

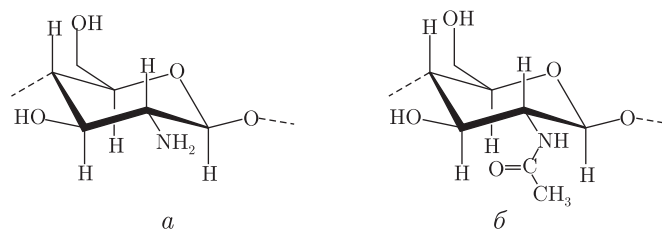
О. Ю. Жолобок, І. Т. Тарнавчик, А. С. Воронов,  
О. Г. Будішевська, А. М. Когут, С. А. Воронов

## Особливості формування гідрогелів на основі хітозану та поліетиленглікольдисукцинатів шляхом термообробки

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Ю. Ю. Керчею)

Досліджено при термічній обробці взаємодію поліетиленглікольдисукцинатів з 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозидом (1-бензилглюкозаміном), який є моделлю мономерної ланки макромолекули хітозану, без використання додаткових активаторів функціональних груп або каталізаторів. Встановлено, що при цьому відбувається реакція між аміногрупами 1-бензилглюкозаміну і карбоксильними групами поліетиленглікольдисукцинатів з утворенням ковалентних амідних зв'язків. Одночасно проходить також реакція амінолізу естерних зв'язків поліетиленглікольдисукцинатів під дією аміногруп 1-бензилглюкозаміну, в результаті якої також утворюються міжмолекулярні амідні зв'язки. Синтезовано нові біосумісні ковалентно зшиті гідрогелі на основі хітозану і поліетиленглікольдисукцинатів, полімерний каркас яких формується за цими реакціями. Властивості нових гідрогелів, зокрема набрякання, здатність до солубілізації ліків, фізико-механічні характеристики можуть контролюватися в широких межах зміною концентрації полімерів, співвідношення функціональних груп COOH : NH<sub>2</sub> та довжини поліетиленгліколевого ланцюга.

Хітозан — гідрофільний полімер, який зазвичай отримують за допомогою лужного деацетилювання хітину, що є основним компонентом екзоскелета членистоногих, таких як ракоподібні, комахи, павукоподібні тощо [1]. За хімічною будовою хітозан — це полі-β-1,4-(2-аміно-2-дезоксид-глюкопіраноза) (а) з деякою часткою ланок 2-ацетиламіно-2-дезоксид-глюкопіранози (б):



Хітозан і хітин знаходять широке застосування в медичній і фармацевтичній промисловості завдяки своїм унікальним властивостям [2]. Хітозан є біодеградабельним, нетоксичним, біосумісним і біоадгезивним природним полімером [3, 4], має протимікробну, протівірусну і протипухлинну активність [5, 6], а також є хорошим кровоспинним, гіпохолестеролемічним і гіполіпідемічним агентом [3, 4]. Крім того, хітин дуже поширений у природі, а виробництво хітозану є недорогим.

Сучасні гідрогелі на основі хітозану, такі як гідрогелеві нано- й мікрочастинки [7], та планарні гідрогелі широко досліджуються в процесах пролонгованої доставки ліків [8], як

© О. Ю. Жолобок, І. Т. Тарнавчик, А. С. Воронов, О. Г. Будішевська, А. М. Когут, С. А. Воронов, 2014

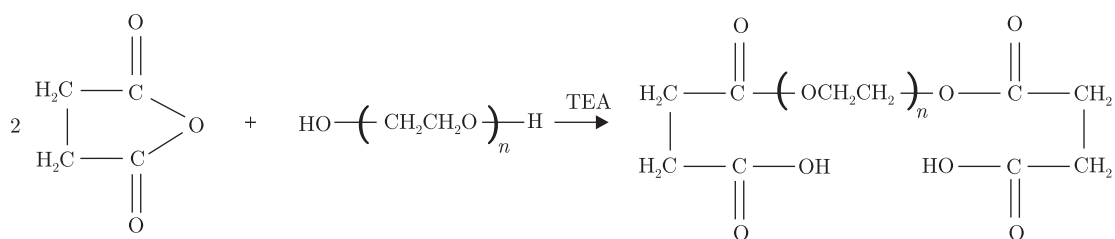
матриці для контролюваного вивільнення біоактивних молекул, фармацевтичних протеїнів, для інкапсуляції клітин живих тканин та конструювання тканин організму [9], а також як медичні пов'язки для лікування ран і опіків та поверхневих пошкоджень шкіри [10]. Однією з умов застосування таких гідрогелів є достатні фізико-механічні властивості. Фізико-механічні властивості відомих гідрогелів хітозану 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 зшивальних агентів. Серед відомих гідрогелів на основі хітозану лише ковалентно зшитий гідрогель є єдиною системою, яка має стабільний полімерний каркас (сітку). Для досягнення ковалентного зшивання макромолекул хітозану найчастіше використовуються діальдегіди, а саме, глутаровий альдегід [11], гліоксаль [12], а також діізоціанати [13]. Альдегідні групи молекул зшивальних агентів при взаємодії з аміногрупами хітозану за реакцією Шиффа формують ковалентні зв'язки. Однак головним недоліком діальдегідів як зшивальних агентів (особливо глутарового альдегіду) є наявність у них токсичних властивостей. Таким чином, формування нетоксичних гідрогелевих структур на основі хітозану через зшивання макромолекул з утворенням ковалентних зв'язків залишається актуальною проблемою.

Метою даної роботи було дослідження особливостей формування полімерного каркасу гідрогелів шляхом взаємодії при термообробці хітозану та поліетиленглікольдисукцинатів без введення додаткових зшивачів, каталізаторів і активаторів функціональних груп.

Для досягнення поставленої мети передбачалось: 1) синтезувати модель мономерної ланки макромолекули хітозану — 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозид; 2) синтезувати зшивачі — поліетиленглікольдисукцинати; 3) на прикладі модельного моносахариду дослідити закономірності взаємодії хітозану і зшивачів для того, щоб встановити, які реакційні центри беруть участь у формуванні міжмолекулярних ковалентних зв'язків полімерного каркасу гідрогелю; 4) синтезувати через термообробку ковалентно зшиті гідрогелі на основі хітозану і поліетиленглікольдисукцинатів.

**Експериментальна частина.** *Матеріали.* Бурштиновий ангідрид ("Aldrich") і моноглюкозамін 2-ацетиламіно-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопіранозу ("Aldrich") використовували без додаткового очищення. Поліетиленгліколи ("Aldrich") з молекулярною масою ( $M_n$ ) 300, 600, 1000, 2000 розчиняли в бензолі і кип'ятили впродовж 3 год із зворотним холодильником і насадкою Діна-Старка для вилучення слідів води, після чого відганяли бензол у вакуумі.

*Синтез поліетиленглікольдисукцинатів (2СК-ПЕГ)* — діестерів поліетиленгліколів і бурштинової кислоти здійснювали ацилуванням поліетиленгліколів з різною довжиною ланцюгів бурштиновим ангідридом (сукцинангідридом, СА). Реакція проходила впродовж 24 год у розчині 1,4-діоксану при 80 °C і мольному співвідношенні ланок ПЕГ до СА як 1 : 2 за схемою:



*Синтез 1-О-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-глюкопіранозиду.* 2-Ацетиламіно-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопіранозу (3 г, 13,5 ммоль) і бензиловий спирт (22 мл, 0,20 моль) розчиняли в толуолі (36 мл) і додавали моногідрат *n*-толуолсульфоїкислоти (0,15 г, 1,15 ммоль). Реакційну суміш поміщали в реактор з насадкою Діна–Старка, кип'ятили впродовж 5 год і відділяли воду, яка утворювалась у ході реакції. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  для нейтралізації *n*-толуолсульфоїкислоти і відганяли толуол при пониженому тиску. Після цього додавали 80 мл суміші діетилового етеру і *n*-гексану в співвідношенні 2 : 1 і енергійно перемішували впродовж 3 год. Осад коричневого кольору відфільтровували, промивали діетиловим етером, перекристалізовували з етанолу і отримували світло-коричневі кристали 1-О-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-глюкопіранозиду з виходом 50%.

*Синтез гідрохлориду 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду.* 1-О-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-глюкопіранозид (2,1 г, 6,75 ммоль) розчиняли в етанолі (40 мл), додавали КОН (12,0 г, 0,214 моль) і кип'ятили протягом доби в атмосфері азоту. Реакційну суміш отримували до 0 °С і нейтралізували 35%-ю хлоридною кислотою (21,7 мл, 0,214 моль). Утворений осад відфільтровували, а фільтрат витримували при температурі –18 °С. Кристали гідрохлориду 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду, що утворилися, відфільтровували і висушували. Будову підтверджували за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії.

*Синтез 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду.* Гідрохлорид 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду (0,2 г) розчиняли в метанолі (3 мл) і додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,5 г), перемішували впродовж 20–30 хв, осад відфільтровували. З фільтрату у вакуумі відганяли метанол, а отриманий залишок (1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозид) відразу використовували для подальших досліджень.

*Взаємодія 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ<sub>300</sub>* проводили, змішуючи їх і витримуючи при температурі 120 °С впродовж 3 год.

*ІЧ-спектри* зразків 2СК-ПЕГ отримували в тонкому шарі з бензольного розчину на KBr з використанням приладу Thermo Scientific Nicolet Fourier Transform Infrared Spectrometer в діапазоні 500–4000  $\text{cm}^{-1}$  з розрішенням 4  $\text{cm}^{-1}$  і компенсацією атмосферного  $\text{CO}_2$  й  $\text{H}_2\text{O}$ .

$^1\text{H}$  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%.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження утворення ковалентного зв'язку при взаємодії глюкозаміну як моделі ланки хітозану та 2СК-ПЕГ. Відомо, що хітозан і його похідні обмежено розчинні в дейтерованих розчинниках, які використовуються для зняття  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів. Це унеможливає дослідження утворення ковалентних зв'язків за участю хітозану за допомогою ЯМР спектроскопії. Тому з метою дослідження утворення ковалентного зв'язку між аміногрупами хітозану та карбоксильними групами зшивача 2СК-ПЕГ використано глюкозамін, який є мономерною ланкою макромолекули хітозану. Взаємодію проводили в умовах термообробки без використання додаткових каталізаторів або активаторів карбоксильних груп.

Використання 2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранози (тобто глюкозаміну у вільній формі) звичайно приводить до утворення основи Шиффа в умовах термостатування. Тому як модель мономерної ланки хітозану було застосовано 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозид (рис. 1), який отримували алкілюванням 2-ацетиламіно-2-дезоксид-глюкопіранози

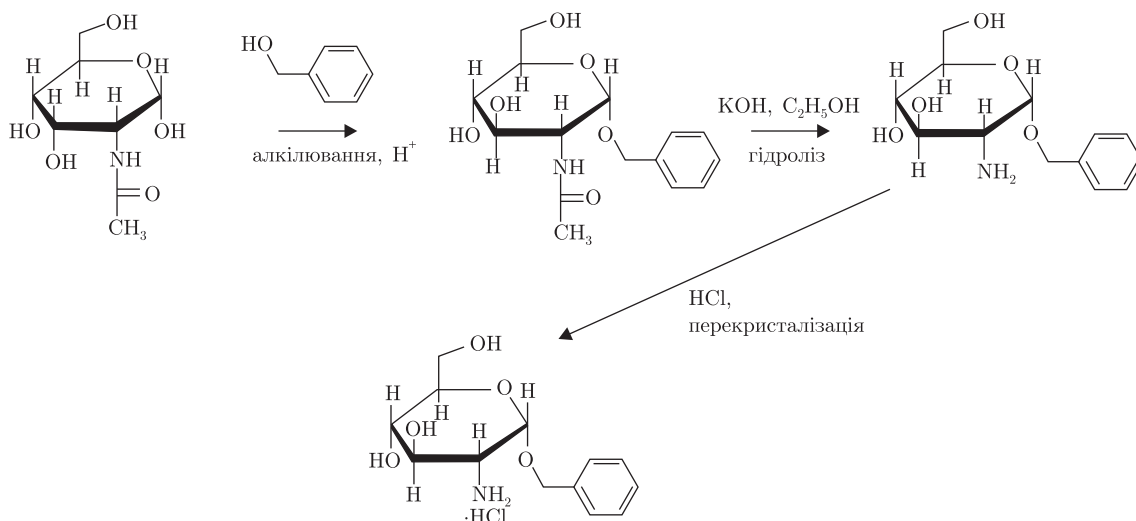


Рис. 1. Синтез гідрохлориду 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду

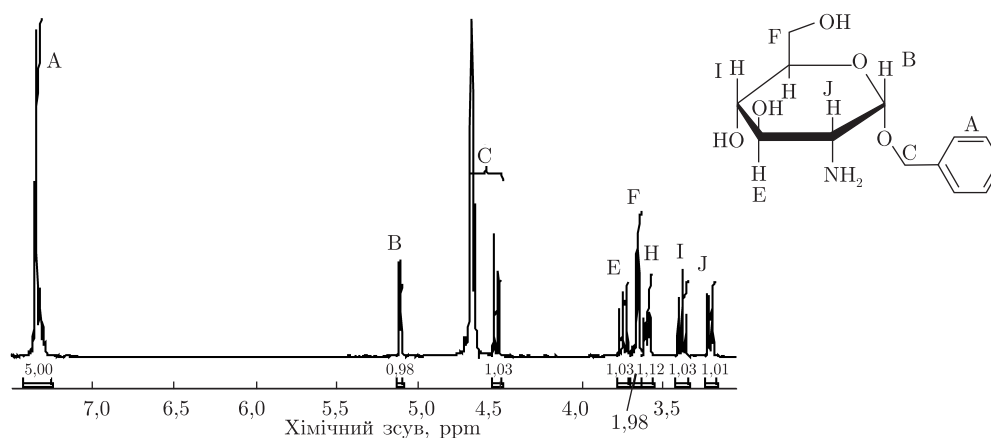


Рис. 2.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр гідрохлориду 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду

бензиловим спиртом. Реакцію проводили в толуольному розчині в присутності *n*-толуолсульфо кислоти як каталізатора, в ході реакції отримували 1-О-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозид. Будову синтезованого продукту підтверджували за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії (спектр не наведено).

Зняття ацетильного захисту аміногрупи проводили за допомогою лужного гідролізу в етиловому спирті та отримували 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозид. Оскільки ця речовина нестабільна при зберіганні, її переводили у форму солі — гідрохлориду, яку виділяли з реакційної маси і очищали від домішок за допомогою перекристалізації. Будову отриманого гідрохлориду 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду підтверджено методом  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії. На рис. 2 наведено його  $^1\text{H}$  ЯМР спектр, знятий у  $\text{D}_2\text{O}$ . У спектрі присутні 8 груп сигналів, які відповідають протонам 2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозного та бензильного фрагментів.

Для дослідження перебігу взаємодії 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду з поліетиленглікольдисукцинатами гідрохлорид 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду обробляли карбонатом калію, після чого продукт з вільними аміногрупами (1-О-бен-

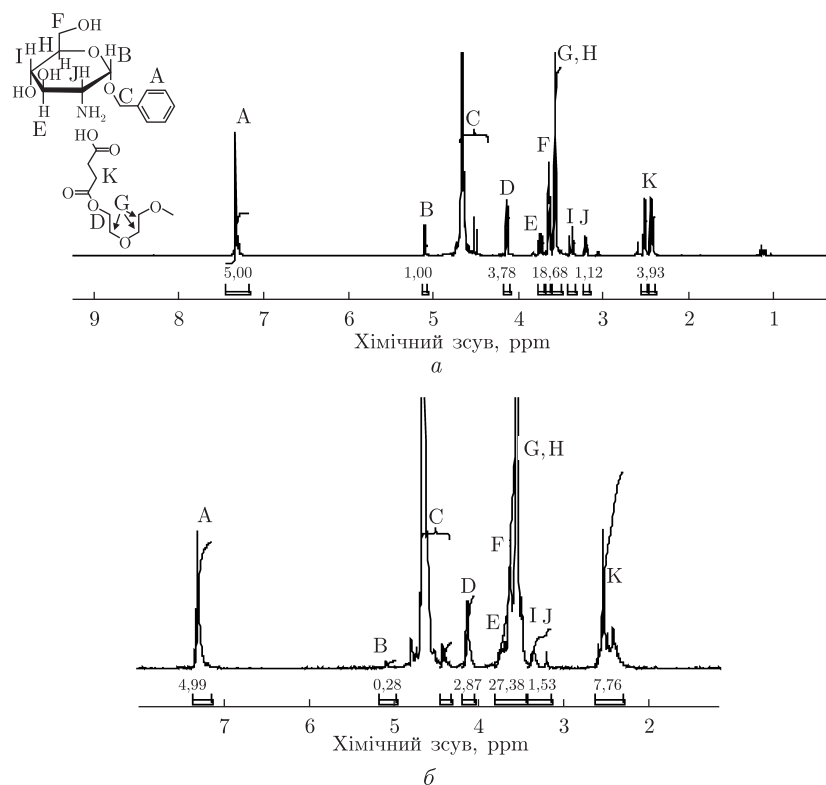


Рис. 3.  $^1\text{H}$  ЯМР спектри у  $\text{D}_2\text{O}$  суміші 1 : 0,6 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид- $\text{D}$ -глюкопіранозиду та 2СК-ПЕГ $_{300}$  до (а) та після (б) термічної обробки

зил-2-аміно-2-дезоксид- $\text{D}$ -глюкопіранозид) змішували з 2СК-ПЕГ $_{300}$  і проводили реакцію в масі в умовах термічної обробки при температурі 120 °С впродовж 3 год. На рис. 3 наведено  $^1\text{H}$  ЯМР спектри суміші 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид- $\text{D}$ -глюкопіранозиду і 2СК-ПЕГ $_{300}$  до термічної обробки та продукту їх взаємодії після термостатування.

Як видно з отриманих спектрів, термостатування суміші 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид- $\text{D}$ -глюкопіранозиду та 2СК-ПЕГ $_{300}$  приводить до значної зміни інтегральних інтенсивностей протонів "В" й "D". Разом з тим протони "К", які належать метиленовим фрагментам залишків бурштинової кислоти, зміщуються в бік слабкого поля, що свідчить про вичерпування карбоксильних груп на реакцію ацилювання. Зменшення ж інтенсивності сигналів протонів "D" може вказувати на перебіг процесів, які супроводжуються втратою естерних зв'язків ПЕГ-дисукцинату. Хоча дані спектри і підтверджують, що залишки бурштинової кислоти вступають у реакцію, вони не дозволяють визначити, яка саме нуклеофільна група 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид- $\text{D}$ -глюкопіранозиду (гідроксил при третьому, четвертому або шостому атомі карбону або ж аміногрупа глюкозаміну) бере участь в утворенні ковалентних зв'язків у результаті термообробки модельного моносахариду. Тому з метою виявлення груп, що вступають у реакцію ацилювання, суміш 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид- $\text{D}$ -глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ $_{300}$  було ацетильовано оцтовим ангідридом у присутності триетиламіну до термообробки і після неї. Інтегральні інтенсивності сигналів протонів ацетильних груп, введених у склад модельного глюкозаміну, дозволили зробити якісні та кількісні висновки про перебіг реакції ацилювання 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид- $\text{D}$ -глюкопіранозиду дисукцинатом ПЕГу при термообробці.

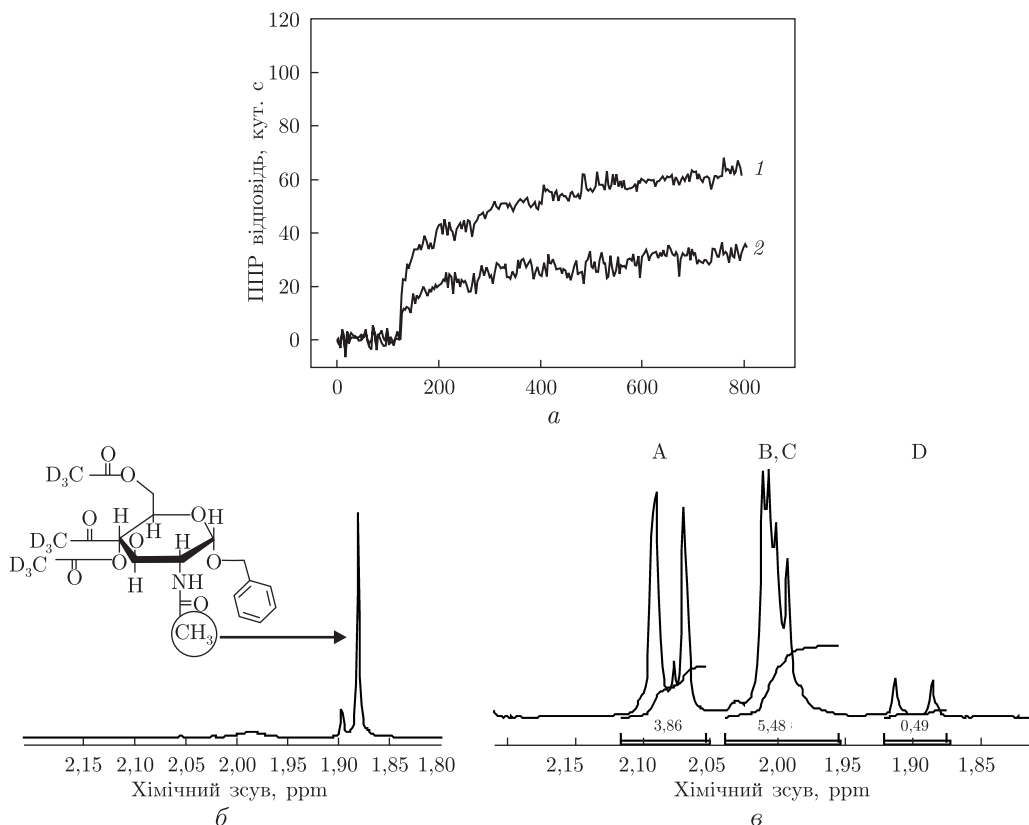


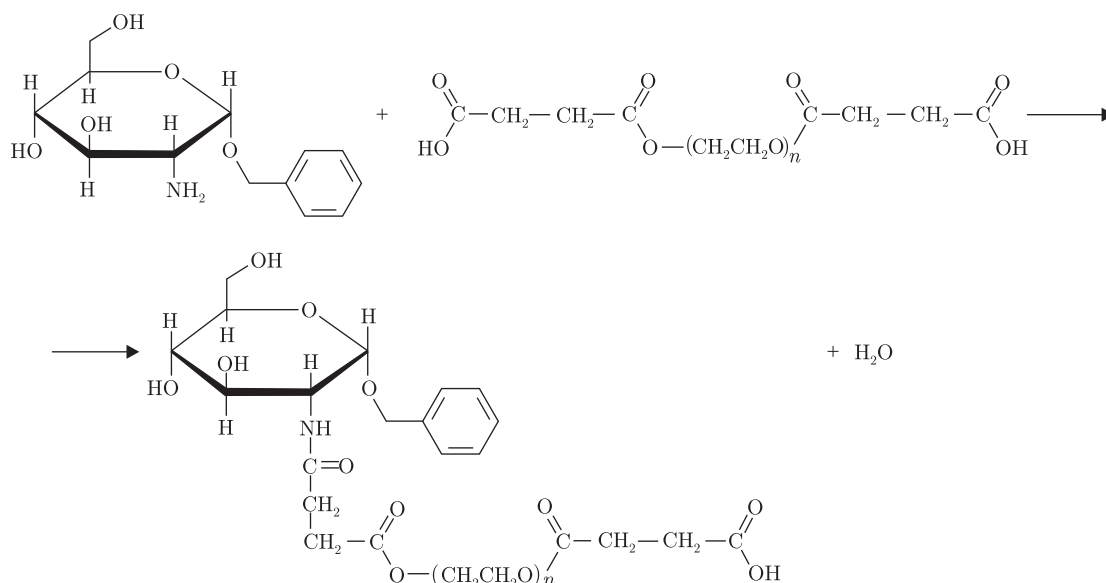
Рис. 4. Ділянки  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів ацетильованих продуктів до (а) та після (в) попередньої термообробки суміші 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ<sub>300</sub> та 1-О-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду (б), ацетильованого дейтерованим оцтовим ангідридом

Ділянку  $^1\text{H}$  ЯМР спектра суміші 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду та 2СК-ПЕГ<sub>300</sub>, ацетильованої за допомогою оцтового ангідриду, ілюструє рис. 4, а. Продукт взаємодії 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду та 2СК-ПЕГ<sub>300</sub> був отриманий при прогріванні суміші двох речовин впродовж 3 год при 120 °С. Синтезований продукт обробляли оцтовим ангідридом. Ділянку спектра ацетильованого продукту демонструє рис. 4, в.

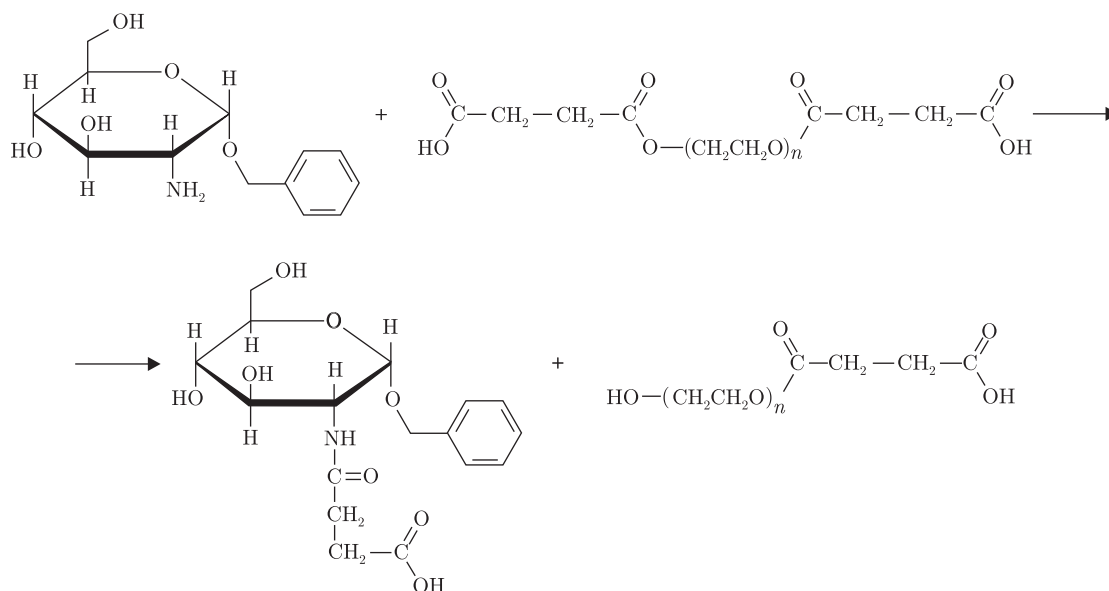
З порівняння наведених спектрів видно, що після ацетильовання продукту взаємодії 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду з 2СК-ПЕГ<sub>300</sub>, який отримували в умовах термообробки, помітна істотна нестача (порівняно зі спектром непрогрітої суміші) протонів з хімічним зсувом 1,88 м. ч., які, очевидно, відповідають ацетильним групам біля атома азоту (тобто  $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ).

Оскільки хімічний зсув протонів ацетильної групи, введеної у склад молекули 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду, слабо залежить від того, через який атом утворено зв'язок між ацетильною групою і залишком моносахариду, для визначення положення хімічного зсуву N-ацетамідних протонів було здійснено ацетильовання 1-О-бензил-2-ацетиламіно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду дейтерованим оцтовим ангідридом і знято  $^1\text{H}$  ЯМР спектр продукту реакції (див. б на рис. 4). Оскільки відомо, що дейтеровані ацетильні групи не дають сигналів в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі, то імовірно, що пік з хімічним зсувом 1,88 м. ч. відповідає протонам ацетамідної групи.

Отже, при термічній обробці 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду і ПЕГ-дисукцинату за рахунок взаємодії аміногрупи з карбоксильною групою відбувається утворення амідного зв'язку за схемою:



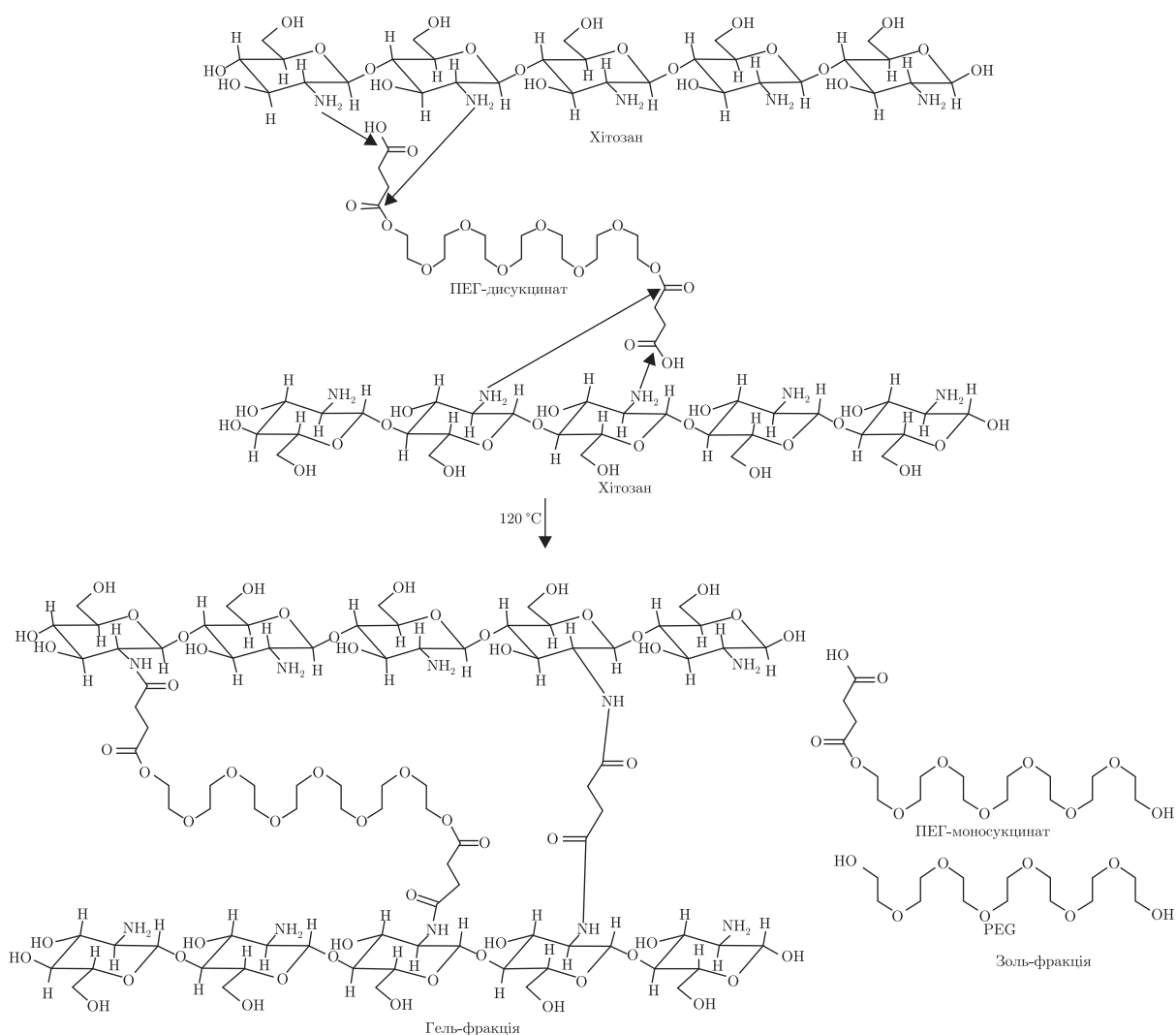
Крім того, беручи до уваги зменшення інтегральної інтенсивності сигналу "D" (див. рис. 3), що відповідає протонам метиленової групи в  $\alpha$ -положенні відносно естерної групи в залишку бурштинової кислоти, яке вказує на перебіг процесів, останні супроводжуються втратою естерних зв'язків ПЕГ-дисукцинату, можна зробити висновок, що амідний зв'язок утворюється за реакцією між естерними групами поліетиленглікольдисукцинату та аміногрупою 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду за схемою:



За допомогою <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії встановлено, що при температурі 120 °С без введення додаткових активаторів функціональних груп і каталізаторів відбувається взаємо-

дія аміногрупи 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду, який є моделлю мономерної ланки макромолекули хітозану, з карбоксильною групою 2СК-ПЕГ, що призводить до утворення ковалентного амідного зв'язку.

Дослідження формування гідрогелів на основі хітозану та поліетиленглікольдисукцинатів. Встановлений хімізм утворення ковалентних зв'язків при взаємодії аміногруп 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду з карбоксильними та естерними групами поліетиленглікольдисукцинатів надає можливість конструювання полімерного каркасу гідрогелів на основі хітозану. Процес формування гідрогелю передбачає формування ковалентних зв'язків при термообробці за рахунок реакцій взаємодії між карбоксильними групами ПЕГ-дисукцинату та аміногрупами хітозану і реакцій амінолізу за участю естерних груп ПЕГ-дисукцинату та аміногруп хітозану за схемою:



Таким чином, досліджені особливості взаємодії макромолекул хітозану з поліетиленглікольдисукцинатами та визначені закономірності утворення полімерного каркасу гідрогелів з використанням 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкопіранозиду як моделі мономерної ланки хітозану. Синтезовано зшивачі поліетиленглікольдисукцинати з різною довжи-



ною поліетиленгліколевого фрагмента. З використанням модельного моносахариду 1-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-глюкопіранозиду та зшивачів встановлено, що формування полімерного каркасу гідрогелю відбувається за рахунок утворення міжмолекулярних амідних зв'язків одночасно за двома шляхами: через взаємодію аміногруп макромолекул хітозани з карбоксильними групами поліетиленглікольдисукцинатів та через реакцію амінолізу естерних груп зшивачів аміногрупами хітозани.

1. Muzzarelli R. Natural chelating polymers. – Oxford: Pergamon Press, 1973. – P. 144–176.
2. Yao K., Li J., Yao F., Yin Y. Chitosan-based hydrogels. Functions and applications. – Boca Raton: CRC Press, 2012. – 511 p.
3. Peniche C., Argüelles-Monal W., Peniche H., Acosta N. Chitosan: An attractive biocompatible polymer for microencapsulation // Macromol. Biosci. – 2003. – **3**. – P. 511–520.
4. Bhattarai N., Li Z. S., Gunn J. et al. Natural-synthetic polyblend nanofibers for biomedical applications // Adv. Mater. – 2009. – **21**. – P. 2792–2797.
5. Hu Y., Du Y., Yang J. et al. Self-aggregation and antibacterial activity of N-acylated chitosan // Polymer. – 2007. – **48**. – P. 3098–3106.
6. Hu F.-Q., Meng P., Dai Y.-Q. et al. PEGylated chitosan-based polymer micelle as an intracellular delivery carrier for anti-tumor targeting therapy // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2008. – **70**. – P. 749–757.
7. Bian F., Jia L., Yu W., Liu M. Self-assembled micelles of N-phthaloylchitosan-g-polyvinylpyrrolidone for drug delivery // Carbohydr. Polym. – 2009. – **76**. – P. 454–459.
8. Kirschner C. V., Anseth K. S. Hydrogels in healthcare: From static to dynamic material microenvironments // Acta Materialia. – 2013. – **61**. – P. 931–944.
9. Lee K. Y., Mooney D. J. Hydrogels for tissue engineering // Chem. Rev. – 2001. – **101**. – P. 1869–1879.
10. Chen S.-H., Tsao C.-T., Chang C.-H. et al. Synthesis and characterization of reinforced poly(ethylene glycol)/chitosan hydrogel as wound dressing materials // Macromol. Mater. Eng. – 2013. – **298**. – P. 429–438.
11. Mi F.-L., Kuan C.-Y., Shyu S.-S. et al. The study of gelation kinetics and chain relaxation properties of glutaraldehyde-cross-linked chitosan gel and their effects on microspheres preparation and drug release // Biomaterials. – 2000. – **41**. – P. 389–396.
12. Gupta K. C., Jabrail F. H. Glutaraldehyde and glyoxal cross-linked chitosan microspheres for controlled delivery of centchroman // Carbohydr. Res. – 2006. – **341**. – P. 744–756.
13. Welsh E. R., Price R. R. Chitosan cross-linking with a water-soluble, blocked diisocyanate. 2. Solvates and hydrogels // Biomacromolecules. – 2003. – **4**. – P. 1357–1361.

Національний університет “Львівська політехніка”

Надійшло до редакції 26.12.2013

**О. Ю. Жолобко, И. Т. Тарнавчик, А. С. Воронов, О. Г. Будишевская,  
А. М. Когут, С. А. Воронов**

### **Особенности формирования гидрогелей на основе хитозана и полиэтиленгликольдисукцинатов путем термообработки**

*Исследовано при термической обработке взаимодействие полиэтиленгликольдисукцинатов с 1-О-бензил-2-амино-2-дезоксид-глюкопиранозидом (1-бензилглюкозамином), который является моделью мономерного звена макромолекулы хитозана, без использования дополнительных активаторов функциональных групп или катализаторов. Показано, что при этом происходит реакция между аминогруппами 1-бензилглюкозамина и карбоксильными группами полиэтиленгликольдисукцинатов с образованием ковалентных амидных связей. Одновременно протекает также реакция аминолита сложноэфирных связей полиэтиленгликольдисукцинатов под действием аминогрупп 1-бензилглюкозамина, в результате которой так-*

же образуются межмолекулярные амидные связи. Синтезированы новые биосовместимые ковалентно сшитые гидрогели на основе хитозана и полиэтиленгликольдисукцинатов, полимерный каркас которых формируется по этим реакциям. Свойства новых гидрогелей, в частности набухание, способность к солубилизации лекарств, физико-механические характеристики могут контролироваться в широких пределах изменением концентрации полимеров, соотношения функциональных групп COOH : NH<sub>2</sub> и длины полиэтиленгликолевой цепи.

**O. Yu. Zholobko, I. T. Tarnavchuk, A. S. Voronov, O. G. Budishevskaya,  
A. M. Kohut, S. A. Voronov**

### **Peculiarities of the development of hydrogels based on chitosan and poly(ethylene glycol) disuccinate at elevated temperature**

*The reaction of poly(ethylene glycol) disuccinates and 1-O-benzyl-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranoside (1-benzylglucosamine), which resembles a repeating unit in a chitosan macromolecule, has been studied at an elevated temperature without additional activating agents and catalysts. The obtained results indicate that the interaction between the amino groups of 1-benzylglucosamine and the carboxylic groups of poly(ethylene glycol) disuccinates has led to the formation of covalent amide bonds. Simultaneously, the aminolysis reaction occurs as a result of the interaction between the ester groups of poly(ethylene glycol) disuccinates and the amino groups of chitosan, forming intermolecular amide bonds as well. New covalently cross-linked biocompatible hydrogels based on chitosan and poly(ethylene glycol) disuccinates have been synthesized. The polymeric scaffold of the hydrogels is formed through these reactions. The hydrogel properties (e. g., swelling, drug solubilization, and mechanical properties) could be controlled through the reagents concentration, as well as through the COOH/NH<sub>2</sub> functional group ratio and the poly(ethylene glycol) chain length.*