

## ХАРАКТЕРИСТИКА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРІОГЕЛІВ НА ОСНОВІ ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРТУ І ХІТОЗАНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН

**Г. Ковтун, А. Мисюра**

*Інститут прикладних проблем фізики і біофізики НАН України  
вул. В. Степанченка, 3, Київ 03142, Україна  
e-mail: anna-kovtun@ukr.net*

У даній роботі шляхом криогенної обробки сумішей полівінілового спирту (ПВС) з хітозаном були отримані гідрогелі та досліджені їх фізико-хімічні властивості. Показано, що зі збільшенням концентрації хітозану збільшується ступінь набрякання гідрогелів, їхня сорбційна здатність до ексудату. Встановлені закономірності кінетики десорбції лікарських препаратів із криогелів ПВС/хітозан. Показано, що десорбція лікарських препаратів контролюється дифузією.

*Ключові слова:* криогель, полівініловий спирт, хітозан, лікування ран.

Відомо, що криогелі ПВС отримують із полімерних композицій, що включають ПВС і воду, на основі яких готують 3–25% водні розчини ПВС, які заморожують при температурі від -5 до -196°C упродовж різного часу з подальшим відтаванням відповідних препаратів [1]. Подібна криогенна обробка призводить до перетворення розчинів ПВС у гелі, що мають специфічну структуру і належать до особливої групи, званої криогелями (гелями, утворення яких викликано криогенним впливом).

Завдяки поєднанню механічної міцності, біосумісності й хорошої еластичності криогелі ПВС знаходять застосування в медицині, наприклад, як матеріал для імплантантів в організмі людини [8], у біотехнології як носій іммобілізованих клітин [3] тощо. Гідрогелевий матеріал на основі ПВС [7], отриманий у результаті криогенної обробки, містить лікарські препарати і запропонований для використання в медичних цілях як аплікатор при термічних і хімічних опіках, для лікування запальних процесів.

Криогелі ПВС належать до макропористих гелів, максимальний перетин пор яких перебуває в межах 1–2 мкм. Роль пороутворювачів під час формування криогелю ПВС виконують полікристали замороженого розчинника, після плавлення яких у матеріалі залишаються порожнини, заповнені розтапою рідиною [2]. Фізичні властивості

одержуваного з відомої композиції вихідного водного розчину ПВС такі, що через присутність полімеру замерзання системи завжди супроводжується переохолодженням із подальшим швидким утворенням великої кількості дрібних кристалів льоду, тому просто зміною режимів криогенної обробки (тобто температурними режимами заморожування, витримування в замороженому стані й відтавання) не вдається отримати більш великопористі криогелі ПВС.

Структура криогелів ПВС змінюється під впливом різних добавок. Наприклад, за наявності добавок поверхнево-активних речовин у кількості 0,001–1% утворюються макропористі криогелі ПВС із розміром пор від 2 до 10 мкм [5]. За даними електронної мікроскопії показано, що наявність декстрану сприяє процесові кристалізації ПВС, даючи змогу утворюватися більш впорядкованій і гомогенній структурі [10]. Наявність хітозану, навпаки, порушує утворення кристалів ПВС, що веде до формування матеріалу з нерегулярною, більш пористою структурою зі збільшенням вмісту хітозану [9, 13]. Такі гідрогелі характеризуються більш високою здатністю до набрякання, що є важливою властивістю для систем доставки ліків [10].

Завдяки властивостям хітозану його включення сприяє адгезії системи в місці введення. Внаслідок цього біодоступність лікарських препаратів, які погано абсорбуються, посилюється, як показано після перорального введення гелю сфер хітозан/ПВС у щурів [14]. Так, гелі на основі сумішей ПВС з хітозаном використовувалися для контрольованого вивільнення гормону росту [10], для перорального введення теофіліну або ампіциліну [14]. У роботі [15] показано, що криогель ПВС/хітозан із добавкою лікарських засобів (міноциклін) має виражену ранозагоювальну дію і значно прискорює процес загоєння ран, порівняно з гідрогелями на основі ПВС і альгілату натрію чи марлевими пов'язками.

Таким чином, криогелі ПВС/хітозан є цікавою біосумісною альтернативою іншим видам гідрогелів. Метою даної роботи було створити криогелі на основі сумішей ПВС із хітозаном і визначення їх фізико-хімічних властивостей, встановлення закономірностей впливу складу гелів на кінетику виходу біологічно активних речовин і лікарських засобів.

#### Матеріали та методи

У роботі використовували полівініловий спирт із молекулярною масою 20 kDa, хітозан із молекулярною масою 75 kDa і ступенем деацетилювання 70%.

Молекулярну масу полімерів визначали віскозиметричним методом, при температурі  $25 \pm 0,2^\circ\text{C}$  в капілярному віскозиметрі Уббелюде, діаметр капіляра в якому дорівнює 0,54 мм. Розрахунок молекулярної маси проводили за рівнянням Марка-Куна-Хауїнка [11]. Ступінь деацетилювання хітозану визначали шляхом потенціометричного титрування на іонометрії лабораторному И-160М.

Розчин лактату хітозану мас. %: 2,0 – 3,0 готували шляхом розчинення наважки хітозану в 2% молочній кислоті. рН розчину – 3,9–4,2.

Водний розчин полівінілового спирту, мас. %: 5,0–20,0 готували розчиненням наважки ПВС у воді при перемішуванні на водяній бані при температурі 90°C до розчинення.

Розчин діальдегіду карбоксиметилцелюлози (ДКМЦ) отримували в результаті періодатного окислення натрій карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ) при рН 4,7 в 3% водному розчині Na-КМЦ при концентрації окислювача  $\text{NaIO}_4$  0,5 М і температурі 25°C упродовж 2,5 год. Ступінь окислення у продукті реакції визначають йодометричним методом і УФ-спектрофотометрично за витратою іонів  $\text{IO}_4^-$  і зміною інтенсивності смуги поглинання діальдегіду КМЦ при  $\lambda=222$  нм.

Емульсії лікарських рослинних олій (обліпихова олія, обліпихова олія : ефірна олія чайного дерева = 3:1) отримували таким методом. Наважку лецитину соняшникового розчиняють в олії при нагріванні (40–45°C) і перемішуванні. Отриману масляну фазу вводять у розчин лактату хітозану, перемішують. рН середовища до 4 утримують добавкою молочної кислоти. Емульсію обробляють в установці УЗДН-А при частоті 20 кГц упродовж 10 хв.

Кріогелі на основі ПВС, сумішей ПВС з хітозаном, лікарськими і біологічно-активними компонентами отримували шляхом проведення кількох циклів заморожування-відтавання. Розчини з різним співвідношенням ПВС і хітозану перемішували і заливали в форми. Отриману суміш заморожували при -18°C упродовж 18 год, потім давали відтанути впродовж 1 год при 20°C. Цикл заморожування-відтавання тривалістю годину повторювали тричі.

Дослідження фізико-хімічних властивостей отриманих кріогелів здійснювали за такими параметрами: формостійкість під час насичення сорбентів рідкими середовищами; сорбційна здатність за однобічного контакту з модельним середовищем; ступінь набухання, кінетика виходу лікарських препаратів.

Формостійкість або структурну міцність під час набухання сорбентів визначали шляхом вимірювання площі основи сорбенту до і після його насичення рідиною.

Сорбційну здатність перев'язувальних засобів за однобічного і обмеженого контакту з рідиною визначали на приладі, який включає полімерну чашку, зйомну кришку-диск із прозорого полімерного матеріалу з чотирма вічками діаметром 10 мм з отворами діаметром 1,5 мм і отвором для заповнення чаші модельною рідиною.

Як модельну рідину використовували фізіологічний розчин. Проби гелю зважували (гелі поміщали на підкладках із фільтрувального паперу, вирізаного за шаблоном, діаметром 45 мм) і поміщали на два вічка, заповнені фізіологічним розчином, на одне вічко поміщали підкладку з фільтрувального паперу (без сорбенту), а 4-те вічко залишали відкритим для контролю рівня рідини. Зразки витримували на вічках, підтримуючи постійний рівень модельної рідини,

додаючи її через циліндровий отвір. Контроль рівня рідини здійснювали по 4-му вічку. Потім набухлі гелі на фільтрувальному папері зважували. Сорбційну здатність (M) визначали підвантаженням рідини щодо первинної маси сорбенту і розраховували за формулою:

$$M = \frac{(M_2 - M_1) - M_3}{M_1},$$

де  $M_1$  – маса первинної проби;  $M_2$  – маса вологої проби з вологою підкладкою;  $M_3$  – маса вологої підкладки.

Ступінь набрякання за повного занурення у фізіологічний розчин визначали за формулою:

$$\alpha = (W_s - W_d) / W_d,$$

де  $\alpha$  – абсорбція модельної рідини зразком перев'язувального засобу;  $W_d$  та  $W_s$  – вага зразка перев'язувального засобу – сухого і набухлого відповідно, г.

Кінетику виходу лікарських препаратів із перев'язувальних засобів визначали методом спектрофотометрії на спектрофотометрі «Спекорд М-40». Заздалегідь для кожного лікарського препарату визначали довжину хвилі, яка відповідає максимуму поглинання.

Наважку зразка поміщали в бюкс, заливали фізіологічним розчином (20 мл). Через 10 хв відбирали для аналізу першу пробу, а розчин, який залишився в бюкс, повністю заміняли свіжою порцією фізіологічного розчину (20 мл). На спектрофотометрі вимірювали поглинання ультрафіолетового або видимого випромінювання (%T) водної витяжки при характерній довжині хвилі. Описану операцію проробляли багато разів до припинення десорбції лікарських речовин. За логарифмічною кривою  $D = f(\lg (\%T))$  знаходили значення оптичної густини, яка відповідає величинам відсотка пропускання. За отриманими даними будували графік у координатах  $D = f(\lambda)$  і розраховували кількість лікарського препарату, що перейшов у модельне середовище за певні проміжки часу.

### Результати і їхнє обговорення

Нами були отримані кріогелі ПВС і сумішей ПВС із хітозаном за різних концентрацій і співвідношень компонентів. Розробленим гідрогелям властиві високий вміст води і сорбційна здатність до модельного середовища. Було показано, що кріогелі на основі сумішей ПВС/хітозан характеризуються більш високою здатністю до набухання порівняно з кріогелями ПВС (рис. 1), що є важливою властивістю для систем доставки ліків. Набрякання отриманих гідрогелів не є рН-чутливим.

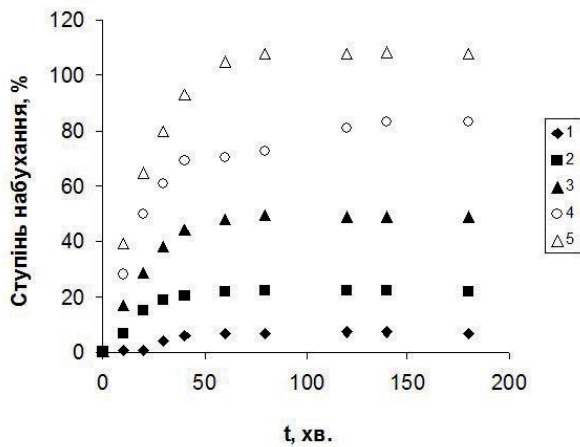


Рис. 1. Залежність ступеня набрякання гелевих пластин ПВС/хітозан від часу витримки в 0,9% розчині NaCl. Концентрація ПВС становить 15 мас.%, концентрація хітозану: 1 – 0 мас.%; 2- 0,2 мас.%; 3 – 0,5 мас.%; 4 – 0,7 мас.%; 5 – 1,0 мас.%.

Здатність до набрякання зростає зі збільшенням концентрації хітозану. Це свідчить про те, що хітозан сприяє утворенню менш зв'язаного гідрогелю. Менш зшиті гідрогелі, як правило, демонструють вище водопоглинання, оскільки зі збільшенням кількості зшивок менше води може підтримуватися у структурі гелю.

Формостійкість гелів також змінюється зі збільшенням концентрації хітозану: від 3% для криогелю ПВС до 20% для криогелю ПВС/хітозан із концентрацією хітозану 1,0 мас.%. Ці дані також свідчать про формування менш зв'язаного гідрогелю ПВС/хітозан. Вивчення формостійкості досліджуваних зразків показало, що останні зберігають свою форму за насичення модельним середовищем. Збільшення площі їх основи на 10–15% свідчить про те, що у разі клінічного використання гелеві пластини стабільно перебуватимуть на поверхні рани, запобігаючи поширенню інфекції за площею рани.

З метою забезпечення антимікробної, знеболювальної активності до складу гелів на основі ПВС/хітозан включали лікувальні препарати. Як модельні лікувальні препарати для введення в гелеві матриці використовували знеболювальні – лідокаїну гідрохлорид, антимікробні – хлоргексидину біглюконат, діоксидин, повідон-йод, йодофор діальдегід КМЦ. У [6] на прикладі діальдегіду карбоксиметилцелюлози показано, що він забезпечує антисептичні властивості за рахунок особливостей комплексів йоду з високополімерами: більш широкий антимікробний спектр дії порівняно з антибіотиками і сульфаніламидами, повна відсутність стійких до йодполімерних комплексів штамів мікроорганізмів, відсутність припікаючої, подразнювальної і токсичної дії як на окремі тканини і органи, так і на організм людини в цілому. Оскільки у II і III фазах запального процесу в задачі лікування входять не тільки сорбційна функція, боротьба з

мікрофлорою, але і зростання грануляційної тканини; стимулювання репаративних процесів у тканинах ранового ложа, до складу гелів вводили також біологічно-активні речовини: екстракт алое, лікарські рослинні олії (обліпихова, ефірна олія чайного дерева).

Включення олій у матрицю гелю має забезпечувати повільну дифузію компонентів олій до контактної поверхні. За патентом [4] передбачається використання сумішей олій (наприклад, вазелінової та обліпихової олій, оливкової та парфумерної олій, кедрової, льняної і пальмової олій та ін.) для синергетичних ефектів їх дії за введення в гелі ПВС. Недоліком даного винаходу є недостатня стабільність отриманої емульсії (не більше 15 хв), залежність однорідності, рівномірності розподілу дисперсного наповнювача в об'ємі гелю від виду олій, її густини, оскільки ПВС не забезпечує достатньої стабілізації таких систем.

Нами для введення в розчин ПВС олій були попередньо емульговані і стабілізовані оболонкою лецитин/хітозан. У цьому разі емульсія добре змішується з розчином ПВС і не відбувається розшарування фаз.

Були досліджені фізико-хімічні властивості кріогелів ПВС/хітозан із включеними до їх складу лікарськими препаратами. Концентрація ПВС у складі гелю становила 15 мас.%, хітозану – 0,7 мас.%. Наявність лікарських препаратів практично не змінює сорбційної здатності і ступеня набрякання гідрогелів, форма гелю зберігається у разі насичення модельним середовищем. Сорбційна здатність за однобічного контакту з фізіологічним розчином для гідрогелів із різними лікарськими препаратами становить 0,2–0,4 г/г, ступінь набрякання – 75–85%, формостійкість – 9–12%.

Антимікробна, знеболювальна й активність гелевих матеріалів проявляються в результаті десорбції активних речовин із матриці. У разі дослідження кінетики виходу лікарських препаратів із кріогелів ПВС/хітозан встановлено, що низькомолекулярні компоненти такі, як хлоргексидину біглюконат, діюксидин, лідокаїну гідрохлорид, повністю виділяються в модельне середовище впродовж однієї доби і вже понад 90% речовини виділяється в перші дві години (рис. 2). Введення до складу гелів високомолекулярних компонентів на прикладі повідон-йоду, йодофору діальдегіду КМЦ призводить до сповільнення виходу лікарських препаратів. Наприклад, для гелів із повідон-йодом лікарські препарати повністю виділяються в модельне середовище впродовж трьох діб (рис. 3), а з ДКМЦ – впродовж семи діб (рис. 4). Швидкість виходу лікарських препаратів також максимальна в перші дві години, однак кількість десорбованої за цей час речовини становить 50–55%. Більш тривала кінетика виходу речовин у разі гелів з ДКМЦ може бути пов'язана зі здатністю ДКМЦ зшивати і молекули ПВС, і хітозану, створюючи таким чином додаткову сітку зв'язків.

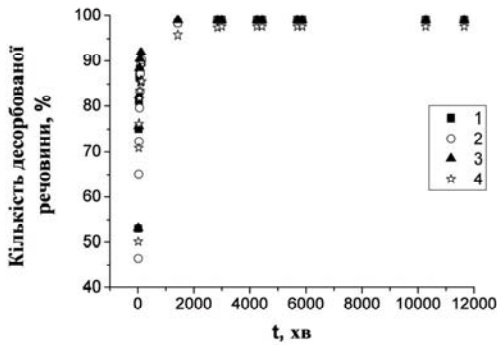


Рис. 2. Кінетика десорбції екстракту алое (1), лідокаїну (2), діоксидину (3), хлоргексидину (4) із гелю ПВС/хітозан (гель 1).

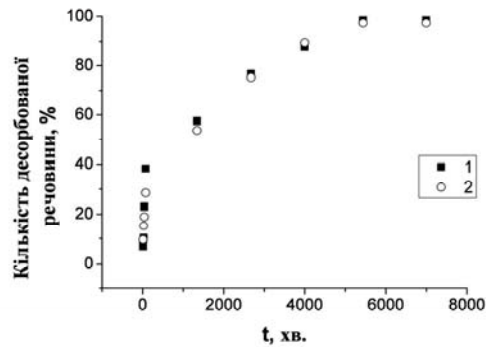


Рис. 3. Кінетика десорбції лідокаїну (1), повідон-йоду (2) із гелю ПВС/хітозан (гель 2).

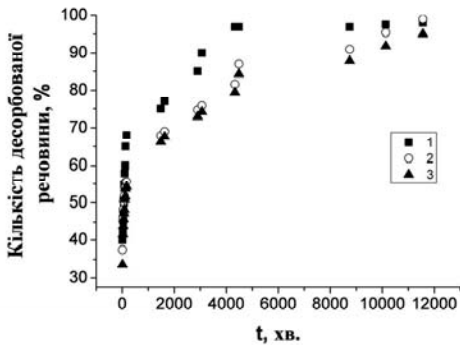


Рис. 4. Кінетика десорбції діоксидину (1), лідокаїну (2) та ДКМЦ (3) із гелю ПВС/хітозан (гель 3).

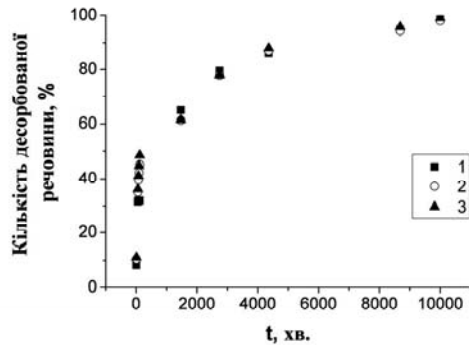


Рис. 5. Кінетика десорбції діоксидину (1), лідокаїну (2) та хлоргексидину (3) із гелю ПВС/хітозан (гель 4).

Введення до складу гелів емульсії олій також впливає на кінетику десорбції лікарських препаратів (рис. 5). Десорбція препаратів стає повільнішою порівняно з гелями ПВС/хітозан і триває у період до 5 діб. Швидкість виходу лікарських препаратів максимальна в перші дві години, кількість десорбованої за цей час речовини становить 50%.

Для аналізу кінетики десорбції лікарських препаратів із гелів використовували рівняння Фіка:

$$\frac{M_t}{M} = kt^n,$$

де ( $M_t/M$ ) – відношення кількості речовини, що виділилася в модельне середовище, до максимальної кількості речовини;  $t$  – час десорбції, хв;  $n$  – показник ступеня, що характеризує природу транспорту речовини в системі;  $k$  – характеристична константа для гідрогелю.

Згідно з [12], дифузія речовини в зовнішнє середовище відповідає закону Фіка, якщо  $n < 0,5$ . У цьому разі, коли носій є сильно набухаючим полімером або існують взаємодії між активною речовиною і матрицею,  $0,5 < n < 1$ . Кінетичні параметри  $n$  і  $k$  були розраховані з графіків у логарифмічних координатах  $\lg(M_t/M) = f(\lg(t))$ :

$$\lg\left(\frac{M_t}{M}\right) = \lg k + n \lg(t).$$

Визначені для гелів різного складу (гелі 1, 2, 3, 4) значення  $n$  для різних лікарських препаратів менше 0,5 (див. таблицю), свідчить про те, що кінетика десорбції підкоряється закону Фіка і відбувається за рахунок дифузії через пори гелю.

Кінетичні параметри десорбції лікарських речовин із гелів ПВС/хітозан

Речовина	n	k	R <sup>2</sup>
Лідокаїн – гель 1	0,31	0,57	0,97
гель 2	0,29	0,52	0,98
гель 3	0,18	0,49	0,97
гель 4	0,20	0,55	0,99
Діоксидин – гель 1	0,30	0,58	0,97
гель 3	0,20	0,50	0,95
гель 4	0,28	0,55	0,98
Повідон-йод – гель 2	0,31	0,51	0,97
ДКМЦ – гель 3	0,19	0,52	0,98
Хлоргексидин – гель 1	0,26	0,56	0,98
гель 4	0,20	0,54	0,99

Отже, отримані гідрогелі на основі сумішей ПВС/хітозан характеризуються більшою сорбційною здатністю, ступенем набухання, гнучкістю й еластичністю порівняно з гелями ПВС. Показано, що зміною складу гелю можна регулювати час десорбції лікарських компонентів і, тим самим, час експозиції гелю на рані. Кінетика десорбції лікарських препаратів визначається дифузією і описується законом Фіка. Розроблені гідрогелі характеризуються високим власним вмістом води, можуть забезпечити вологе середовище і пролонговану десорбцію лікарських препаратів у ділянці рани, поглинати ексудат, що дає змогу рекомендувати їх до застосування в терапії ран.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Лозинский В. И. Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта // Успехи химии. 1998. Т. 67. № 7. С. 641–655.
2. Лозинский В. И., Вайнерман Е. С., Домотенко Л. В. и др. Характерные особенности



- замерзания концентрированных водных растворов поливинилового спирта; взаимосвязь со свойствами гидрогелей, получающихся после оттаивания // Коллоидн. журнал. 1989. Т. 51. № 4. С. 685–690.
3. Пат. РФ МПК C12N11/04, C12P7/56. Имобилизованный биокатализатор, способ его получения и способ получения молочной кислоты с использованием этого биокатализатора / Ефременко Е.Н., Спиричева О.В., Варфоломеев С.Д., Синецкий С.П., Байбак А.В., Лозинский В.И.; №2253677; Заявл. 02.10.2002; Оpubл. 10.06.2005. 3
  4. Пат. РФ МПК C08L29/04, C08K13/02, C08J3/02. Композиция для получения маслонеполненного криогеля поливинилового спирта, способ получения указанного криогеля и маслонеполненный криогель / Лозинский В.И., Подорожко Е.А. № 2326908; Заявл. 23.11.2006; Оpubл. 20.06.2008.
  5. Пат. РФ МПК C08L29/04, C08L101/14, C08J3/075, C07K17/04. Полимерная композиция для получения криогеля поливинилового спирта / Лозинский В.И., Дамшкalin Л.Г.; № 2252945; Заявл. 30.10.2003; Оpubл. 27.05.2005.
  6. Пат. Україна. МПК A61L 15/22, A61L 15/28. Гідрогелева композиція на основі кополімерів хітозану, полівінілового спирту та декстрину для лікування ран / Конопля М.М., Мисюра А.Г. № 70903 U; Заявл. 23.12.2011; Оpubл. 25.06.2012.
  7. Пат. США МПК A61/L 15/16. Cryogel bandage containing therapeutic agent / Wood L.L., Calton G.J.; №5260066; Заявл. 16.01.1992; Оpubл. 09.05.1993.
  8. Пат. США МПК A61K9/20; A61K9/70; A61L15/24; A61L15/44; (IPC1-7): A61L15/16. Poly(vinyl alcohol) cryogel / Linda G. Braddon, David N. Ku, David M. Wootton №5981826; Заявл. 17.09.1997; Оpubл. 09.11.1999.
  9. *Bergera J., Reista M., Mayera J. M.* et al. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004. Vol. 57. P. 35–52.
  10. *Cascone M. G., Maltinti S.* Hydrogels based on chitosan and dextran as potential drug delivery systems // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 1999. Vol. 10. P. 301–307.
  11. *Chandy T., Shrama C. P.* Chitosan – as biomaterial // *Art cells, art org.* 1990. Vol. 18. N 1. P. 1–24.
  12. *Datta A.* Characterization of polyethylene glycol hydrogels for biomedical applications. India: B.E.University of Pune, 2007. 107 p.
  13. *Koyano T., Koshizaki N., Umehara H.* et al. Surface states of PVA/chitosan blended hydrogels // *Polymer.* 2000. Vol. 41. P. 4461–4465.

14. Sugimoto K., Yoshida M., Yata T. et al. Evaluation of poly(vinyl alcohol)-gel spheres containing chitosan as dosage form to control gastrointestinal transit time of drug // *Biol. Pharm. Bull.* 1998. Vol. 21. P. 1202–1206.
15. Sung J. H., Hwang M., Kim J. O. et al. Gel characterisation and *in vivo* evaluation of minocycline-loaded wound dressing with enhanced wound healing using polyvinyl alcohol and chitosan // *Int. J. Pharm.* 2010. Vol. 392. P. 232–240.

*Стаття: надійшла до редакції 03.06.14*

*доопрацьована 19.09.14*

*прийнята до друку 23.09.14*

## DESCRIPTION OF THE PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF POLYVINYL ALCOHOL AND CHITOSAN BASED CRYOGELS FOR WOUNDS TREATMENT

**G. Kovtun, A. Mysyura**

*Institute of Applied Problems in Physics and Biophysics, NAS of Ukraine*

*3, V. Stepanchenko St., Kyiv 03142, Ukraine*

*e-mail: anna-kovtun@ukr.net*

In this paper, through cryogenic processing of mixtures of polyvinyl alcohol (PVA) with chitosan the hydrogels were obtained and their physicochemical properties were investigated. It is shown that the swelling degree of hydrogels and their sorption capacity for fluid increases with chitosan concentration increase. The regularities of drugs desorption kinetics from PVA/chitosan cryogels were established. It is shown that the drugs desorption is controlled by diffusion.

*Keywords:* cryogel, polyvinyl alcohol, chitosan, wound treatment.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРИОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА И ХИТОЗАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН

**А. Ковтун, А. Мисюра**

*Институт прикладных проблем физики и биофизики НАН Украины*

*ул. В. Степанченко, 3, Киев 03142, Украина*

*e-mail: anna-kovtun@ukr.net*

В данной работе путем криогенной обработки смесей поливинилового спирта (ПВС) с хитозаном были получены гидрогели и исследованы их физико-химические свойства. Показано, что с увеличением концентрации хитозана увеличивается степень набухания