

УДК 577.114.4, 54-148

## Формування гідрогелів на основі хітозану та поліетиленглікольдисукцинатів

О.Ю. Жолобка<sup>1,2</sup>, І.Т. Тарнавчик<sup>1,2</sup>, А.С. Воронов<sup>1</sup>, З.І. Демчук<sup>2</sup>, О.Г. Будішевська<sup>2</sup>, А.М. Когут<sup>2</sup>, С.А. Воронов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North Dakota State University

Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

<sup>2</sup>Національний університет "Львівська політехніка"

12, вул. С. Бандери, Львів, 79013, Україна

*Синтезовано нові біосумісні ковалентно зшиті гідрогелі на основі хітозану і зшиваючих агентів – поліетиленглікольдисукцинатів. Полімерний каркас гідрогелів формується утворенням міжмолекулярних амідних зв'язків при взаємодії аміногруп хітозану з карбоксильними і естерними групами ПЕГ-дисукцинатів. Властивості нових гідрогелів, зокрема набрякання та фізико-механічні характеристики, можна контролювати в широких межах зміною концентрації полімерів і співвідношення функціональних груп COOH : NH<sub>2</sub> та довжини поліетиленгліколевого ланцюга.*

**Ключові слова:** хітозан, гідрогель, поліетиленгліколь, ацилування, аміноліз.

### Вступ.

Сучасні гідрогелі на основі хітозану, такі як гідрогелеві нано- та мікрочастинки [1, 2] і планарні гідрогелі широко досліджуються в процесах пролонгованої доставки ліків [3], як матриці для контрольованого вивільнення біоактивних молекул і фармацевтичних протеїнів, для інкапсуляції клітин живих тканин і конструювання тканин організму [4], а також як медичні пов'язки для лікування ран, опіків і поверхневих пошкоджень шкіри [5]. Однією з умов застосування таких гідрогелів є фізико-механічні властивості [6], які визначаються методом зшивання макромолекул з утворенням 3D-структур, тобто методом конструювання полімерного каркасу гідрогелю. Показано, що відповідні фізико-механічні властивості гідрогелю переважно досягаються при утворенні ковалентних зв'язків у каркасі гідрогелю за радикальним або конденсаційним механізмом, що потребує відповідних зшиваючих агентів [7]. Серед відомих гідрогелів на основі хітозану тільки ковалентно зшитий гідрогель – єдина система зі стабільним полімерним каркасом (сіткою), що пов'язано з природою ковалентних зв'язків. Для досягнення ковалентного зшивання макромолекул хітозану найчастіше використовуються діальдегіди, а саме, глутаровий альдегід [8–10], гліоксаль [11, 12], а також діізоціанати [13, 14]. Альдегідні групи молекул зшиваючих агентів при взаємодії з аміногрупами хітозану за реакцією Шиффа формують ковалентні зв'язки. Однак, головний недолік діальдегідів як зшиваючих агентів, особливо глутарового альдегіду, – наявність у них токсичних

властивостей [6]. Крім того, відомо, що гліоксаль має мутагенну дію [15]. Практично завжди містяться залишки діізоціанатів або діальдегідів як сліди в кінцевих гідрогелях. Залишкові кількості реакційноздатних зшиваючих агентів повинні обов'язково бути видалені перед використанням, оскільки вони можуть давати небажані реакції з біологічно-активними субстратами, наявними в гідрогелі [16].

Таким чином, формування гідрогелевих структур на основі хітозану через зшивання макромолекул з утворенням ковалентних зв'язків залишається актуальною проблемою. У роботі [5] запропоновано цікавий метод зшивання макромолекул хітозану з використанням як зшиваючих агентів поліетиленгліколів з кінцевими карбоксильними групами при активації їх 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмідом у комбінації з N-гідроксисукцинімідом. Разом з тим, відомо, що при застосуванні такого методу активації карбоксильних груп утворюються побічні продукти N-гідроксисукцинімід і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)сечовина. Безумовно, що бажано видаляти їх з гідрогелів для медичних і біологічних застосувань. Очевидно, науковий і практичний інтерес представляють дослідження взаємодії аміногруп макромолекул хітозану з карбоксильною групою карбоксильного зшиваючого агента на основі поліетиленгліколю без додаткового введення каталізатора.

Нами показано, що при взаємодії поліетиленглікольдисукцинатів з 1-*o*-бензилглюкозаміном (1-*o*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозидом) за підвищених

температур відбувається реакція між аміногрупами 1-бензилглюкозаміну і карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинатів з утворенням ковалентних амідних зв'язків.

Метою роботи було дослідження можливості формування полімерного каркасу гідрогелів при термообробці суміші хітозану з ПЕГ-дисукцинатами без введення додаткових зшиваючих агентів, каталізаторів і активаторів функціональних груп. Дослідження особливостей такої взаємодії та встановлення її умов дало змогу отримати нетоксичні, біосумісні, біодеградебельні гідрогелі на основі хітозану та поліетиленглікольдисукцинатів з кінцевими карбоксильними групами як зшиваючих агентів для створення систем доставки ліків і харчових добавок.

### Експериментальна частина.

**Матеріали.** Поліетиленглікольдисукцинати (2СК-ПЕГ) – діестери поліетиленгліколів і бурштинової кислоти синтезували ацилуванням поліетиленгліколів з молекулярною масою  $M_n$  106 (діетиленгліколь), 300, 600, 1000 і 2000 бурштиновим ангідридом (сукцинангідридом, СА). Синтез проводили протягом 24 год. у розчині 1,4-діоксану за температури 80 °С і мольного співвідношення ланок ПЕГ:СА як 1:2.

**Приготування водорозчинної солі Хіт-2СК-ПЕГ.** Хітозан і 2СК-ПЕГ розчиняли в дистильованій воді за кімнатної температури і перемішували протягом 1–2 год. Концентрацію хітозану у водних розчинах змінювали в межах 0,5–3,0 %. Концентрацію 2СК-ПЕГ розраховували, виходячи зі співвідношення аміногруп у складі хітозану і карбоксильних груп у складі 2СК-ПЕГ, яке варіювали в межах від 1,0:0,5 до 1,0:1,0.

**Синтез полімерного каркасу гідрогелю.** Отриманий розчин водорозчинної солі Хіт-2СК-ПЕГ виливали на інертні полімерні (поліетиленові або політетрафлуоретиленові) підкладки і висушували за кімнатної температури до постійної маси плівок. Після цього здійснювали формування тривимірного полімерного ковалентно зшитого каркасу гідрогелю термостатуванням висушених плівок за температури 120 °С.

**Ступінь рівноважного набрякання.** Зшиті плівки Хіт-2СК-ПЕГ витримували в дистильованій воді протягом 2 діб. Ступінь рівноважного набрякання визначали за формулою:

$$\alpha_p = \left( \frac{W_E - W_D}{W_D} \right) \times 100\%,$$

де:  $\alpha_p$  – найбільша абсорбція води плівкою (рівноважна);  $W_D$  і  $W_E$  – маса зразка плівки в сухому і максимальному набрякломому станах відповідно, г.

**Вміст гель-фракції** в ковалентно зшитих плівках ( $G$ ) розраховували за формулою:

$$G = \left( \frac{W_{ED}}{W_D} \right) \times 100\%,$$

де:  $W_D$  та  $W_{ED}$  – маса зразка плівки в сухому стані до

набрякання і висушеної після набрякання відповідно, г.

**Вміст золь-фракції** в ковалентно зшитих плівках ( $Z$ ) розраховували за формулою:

$$Z = 100\% - G,$$

де:  $G$  – вміст гель-фракції в ковалентно зшитій плівці.

**ІЧ-спектри** отримували в тонкому шарі з бензольного розчину на КВг з використанням приладу Thermo Scientific Nicolet Fourier Transform Infrared Spectrometer в діапазоні 500–4000  $\text{cm}^{-1}$  з роздільною здатністю 4  $\text{cm}^{-1}$  і компенсацією атмосферного  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ .

**$^1\text{H}$  ЯМР-спектри** зразків 2СК-ПЕГ, моноглюкозаміну 2-аміно-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопіранози та його похідних отримували в дейтерованих розчинниках (ацетоні- $d_6$ , хлороформі- $d$ , дейтерованій воді) з використанням приладу 500 MHz Varian Inova spectrometer. Розчинник містив внутрішній стандарт. Концентрація речовини 1,0 %.

**Мікробіологічні дослідження** плівок Хіт-2СК-ПЕГ проводили на бактеріальних культурах *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*. Для цього на диски алюмінієвої фольги наносили тонкий шар гідрогелю Хіт-2СК-ПЕГ<sub>1000</sub>. Диски поміщали в живильне середовище з бактеріальною культурою і витримували за температури 37 °С. Аналізували вплив плівок гідрогелів на ріст і життєздатність клітин мікроорганізмів у порівнянні з холостими дослідженнями.

### Результати дослідження та їх обговорення.

#### Дослідження формування гідрогелів на основі хітозану та поліетиленгліколь-дисукцинатів.

Нами встановлено, що при термічній обробці сумішей ПЕГ-дисукцинатів з 1-*o*-бензилглюкозаміном, який є моделлю мономерної ланки макромолекули хітозану, відбувається реакція між аміногрупами 1-*o*-бензилглюкозаміну і карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинатів з утворенням ковалентних амідних зв'язків. Встановлений хімізм взаємодії 1-*o*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду з поліетиленглікольдисукцинатами надає можливість конструювання полімерного каркасу гідрогелів на основі хітозану. Процес формування гідрогелю передбачає такі стадії:

- утворення солей Хіт-2СК-ПЕГ при взаємодії хітозану і поліетиленглікольдисукцинатів у водному середовищі;

- формування ковалентних зв'язків при термообробці взаємодією карбоксильних груп ПЕГ-дисукцинату з аміногрупами хітозану.

Використання цієї реакції поліетиленглікольдисукцинатів з хітозаном надає нові можливості для синтезу біосумісних ковалентно зшитих гідрогелів на основі хітозану. Властивості нових гідрогелів, зокрема набрякання, здатність до солюбілізації ліків, фізико-механічні характеристики, можна контролювати в широких межах, варіюючи концентрацію полімерів,

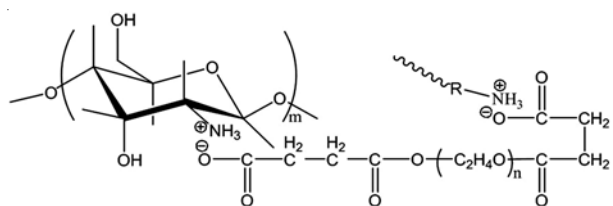


Рис. 1. Схема фрагмента водорозчинної солі хітозаній-поліетиленглікольдисукцинату (Хіт-2СК-ПЕГ), де  $R$  – залишок макромолекули хітозану

співвідношення функціональних груп  $\text{COOH} : \text{NH}_2$  і довжину поліетиленгліколевого ланцюга.

Синтезовані 2СК-ПЕГ добре розчиняються у воді, і при взаємодії у водному середовищі з макромолекулами хітозану утворюють водорозчинні солі Хіт-2СК-ПЕГ. При цьому відбувається протонування первинних аміногруп у глюкозамінних фрагментах макромолекул хітозану і утворення міжмолекулярних іонних зв'язків (рис. 1).

Водні розчини солей Хіт-2СК-ПЕГ при висиханні на підкладках формують плівки, які добре розчиняються у воді. Будову водорозчинних солей Хіт-2СК-ПЕГ досліджували за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР- та ІЧ-спектроскопії.

В ІЧ-спектрі Хіт-2СК-ПЕГ<sub>600</sub> (рис. 2) спостерігали смуги поглинання, характерні для спектрів дисукцинатів ПЕГ: за 2873 ( $\nu_s, \text{CH}_2$ ), 1456 ( $\delta_s, \text{CH}_2$ ), 1351  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_s, \text{CH}_2$ ), що свідчить про наявність  $\text{CH}_2$  груп у фрагментах бурштинової кислоти та ПЕГу. Смуги за 1732  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{C}=\text{O}$ ) та 951  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta, \text{C}-\text{O}-\text{H}$ ) належать  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$  групі 2СК-ПЕГ. Смуги за 1732  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{C}=\text{O}$ ) та 1253  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{O}=\text{C}-\text{O}-$ ) віднесено також і до карбонілу в складі естерної групи 2СК-ПЕГ. Наявність фрагмента поліетиленгліколю в складі Хіт-2СК-ПЕГ підтверджується смугою поглинання за 1095  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{C}-\text{O}-\text{C}$ ). Смуга за 1579  $\text{cm}^{-1}$  характерна для іонізованих карбоксилатних груп, що підтверджує утворення іонних зв'язків з аміногрупами хітозану.

Разом з тим, є також смуги, що свідчать про наявність фрагментів хітозану. Про наявність групи  $\text{NH}_2$  свідчить смуга за 3446  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{N}-\text{H}$ ), яка суміщається зі смугами  $\text{OH}$ -груп за 3350 і 3430  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{O}-\text{H}$ ), а також смуга поглинання за 1633  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta, \text{N}-\text{H}$ ). Смуги за 1034 та 1146  $\text{cm}^{-1}$  характерні для глікозидного зв'язку хітозану ( $\nu, \text{C}-\text{O}-\text{C}$ ). Розширення смуги близько 3000  $\text{cm}^{-1}$  характерне для амонійної групи  $-\text{NH}_3^+$ , що підтверджує утворення іонних зв'язків у Хіт-2СК-ПЕГ [17–19]. Смуги поглинання метильних і метиленових груп хітозану за 2926 і 2853  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_s, \text{CH}_2$  та  $\text{CH}_3$ ) суміщаються зі смугами поглинання метиленових груп сукцинату ( $\nu_s, \text{CH}_2$ ), що приводить до уширення смуги в області 2800–3000  $\text{cm}^{-1}$ . Ці ж групи проявляються на спектрі як смуги поглинання за 1456 і 1375  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta, \text{CH}_2$  та  $\text{CH}_3$ ). Карбонільна група в ацетамідних фрагментах хітозану проявляється як смуга поглинання за

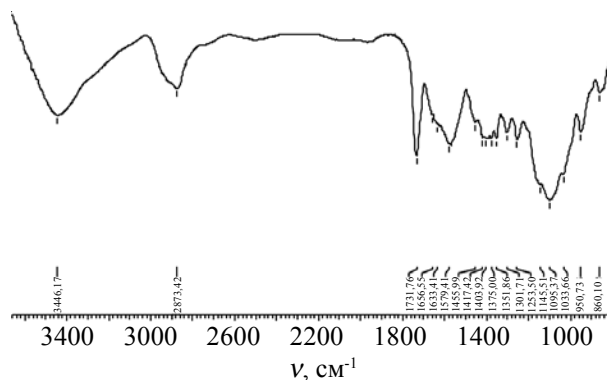


Рис. 2. ІЧ-спектр водорозчинної солі Хіт-2СК-ПЕГ<sub>600</sub> (співвідношення  $\text{COOH}:\text{NH}_2=1:1$ )

1657  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu, \text{C}=\text{O}$ ).

На  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрі Хіт-2СК-ПЕГ<sub>600</sub> (рис. 3) видно сигнали протонів метиленових груп у фрагментах бурштинової кислоти, які проявляються у вигляді триплетів з хімічним зсувом 2,49 м. ч. (протони в  $\alpha$ -положенні щодо естерної групи) та 2,63 м. ч. (протони в  $\alpha$ -положенні щодо карбоксильної групи). Група сигналів з хімічним зсувом 3,6÷3,9 м. ч. належить протонам поліетиленгліколевого ланцюга, а триплет з хімічним зсувом 4,28 м. ч. відповідає метиленовим групам ПЕГу в  $\alpha$ -положенні щодо естерних груп. Група сигналів з хімічним зсувом 4,65÷4,90 м. ч. віднесена до протонів глюкозамінної ланки хітозану. Сигнал з хімічним зсувом 2,07 м. ч. належить метильним протонам ацетамідної групи хітозану.

З водних розчинів Хіт-2СК-ПЕГ формували плівки на інертних полімерних підкладках і висушували за кімнатної температури. Оскільки було показано, що при взаємодії аміногрупи 1-*o*-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду, який є моделлю мономерної ланки макромолекули хітозану, з карбоксильними групами 2СК-ПЕГ відбувається утворення ковалентного амідного зв'язку без введення додаткових активаторів функціональних груп або каталізаторів, то формування тривимірної сітки гідрогелю на основі хітозану також здійснювали без використання додаткового зшиваючого агента. Зшивання полімерних молекул і утворення тривимірної структури плівок

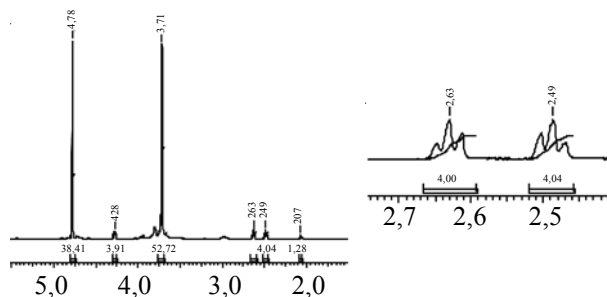


Рис. 3.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр водорозчинної солі Хіт-2СК-ПЕГ<sub>600</sub> (співвідношення  $\text{COOH}:\text{NH}_2=1:1$ )

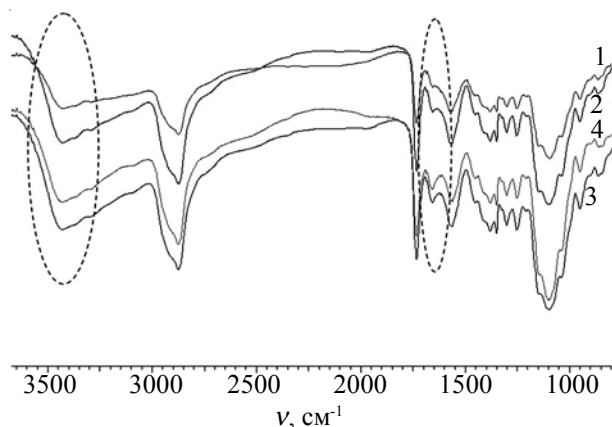


Рис. 4. ІЧ-спектр плівок 2СК-ПЕГ<sub>600</sub>-Хіт термостатованих за температури 120 °С протягом: 5 (1); 30 (2); 60 (3) і 120 хв. (4)

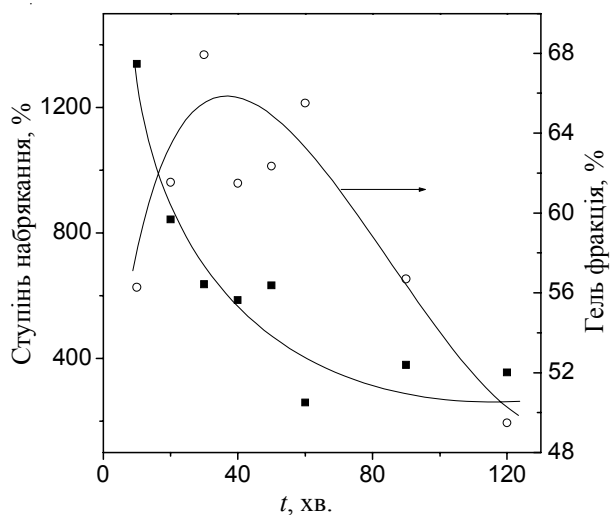


Рис. 5. Залежність ступеня набрякання та гель-фракції плівок складу Хіт-2СК-ПЕГ<sub>1000</sub> від часу термостатування за температури 120 °С (Мм Хіт 29000)

проводили через термостатування за температури 120 °С протягом 3 год. Після термостатування плівки втрачають здатність розчинятись у воді, але набрякають і утворюють гідрогелі, що, очевидно, пов'язано з утворенням ковалентно зшитого тривимірного полімерного каркасу. Утворення ковалентних амідних зв'язків у структурі полімерного каркасу гідрогелю на основі хітозану і ПЕГ-дисукцинатів підтверджено даними ІЧ-спектроскопії.

Для дослідження процесу утворення амідних зв'язків плівки 2СК-ПЕГ-Хіт витримували за температури 120 °С протягом різних проміжків часу, після чого знімали їхні ІЧ-спектри (рис. 4).

Як видно зі спектрів, наведених на рис. 4, зі збільшенням часу термообробки спостерігається зростання інтенсивності смуг поглинання за 3300 см<sup>-1</sup> (ν<sub>s,a</sub> NH) і 1651 см<sup>-1</sup> (ν, C=O), що вказує на утворення

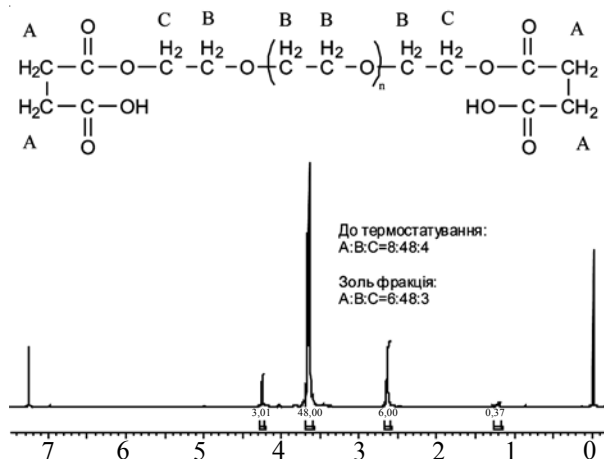


Рис. 6. <sup>1</sup>Н ЯМР-спектр золь-фракції плівки Хіт-2СК-ПЕГ<sub>600</sub>, термостатованої протягом 60 хв. за температури 120 °С

амідних зв'язків і збільшення їх кількості з часом термообробки при формуванні полімерного каркасу гідрогелю.

Уявлення про хімізм зшивання надає також аналіз залежностей ступеня рівноважного набрякання зшитих плівок Хіт-2СК-ПЕГ та зміна вмісту гель- і золь-фракцій у часі (рис. 5). Видно, що при збільшенні часу термостатування плівок ступінь їх рівноважного набрякання зменшується, що, очевидно, пов'язано з утворенням більш зшитої полімерної тривимірної сітки [19]. Особливістю процесу зшивання є те, що вміст гель-фракції в плівках збільшується до певного часу термостатування, після якого починає зростати вміст золь-фракції (рис. 5).

Аналіз складу золь-фракції плівки, яка була отримана при термостатуванні протягом 60 хв. за температури 120 °С, здійснено за допомогою <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопії (рис. 6).

Як видно з рис. 6, <sup>1</sup>Н ЯМР-спектр золь-фракції містить сигнали з хімічними зсувами, характерними для сигналів 2СК-ПЕГ<sub>600</sub>. Однак знайдене співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів протонів (А:В:С=6:48:3) відрізняється від співвідношення в макромолекулі 2СК-ПЕГ<sub>600</sub> (А:В:С=8:48:4). Співвідношення вказує на відхилення складу золь-фракції від складу 2СК-ПЕГ<sub>600</sub> у бік меншого вмісту сукцинатних груп і, відповідно, більшого вмісту ланцюгів ПЕГ. Отже, утворення золь-фракції відбувається за рахунок амінолізу естерних зв'язків поліетиленглікольдисукцинатів під дією аміногруп хітозану з утворенням ПЕГ-моносукцинату і ПЕГ. Враховуючи величини вмісту гель-фракції (рис. 5), слід відмітити, що вклад процесу амінолізу доволі значний на глибоких стадіях структурування, що приводить до формування щільної полімерної сітки та утворення золь-фракції.

При дослідженні взаємодії модельного моноглю-

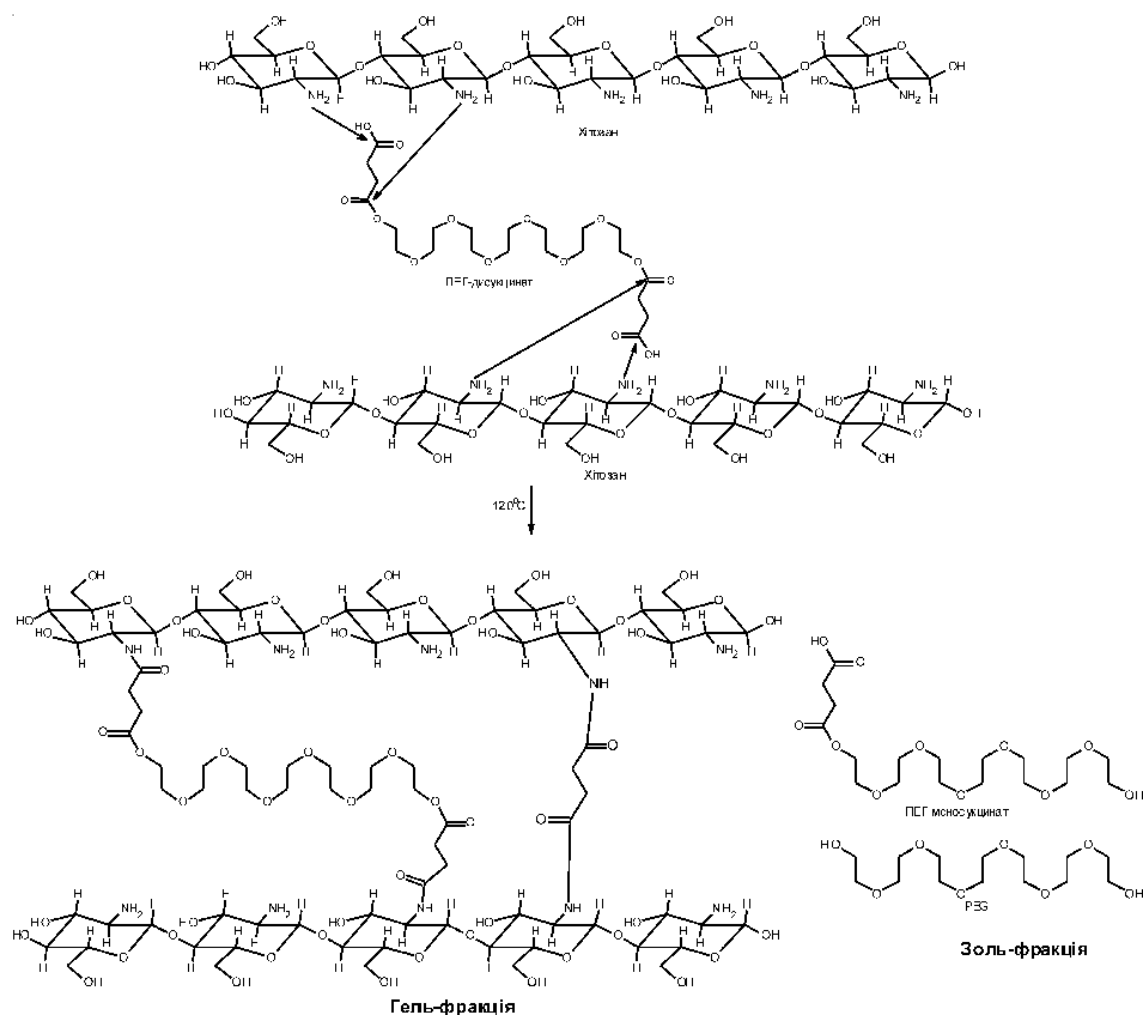


Рис. 7. Схема утворення тривимірного полімерного каркасу гідрогелю через взаємодію карбоксильних і естерних груп поліетиленглікольдисукцинату з аміногрупами хітозану

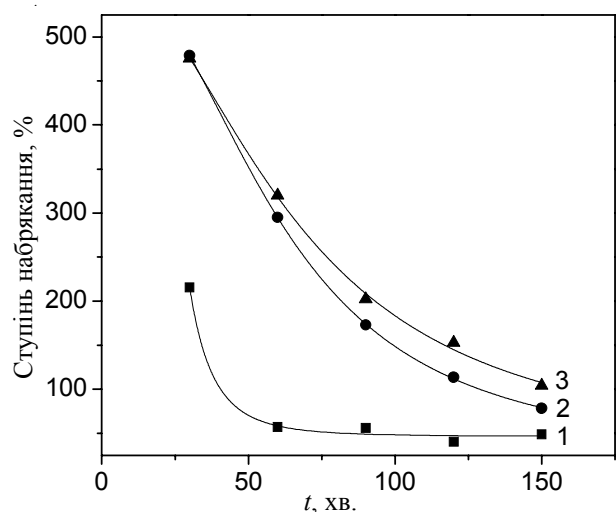


Рис. 8. Залежність ступеня набрякання (протягом 30 хв. у водному середовищі з рН 6,5) плівок складу 2СК-ПЕГ<sub>ММ</sub>-Хіт з молекулярною масою фрагмента ПЕГ 106 (1); 300 (2) та 1000 (3) від часу термостатування плівок за температури 120 °С. Молекулярна маса Хіт 30100, СД 82 %

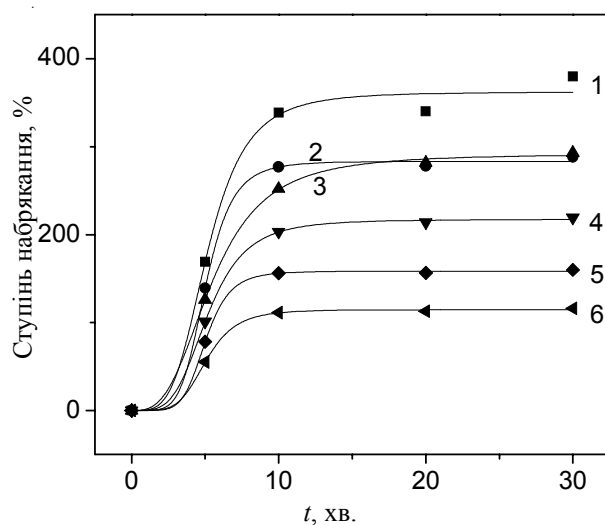


Рис. 9. Залежність ступеня набрякання від часу у водному середовищі з рН 6,5 гідрогелів складу Хіт-2СК-ПЕГ<sub>600</sub> за температури 120 °С протягом: 20 (1); 30 (2); 40 (3); 50 (4); 60 (5) і 120 хв. (6)

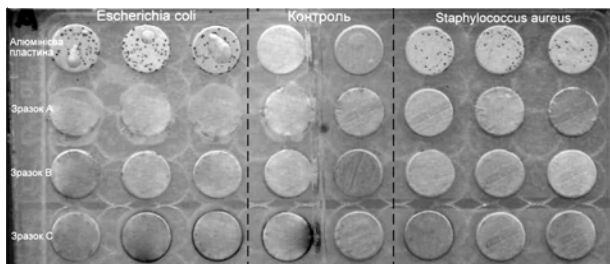


Рис. 10. Алюмінієві диски у живильному середовищі з *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*: верхній ряд – диски, без 2СК-ПЕГ-Хіт; два середні вертикальні ряди – за відсутності бактеріальних культур; зразки А, В, С – диски, вкриті плівкою 2СК-ПЕГ<sub>1000</sub>-Хіт з різним часом термостатування за температури 120 °С: А – не термостатовані; В – 45 і С – 120 хв.

козаміну з 2СК-ПЕГ нами показано, що внаслідок реакції карбоксильних груп ПЕГ-дисукцинатів з аміногрупами 1-о-бензил-2-аміно-2-дезоксид-*D*-глюкопіранозиду утворюються ковалентні амідні зв'язки. Отже, з урахуванням отриманих експериментальних даних можна стверджувати, що формування тривимірного полімерного каркасу гідрогелю відбувається реакцією аміногруп хітозану з карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинатів та одночасною взаємодією аміногруп з естерними групами ПЕГ-дисукцинатів за схемою (рис. 7).

Властивості нових гідрогелів, зокрема набрякання, здатність до сольобілізації ліків, фізико-механічні характеристики можуть контролюватися в широких межах зміною концентрації полімерів, співвідношення функціональних груп COOH : NH<sub>2</sub> і довжини поліетиленгліколевого ланцюга.

#### Дослідження властивостей гідрогелів.

Плівки Хіт-2СК-ПЕГ, зшиті термообробкою без додавання зшиваючого агента, не розчиняються у

водному середовищі, але набрякають у ньому з утворенням гідрогелів. Рівноважний ступінь набрякання змінюється антибатно часу термостатування плівки, що пояснюється утворенням більш щільної полімерної сітки за тривалішого процесу зшивання, незалежно від довжини фрагмента ПЕГ у молекулі зшивача (рис. 8).

Зі зростанням часу зшивання суміші рівноважний ступінь набрякання зменшується, що також пов'язано з формуванням більш щільної полімерної сітки (рис. 9). Отже, рівноважний ступінь набрякання гідрогелів можна регулювати часом зшивання полімерних сумішей і довжиною фрагмента ПЕГ у макромолекулі зшивача.

Встановлено, що плівки, отримані з використанням 2СК-ПЕГ-Хіт, мають антибактеріальну активність щодо бактеріальних культур *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* (рис. 10).

З рисунка видно, що на алюмінієвих дисках, на які було нанесено плівки гідрогелю 2СК-ПЕГ<sub>1000</sub>-Хіт, бактеріальні культури не ростуть, що вказує на бактерицидні властивості отриманих гідрогелів.

#### Висновки.

Встановлено, що при термообробці макромолекул хітозану з поліетиленглікольдисукцинатами відбувається формування тривимірного полімерного каркасу гідрогелю реакцією аміногруп хітозану з карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинатів та одночасною взаємодією аміногруп з естерними групами ПЕГ-дисукцинатів. Використання цих реакцій приводить до синтезу біосумісних ковалентно зшитих гідрогелів. Властивості таких гідрогелів, зокрема набрякання, визначаються тривалістю зшивання і довжиною гідрофільного поліетиленгліколевого фрагмента. Синтезовані гідрогелі мають бактерицидні властивості щодо бактеріальних культур *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*.

## Література

1. Bian F., Jia L., Yu W., Liu M. // Carbohydr. Polym. – 2009. – **76**, N. 3. – P. 454–459.
2. Liu C.-G., Chen X.-G., Park H.-J. // Carbohydr. Polym. – 2005. – **62**, N. 3. – P. 293–298.
3. Kirschner C.V., Anseth K.S. // Acta Materialia. – 2013. – **61**, N. 3. – P. 931–944.
4. Lee K.Y., Mooney D.J. // Chem. Rev. – 2001. – **101**, N. 7. – P. 1869–1880.
5. Chen S.-H., Tsao C.-T., Chang C.-H., Lai Y.-T., Wu M.-F., Liu Z.-W., Chuang C.-N., Chou H.-C., Wang C.-K., Hsieh K.-H. // Macromol. Mater. Eng. – 2013. – **298**, N. 4. – P. 429–438.
6. Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Peppas N.A., Gurny R. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2004. – **57**, N. 1. – P. 19–34.
7. Barbucci R. Hydrogels: Biological properties and

- applications. – Milan: Springer, 2009. – P. 9–20.
8. Monterio O.A.C., Airoidi C. // Int. J. Biol. Macromol. – 1999. – **26**, N. 2–3. – P.119–128.
9. Mi F.-L., Kuan C.-Y., Shyu S.-S., Lee S.-T., Chang S.-F. // Carbohydr. Polym. – 2000. – **41**, N. 4. – P. 389–396.
10. Genta I., Costantini M., Asti A., Conti B., Montanari L. // Carbohydr. Polym. – 1998. – **36**, N. 2–3. – P. 81–88.
11. Gupta K. C., Jabrail F. H. // Carbohydr. Res. – 2006. – **341**, N. 6. – P. 744–756.
12. Monier M., Ayad D.M., Wei Y., Sarhan A.A. // Biochem. Eng. J. – 2010. – **51**, N. 3. – P. 140–146.
13. Welsh E.R., Schauer C.L., Qadri S.B., Price R.R. // Biomacromolecules. – 2002. – **3**, N. 6. – P. 1370–1374.
14. Welsh E.R., Price R.R. // Biomacromolecules. – 2003. – **4**, N. 5. – P. 1357–1361.

15. Kasai H., Iwamoto-Tanaka N., Fukada S. // Carcinogenesis. – 1998. – 19, N. 8. – P. 1459–1465.  
16. Hennink W.E., van Nostrum C.F. // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2002. – 54, N. 1. – P. 13–36.  
17. Brugnerotto J., Lizardi J., Goycoolea F.M., Argelles-Monal W., Desbrires J., Rinaudo M. // Polymer. – 2001. – 42, N. 8. – P. 3569–3580.  
18. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. – Москва: Изд-во иностр. л-ры, 1963. – 590 с.  
19. Yao K., Li J., Yao F., Yin Y. Chitosan-based hydrogels. Functions and applications. – Boca Raton: CRC Press, 2012. – 511 p.

Надійшла до редакції 26 грудня 2013 р.

## Формирование гидрогелей на основе хитозана и полиэтиленгликольдисукцинатов

О.Ю. Жолобко<sup>1,2</sup>, И.Т. Тарнавчик<sup>1,2</sup>, А.С. Воронов<sup>1</sup>, З.И. Демчук<sup>2</sup>, О.Г. Будишевская<sup>2</sup>, А.М. Козут<sup>2</sup>, С.А. Воронов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North Dakota State University  
Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

<sup>2</sup>Национальный университет “Львовская политехника”  
12, ул. С. Бандеры, Львов, 79013, Украина

*Синтезированы новые биосовместимые ковалентно сшитые гидрогели на основе хитозана и сшивающих агентов – полиэтиленгликольдисукцинатов. Полимерный каркас гидрогелей формируется за счет образования межмолекулярных амидных связей при взаимодействии аминогрупп хитозана с карбоксильными и сложноэфирными группами ПЭГ-дисукцинатов. Свойства новых гидрогелей, в частности набухание и физико-механические характеристики, можно контролировать в широких пределах изменением концентрации полимеров и соотношения функциональных групп COOH : NH<sub>2</sub> и длины полиэтиленгликолевой цепи.*

**Ключевые слова:** хитозан, гидрогель, полиэтиленгликоль, ацилирование, аминолитиз.

## Formation of hydrogels based on chitosan and poly(ethylene glycol) disuccinates

O. Yu. Zholobko<sup>1,2</sup>, I. T. Tarnavchik<sup>1,2</sup>, A. S. Voronov<sup>1</sup>, Z. I. Demchuk<sup>2</sup>, O. G. Budishevskaya<sup>2</sup>, A. M. Kozut<sup>2</sup>, S. A. Voronov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North Dakota State University  
Dept. 2760, P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA

<sup>2</sup>Lviv Polytechnic National University  
12, vul. S. Bandery, Lviv, 79013, Ukraine

*New covalently cross-linked biocompatible hydrogels based on chitosan and poly(ethylene glycol) disuccinate crosslinkers have been synthesized. The polymeric scaffold of the hydrogels has been developed through the formation of intermolecular amide bonds during the interaction between the amino groups of chitosan and both carboxylic and ester groups of PEG disuccinates. The hydrogel properties (e.g., swelling and mechanical properties) could be easily controlled through reagents concentration as well as through a COOH/NH<sub>2</sub> functional group ratio and poly(ethylene glycol) chain length.*

**Keywords:** chitosan, hydrogel, poly(ethylene glycol), acylation, aminolysis.