Torrado M., Torrado S. // Biomaterials. 2003. V. 24. № 8. P. 1459.
14. Скорикова Е.Е., Вихорева Г.А., Калюжная Р.И., Зезин А.Б., Гальбраих Л.С., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1988. Т. 30. № 1. С. 44.
15. Paneva D., Stoilova O., Manolova N., Rashkov I. // E-polymer. 2003. № 33. Р. 1.
16. Kweon D.-K., Lim S.-T. // J. Appl. Polym. Sci. 2003. V. 87. P. 1784.
17. Kweon D.-K., Song S.-B., Park Y.-Y. // Biomaterials. 2003. V. 24. № 9. P. 1595.
18. Gamzazade A.I., Nasibov S.M. // Carbohydrate Polymers. 2002. V. 50. № 4. P. 339.
19. Gamzazade A.I., Nasibov S.M. // Carbohydrate Polymers. 2002. V. 50. № 4. P. 345.
20. Гаурович Ф. Химия и функции белков. М.: Мир, 1965.

21. Гамзазаде А. И., Шлинак В. М., Склар А. М., Штыкова Э. В., Павлова С. А., Рогожин С. В. // *Acta Polym. America*. 1985. V. 36. № 8. P. 420.
22. Starodubtsev S.G., Kirsh Yu.E., Kabanov V.A. // *Eur. Polym. J.* 1977. V. 10. № 3. P. 739.
23. Izumrudov V.A., Gorshkova M.Yu., Volkova I.F. // *Eur. Polym. J.* 2005. V. 41. № 6. P. 1251.
24. Izumrudov V.A., Paraschuk V.V., Sybachin A.V. // *J. Drug. Del. Sci. Tech.* 2006. V. 16. № 4. P. 267.
25. Papisov I.M., Litmanovich A.A. // *Adv. Polym. Sci.* 1989. V. 90. № 1. P. 138.
26. Izumrudov V.A., Galaev I.Yu., Mattiasson B. // *Bioseparation*. 1999. V. 7. P. 207.
27. Izumrudov V.A., Kharlampieva E., Sukhishvili S.A. // *Macromolecules*. 2004. V. 37. № 22. P. 8400.
28. Изумрудов В.А., Сыбачин А.В. // Высокомолек. соед. А. 2006. Т. 48. № 10. С. 1849.

Water-Soluble Nonstoichiometric Polyelectrolyte Complexes of Chitosan with a Polystyrenesulfonate Anion

I. F. Volkova^a, M. Yu. Gorshkova^a, and V. A. Izumrudov^b

^a Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences,
Leninskii pr. 29, Moscow, 119991 Russia

^b Faculty of Chemistry, Moscow State University,
Leninskie gory, Moscow, 119991 Russia

e-mail: mgor@ips.ac.ru; izumrud@genebee.msu.ru

Abstract—Chitosan complexes that meet the performance criteria of water-soluble nonstoichiometric polyelectrolyte complexes have been first prepared via the interaction of chitosan with excess polystyrenesulfonate anions in acidic media. Thus, the region of the existence of soluble complexes can be narrowed down through a decrease in the degree of polymerization of a lyophilizing polyanion until fully degenerates as in the case of oligomeric anions. The critical concentration of a salt that brings about phase separation decreases with an increase in the relative content of a blocking chitosan in a mixture and depends on the ratio of chain lengths of polymer components. This is also typical of nonstoichiometric polyelectrolyte complexes. The results of this study may be useful for designing soluble chitosan complexes with polyanions, including those of biological origin.