DEVELOPMENT OF WET-SPUN ALGINATE FIBERS FOR WOUND DRESSING APPLICATIONS

Anyarat Watthanaphanit

A Dissertation Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy
The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University
in Academic Partnership with
The University of Michigan, The University of Oklahoma,
and Case Western Reserve University
2009

Thesis Title:	Development of Wet-Spun Alginate Fibers for Wound Dressing Applications.
By:	Anyarat Watthanaphanit
Program:	Polymer Science
Thesis Advisors:	Assoc. Prof. Ratana Rujiravanit
	Assoc. Prof. Pitt Supaphol
	Prof. Seiichi Tokura

Accepted by the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, in partial fulfilment of the requirements for the Degree of Doctor of Philosophy.

..... Dean
(Asst. Prof. Pomthong Malakul)

Thesis Committee:

..... (Asst. Prof. Pomthong Malakul)

..... (Assoc. Prof. Ratana Rujiravanit)

..... (Assoc. Prof. Pitt Supaphol)

..... (Prof. Seiichi Tokura)

..... (Dr. Thanyalak Chaisuwan)

..... (Dr. Manisara Phiriyawirut)

ABSTRACT

4782001063: Polymer Science Program
Anyarat Watthanaphanit: Development of Wet-Spun Alginate Fibers for Wound Dressing Applications.
Thesis Advisor: Assoc. Prof. Ratana Rujiravanit, Assoc. Prof. Pitt Supaphol, and Prof. Seiichi Tokura 157 pp.
Keywords: Alginate/ Wet spinning/ Wound dressing

Smart alginate-based wound dressings were successfully developed using the wet spinning process. In order to improve the mechanical properties and include the ability to promote tissue reconstruction of neat alginate fiber, chitin whisker, a nanofibrilla chitin, was incorporated in the alginate wet-spun fibers. Incorporation of low amount of chitin whiskers in the nanocomposite fibers improved the mechanical properties as well as accelerated the biodegradation process of the fibers in the presence of lysozyme. Antimicrobial property was introduced to alginate fibers by coating/incorporating the fibers with silver particles/chitosan whiskers, respectively. Good distribution of silver particles was observed at a low amount of the silver-coated alginate fiber, resulting in the enhancement of the mechanical properties of the fibers. The embedded chitosan whiskers lead the fibers to increase in the tensile strength but lowering the elongation at break. Both of the fibers show antibacterial efficacy against both gram-positive *Staphylococcus aureus* and gram-negative *Escherichia coli*. Lastly, a novel method of using chitosan in the form of an emulsion was proposed in order to overcome the major problem associated with the production of alginate/chitosan hybridized fibers by wet spinning which is the formation of gels due to ionic interactions of the oppositely-charged molecules of alginate and chitosan when these two polymers are directly mixed. By this method, chitosan can be mixed in alginate fiber up to 10% w/w. The alginate/chitosan hybridized fibers showed spotty features of the chitosan-citrate complex micelles on the surface and the inside of the hybridized fibers. Preliminary studies demonstrated that the obtained chitosan-spotted alginate fibers showed great promises as carriers for drug delivery.

บทคัดย่อ

อัญรัตน์ วัฒนพานิช : การพัฒนาเส้นใยอัลจิเนตซึ่งขึ้นรูปด้วยกระบวนการปั่นเปียกเพื่อการนำไปประยุกต์ใช้เป็นวัสดุปิดแผล (Development of Wet-Spun Alginate Fibers for Wound Dressing Applications) อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. รัตนา รุจิรวนิช รศ. ดร. พิชญ์ ศุภผล และ ศ. ดร. เซอิชิ โทกุระ 157 หน้า

เส้นใยอัลจิเนตซึ่งขึ้นรูปด้วยกระบวนการปั่นเปียกถูกพัฒนาให้มีคุณสมบัติที่ดีขึ้นเพื่อการนำไปประยุกต์ใช้เป็นวัสดุปิดแผล การพัฒนาสมบัติเชิงกลรวมถึงสมบัติในการเสริมสร้างการเจริญของเซลล์เนื้อเยื่อบริเวณบาดแผลของเส้นใยอัลจิเนต ทำได้โดยการกระจายเส้นใยระดับนาโนของไคตินซึ่งเรียกว่าไคตินวิสเกอร์ ลงในเส้นใยอัลจิเนต จากการทดลองพบว่าการผสมไคตินวิสเกอร์ลงในเส้นใยอัลจิเนตในปริมาณน้อย ทำให้สมบัติการทนแรงดึงของเส้นใยเพิ่มขึ้น อีกทั้งยังช่วยเพิ่มความสามารถในการสลายตัวของเส้นใยเมื่อมีเอ็นไซม์ไลโซไซม์ด้วย การเตรียมเส้นใยอัลจิเนตที่มีสมบัติต้านจุลชีพทำได้โดยการเคลือบเส้นใยอัลจิเนตด้วยอนุภาคของเงินระหว่างการขึ้นรูปหรือการผสมเส้นใยระดับนาโนของไคโตซาน (ไคโตซานวิสเกอร์) ลงในสารละลายของอัลจิเนตก่อนการขึ้นรูป ผลการศึกษาพบว่าอนุภาคของเงินมีการกระจายตัวดีขึ้นเมื่อใช้เงินในปริมาณน้อยเคลือบลงบนเส้นใยอัลจิเนต เป็นเหตุให้เส้นใยอัลจิเนตซึ่งถูกเคลือบด้วยเงินในอัตราส่วนดังกล่าวมีสมบัติเชิงกลที่ดีขึ้น ในขณะที่การผสมไคโตซานวิสเกอร์ลงในเส้นใยอัลจิเนต ส่งผลให้สมบัติการทนแรงดึงของเส้นใยผสมดังกล่าวเพิ่มขึ้นแต่ความสามารถในการยืดตัวของเส้นใยลดลง เมื่อเปรียบเทียบสมบัติด้านจุลชีพของเส้นใยผสมทั้งสองกับเส้นใยอัลจิเนตพบว่า เส้นใยผสมทั้งสองนั้นสามารถยับยั้งจุลชีพได้ทั้งแบคทีเรียชนิดแกรมบวก (*Staphylococcus aureus*) และแกรมลบ (*Escherichia coli*) ในขณะที่เส้นใยอัลจิเนตไม่มีสมบัติดังกล่าว จากนั้นเนื่องด้วยปัญหาการจับตัวกันเป็นก้อนของสารละลายอัลจิเนตกับไคโตซานซึ่งเกิดจากความแตกต่างระหว่างประจุของสารละลายทั้งสองก่อนการขึ้นรูป จึงมีการคิดค้นวิธีการใหม่ซึ่งช่วยเพิ่มปริมาณไคโตซานที่สามารถผสมลงในเส้นใยอัลจิเนตก่อนการขึ้นรูปด้วยกระบวนการปั่นเปียกได้ ทั้งนี้ปัญหาดังกล่าวสามารถแก้ไขได้โดยการใช้ไคโตซานในรูปของอิมัลชัน จากการใช้วิธีการดังกล่าวพบว่าสามารถเพิ่มปริมาณไคโตซานลงในเส้นใยอัลจิเนตได้มากถึง 10 เปอร์เซ็นโดยน้ำหนัก เส้นใยผสมที่ได้มีลักษณะเป็นตุ่มปรากฏอยู่ทั้งภายในและบนผิวของเส้นใย โดยเป็นตุ่มที่เกิดจากไมเซลล์ของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างไคโตซานและกรดซิตริก นอกจากนี้จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่าเส้นใยผสมที่ได้มีแนวโน้มที่ดีสำหรับการประยุกต์ใช้ในการปลดปล่อยยาอีกด้วย

ACKNOWLEDGEMENTS

Appreciation is expressed to those who have made contributions to this dissertation. First the author gratefully acknowledges her advisor, Assoc. Prof. Ratana Rujiravanit and Assoc. Prof. Pitt Supaphol from The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University for giving her invaluable knowledge, meaningful guidance and beneficial encouragement all along the way. She also would like to express her sincere thanks to Prof. Seiichi Tokura and Prof. Hiroshi Tamura for giving her useful advises and suggestions as well as their kind taking care while she did a part of her research at Kansai University.

She gratefully acknowledges all faculty members and staffs at The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University for their knowledge and assistance. Moreover, she would like to give her special thanks to all members in her research group both from the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University and from Biofunctionalization Lab (Kankyou), Kansai University, as well as all of her friends for their kind assistance.

Asst. Prof. Pomthong Malakul, Assoc. Prof. Ratana Rujiravanit, Assoc. Prof. Pitt Supaphol, Dr. Thanyalak Chaisuwan, Dr. Manisara Phiriyawirut, and Prof. Seiichi Tokura are further acknowledged for being her dissertation committees, making valuable comments and suggestions.

She wishes to express her deep gratitude to her family for their unconditioned love, understanding and very supportive during all these years spent for her Ph.D. study.

Finally, the author is deeply indebted to the Development and Promotion of Science and Technology Talent Project (DPST) for providing a full scholarship as well as encouragement for doing a part of research work in Japan, and partial fund from National Center of Excellence for Petroleum, Petrochemicals, and Advanced Materials and Kansai University. This work would not be carried out successfully without all financial supports.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES

TABLE **PAGE**

LIST OF FIGURES

FIGURE **PAGE**

CHAPTER IV

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

CHAPTER V

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

LIST OF SCHEMES

SCHEME **PAGE**

CHAPTER VI