

УДК 54.057; 544.77.051.7; 544.777

О.Ю. Жолобко, З.І. Демчук, М.І. Бук, В.Б. Вострес,
О.Г. Будішевська, А.С. Воронов, С.А. Воронов
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра органічної хімії

ГІДРОГЕЛІ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ СУКЦИНАТІВ ХІТОЗАНУ ЯК АБСОРБЕНТИ БАРВНИКІВ

© Жолобко О.Ю., Демчук З.І., Бук М.І., Вострес В.Б., Будішевська О.Г., Воронов А.С., Воронов С.А., 2014

Термічною обробкою ксерогелів, одержаних висушуванням водорозчинних поліетиленглікольовмісних сукцинатів хітозану (Хіт), без використання додаткових активаторів функціональних груп або каталізаторів проводили формування тривимірної полімерної структури. Одержані зразки набрякають у воді з утворенням гідрогелів, здатних до абсорбування та вивільнення барвників родаміну G та малахітового зеленого.

Ключові слова: поліоксиетиленовмісні сукцинати хітозану, гідрогелі, абсорбція і вивільнення барвників.

The three-dimensional polymer structure was formed by the thermal treatment of xerogels, received by drying the watersoluble polyoxyethylene chitosan succinates without any additional activators of functional groups or catalysts. The obtained samples are swelling in water with forming hydrogels, capable to absorption and release of rhodamine G and malachite green dyes.

Key words: polyoxyethylene chitosan succinates, hydrogels, absorption and release of dyes.

Вступ. Останнім часом особливого значення набувають дослідження, спрямовані на створення нових полімерних матеріалів через модифікацію природних полімерів, зокрема хітозану (Хіт). Такі матеріали є не токсичні, біосумісні, гідрофільні, проявляють бактерицидні, біодеградабельні, біoadгезивні властивості [1, 2], є абсорбентами важких металів та інших токсичних речовин. Ці властивості дають змогу використовувати вироби на основі похідних Хіт, зокрема: плівок, мікро- та наноканул, гідрогелів, покриттів для ран, волокон та тканинних полотен та пов'язок тощо у хірургії під час лікування ран, як матеріали для імплантів, для отримання матриць для біоінженерії тканин, у фармації як носії ферментів, ліків та інших біологічно активних сполук [3, 4], у косметології для створення препаратів як за доглядом, так і для лікування ураженої шкіри та опіків [5, 6]. Вони здатні до набрякання у водних середовищах залежно від його рН [7].

Однак можливості використання хітозану істотно обмежуються такими недоліками, як нерозчинність у воді, жорсткість, термодинамічна несумісність з іншими полімерами. Тому одержання нових модифікованих форм хітозану і створення різноманітних композицій на їх основі,

яким були б притаманні унікальні властивості хітозану, і в той же час – нові цінні властивості, такі, як розчинність, плівкоутворення, здатність до набрякання тощо.

Введення поліоксietiленових ланцюгів у структуру похідних Хіт збільшило б гідрофільність та термочутливість гідрогелів на їх основі. Ці властивості забезпечать розширення областей використання і асортимент виробів на основі похідних Хіт.

Під час створення гідрогелів принциповим завданням є одержання тривимірної полімерної структури через ковалентне або іонне зшивання. Агентами зшивання матриць на основі Хіт найчастіше використовують діальдегіди, метаналь, гліоксаль, геніпін, діізоціанати, похідні моносахаридів, нуклеозидів, нуклеотидів тощо [8, 9]. При цьому деякі з них є токсичними і потребують видалення їх залишків з гідрогелю. У зв'язку з цим ковалентне зшивання макромолекул гідрогелевої матриці без використання додаткових зшивачів є важливим завданням.

Отже, створення водорозчинних поліоксietiленвмісних похідних Хіт та використання їх для створення рН-чутливих гідрогелів, які можуть бути наповнені лікарськими або біологічно-активними речовинами, які здатні пролонговано вивільнюватись в оточуюче водне середовище і призначені для атравматичного лікування захворювань і пошкоджень шкіри у медицині та для догляду за шкірою у косметології є актуальним питанням.

Мета роботи – одержати гідрогелі, тривимірна полімерна сітка яких утворюється через термічну обробку водорозчинних поліоксietiленвмісних похідних сукцинатів хітозану, які здатні абсорбувати барвники та пролонговано їх вивільняти у водне середовище.

Експериментальна частина. Матеріали. Хітозан (полі- β -1,4-(2-дезоксi-2-аміно-D-глюкоза)) низькомолекулярний (Aldrich), використаний без додаткового очищення. *Поліетилегліколі* (ПЕГ): *діетиденгліколь* (ПЕГ₁₀₀), Мм 400 (ПЕГ₄₀₀) та Мм 600 (ПЕГ₆₀₀), вміст основної речовини > 98 % (Aldrich), осушували відгонкою азеотропної суміші з бензолом. *Сукцинангідрид* (СА) – вміст основної речовини > 98 % (Aldrich), очищений перекристалізацією з хлороформу. *Бутандіова кислота* (СК) – вміст основної речовини > 98 % (Aldrich). *Барвники*: *малахітовий зелений (оксалатна сіль)* (МЗ): абсолютний вміст основної речовини – 99 % (Aldrich); *родамін G* (PG): абсолютний вміст основної речовини – 99 % (Aldrich).

Дисукцинати поліетилегліколів (2СК-ПЕГ) одержували взаємодією СА і ПЕГ у 1,4-діоксані за 353 К і мольного співвідношення ланок ПЕГ до СА як 1:2 у присутності каталізатора триетиламіну (ТЕА) з концентрацією 0,002 моль/л (рис. 1, а).

Водорозчинні поліоксietiленвмісні сукцинати хітозану (Хіт-2СК-ПЕГ) або сукцинати хітозану (Хіт-СК) одержували взаємодією Хіт і 2СК-ПЕГ або Хіт і СК у дистильованій воді за кімнатної температури і перемішування протягом 1–2 год. Концентрацію Хіт у водних розчинах змінювали у межах 0,5÷3,0 % мас. Концентрацію 2СК-ПЕГ або СК розраховували, враховуючи співвідношення -NH₂ груп у складі Хіт і -C(O)ОН груп у 2СК-ПЕГ або СК, яке дорівнювало 1,0:1,0.

Формування плівок на основі сукцинатів хітозану. Плівки складу Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ формували з їх водних розчинів. Плівки складу Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС або Хіт-СК-ПВС – з суміші водних розчинів Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀ та полівінілового спирту (ПВС). Співвідношення (мас) Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀ та ПВС у сухих плівках становило 1:1. 1,0 % розчин ПВС готували під час перемішування ПВС з дистильованою водою за температури 90 °С. Розраховану кількість розчину Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀, або Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС, або Хіт-2СК-ПВС виливали на поліетиленові або політетрафлуоретиленові підкладки і формували плівки висушуванням за кімнатної температури.

Термічні характеристики вивчали методами ТГ, ДТГ та ДТА за допомогою дериватографа Q-1500D системи “Паулік-Паулік-Ердей” в діапазоні температур 16–250 °С, швидкість нагрівання дорівнювала 2,5 °С/хвилину, чутливість за шкалою диференційно-термічного аналізу (ДТА) – 100 мкВ, чутливість за термогравіметричною шкалою (ТГ) – 50 мг, за диференціальною термогравіметричною шкалою (ДТГ) – 250 мкВ, наважка Хіт – 151,3 мг, наважка Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ – 162,4 мг. Еталонною речовиною був алюміній оксид. Зразок кополімеру аналізували у динамічному режимі у середовищі повітря.

Термообробку плівок і формування тривимірної структури гідрогелів здійснювали термостатуванням висушених за кімнатної температури плівок складу Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ або та Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС, або Хіт-2СК-ПВС при 120 °С протягом 15–210 хв.

Гідрогелі одержували набряканням зшитих плівок у водному середовищі з необхідним рН.

Ступінь набрякання гідрогелю визначали ваговим методом за рівнянням [10]:

$\alpha = (W_S - W_D) / W_D$, де α – абсорбція води досліджуваним зразком (плівкою Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀, або Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС, або Хіт-СК-ПВС) завтовшки 0,15–0,2 мм; W_D та W_S – маса зразка плівки у сухому і набряклому станах відповідно, г.

Ступінь рівноважного набрякання гідрогелю визначали за таким рівнянням:

$\alpha_p = (W_E - W_D) / W_D$, де α_p – найбільша абсорбція води досліджуваним зразком (рівноважна); W_D та W_E – маса зразка плівки у сухому і максимально набряклому (рівноважному) станах відповідно, г.

Абсорбування барвника PG у гідрогелевих плівках. Плівки-ксерогелі складу Хіт-СК-ПВС масою ~ 0,3 г поміщали у водне середовище з рН 6,0 для набрякання. Набряклі плівки-гідрогелі поміщали у 20 мл приготовленого бензольно-етанольного розчину родаміну G (PG) (об'ємне співвідношення бензол-етанол=11,0:0,1) для абсорбування PG. Абсорбцію PG визначали як різницю між початковою і поточною кількістю барвника PG у розчині під час експерименту, віднесеною до одиниці маси плівки (мг/г полімеру плівки). Концентрацію PG у бензольно-спиртовому середовищі визначали фотоколориметрично за калібрувальною кривою на спектрофотометрі UNICO 1200/1201. Плівки з абсорбованим PG висушували за кімнатної температури до постійної маси.

Абсорбування барвника МЗ у гідрогелевих плівках. Плівки-ксерогелі складу Хіт-2СА-ПЕГ₁₀₀-ПВС масою ~ 0,3 г поміщали у 20 мл розчину МЗ ($1,06 \cdot 10^{-4}$ моль/л) з рН 3,1 і витримували у ньому до рівноважного набрякання протягом 24 год. Абсорбцію МЗ визначали як різницю між початковою і поточною кількістю барвника МЗ у розчині, віднесеною до одиниці маси плівки (мг/г полімеру плівки). Концентрацію МЗ у водному розчині визначали фотоколориметрично за калібрувальною кривою на спектрофотометрі UNICO 1200/1201 за λ 650 нм. Плівки з абсорбованим МЗ висушували за кімнатної температури до постійної маси.

Вивільнення барвників з гідрогелевих плівок. Висушену ксерогелеву плівку, наповнену абсорбованим барвником (PG або МЗ), поміщали у дистильовану воду за кімнатної температури за масового співвідношення плівки і середовища 1:50. Кількість десорбованих барвників знаходили за збільшенням їх концентрації у водному середовищі. Концентрацію вивільнених барвників у водному середовищі під час десорбування визначали за інтенсивністю поглинання та калібрувальними кривими на спектрофотометрі UNICO 1200/1201.

Утворення гідрогелів. Гідрогелі на основі похідних сукцинатів Хіт одержували під час набрякання у воді зшитих ксерогелевих плівок, які одержували термообробкою зразків, висушених за кімнатної температури водорозчинних поліоксіетиленвмісних похідних сукцинатів хітозану.

Сукцинати поліетиленгліколів 2СК-ПЕГ являли собою дієстери бутандіової кислоти та поліетиленгліколю (рис. 1, а), де використовували ПЕГ з різною молекулярною масою. Водорозчинні поліоксіетиленвмісні сукцинати хітозану або сукцинату хітозану утворюються у водному середовищі за взаємодії водорозчинних дієстерів бутандіової кислоти 2СК-ПЕГ або бутандіової кислоти з глюкозамінними ланками хітозану і являють собою хітозаній сукцинати з сольовими іонними зв'язками (рис. 1, б, в).

Одержані Хіт-2СК-ПЕГ, у яких використовували ПЕГ з різною довжиною ланцюга і Хіт-СК є водорозчинними і плівкоутворювальними речовинами. Плівки, які формували з розчинів Хіт-2СК-ПЕГ або Хіт-СК висушуванням за кімнатної температури, добре розчинялись у воді і не утворювали гідрогелів. Для створення полімерної тривимірної сітки, сформовані висушуванням Хіт-2СК-ПЕГ або Хіт-СК проводили термообробку за температури 120 °С протягом різного часу. Після термообробки зразки не розчинялись у воді, але набрякали у ній з утворенням гідрогелів.

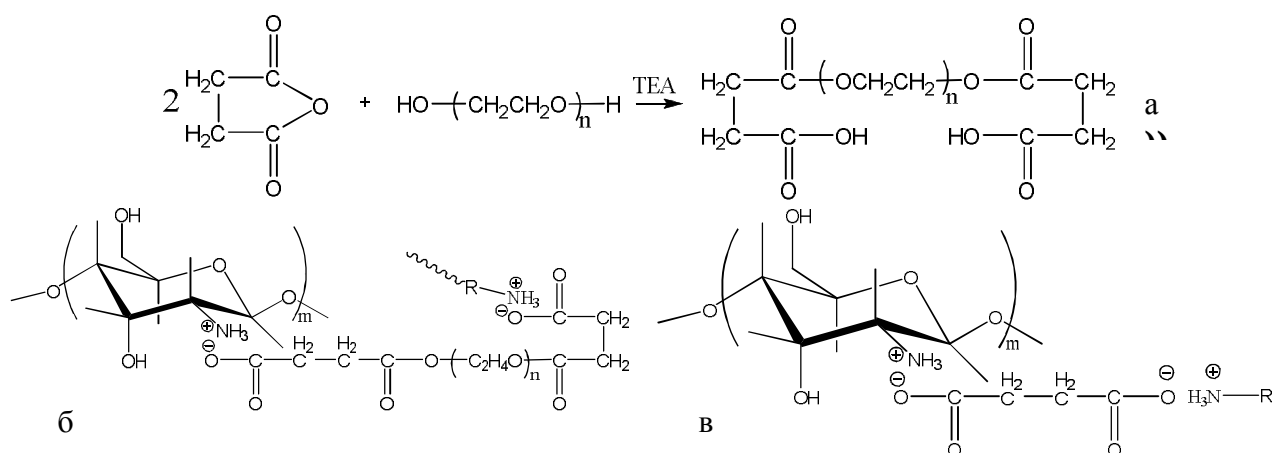


Рис. 1. Схеми: а – утворення дієстеру бутандіової кислоти та поліетиленгліколю 2СК-ПЕГ, де $n=2, 22$; б – фрагмента поліоксіетиленвмісного сукцинату хітозану Хіт-2СК-ПЕГ; в – фрагмента сукцинату хітозану Хіт-2СК

Очевидно, що за підвищених температур ($120\text{ }^{\circ}\text{C}$) утворюються міжмолекулярні ковалентні зв'язки, які формують тривимірну полімерну сітку. Найвірогіднішим припущенням є перебіг, зокрема, дегідратації амонійних сольових груп з утворенням амідних зв'язків. Підтвердженням цього є характер кривих комплексного термогравіметричного дослідження зразка Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ (рис. 2, б). За цих параметрів проведення дослідження в інтервалі температур від 40 до $110\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C}$ втрата маси цього зразка зумовлена видаленням фізично зв'язаної води, що супроводжується ендоефектом (рис. 2, б, крива ДТА) та збігається з літературними даними [11, 12]. Вміст такої вологи для цього зразка становить: $(\Delta m/m_{\text{Хіт-2СК-ПЕГ}_{400}}) \cdot 100 = 6,7\%$. Аналогічна втрата маси та ендоефект спостерігаються на кривих ТГ, ДТГ та ДТА, одержаних під час дослідження зразка вихідного хітозану і свідчить про видалення вологи у межах $40\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ендоефект на кривій ДТА, рис. 2, а), адсорбованої макромолекулами хітозану. Для цього зразка Хіт вміст вологи становить: $(\Delta m/m_{\text{Хіт}}) \cdot 100 = 10,3\%$. При цьому швидкість видалення фізично адсорбованої води як у зразку Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀, так і у зразку Хіт становить $0,32\text{ мг/хвилину}$, що свідчить про однаковий характер зв'язування цієї води у зразках і переважно з макромолекулами Хіт.

За температур $150\text{--}200\text{ }^{\circ}\text{C}$ на кривій ДТА зразка Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ можна помітити ділянку, яка відповідає появі екзоэффекту (рис. 2, б, крива ДТА). І в інтервалі температур $170\text{--}195\text{ }^{\circ}\text{C}$ на кривій ДТА спостерігається чіткий екзоэффект, який дає змогу зарахувати цю ділянку до реакції виділення хімічно зв'язаної води за дегідратації амоній карбоксилатного (сольового) фрагменту (рис. 1, б) і утворення амідних зв'язків між ланцюгами Хіт та олігомерними макромолекулами дієстерів – поліоксіетилендисукцинатів.

Варто відмітити, що на дериватограмах зразків хітозану подібного екзоэффекту в аналогічному температурному інтервалі не спостерігається (рис. 2, а).

Втрата маси досліджуваних зразків Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ після закінчення видалення фізично зв'язаної води та певного плато на кривій ТГ, крім дегідратації з амідкуванням, може бути зумовлена термоокиснювальною деструкцією (рис. 2, б). Слід відмітити, що інтенсивна втрата маси зразка Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ починається за температури $155\text{--}160\text{ }^{\circ}\text{C}$, а зразка Хіт – за температури $195\text{ }^{\circ}\text{C}$. Це можна пояснити наявністю реакцій дегідратації амоній-карбоксилатних груп у Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀, на відміну від Хіт. До того ж розрахунки свідчать про те, що швидкість втрати маси після плато на кривій ТГ становить: у Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ $0,49\text{ мг/хв.}$, а у Хіт $0,92\text{ мг/хв.}$ Очевидно, що перетворення аміно груп в амідні у Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ та наявність ланцюгів СК-ПЕГ₄₀₀ зумовлює більшу термічну стійкість, а наявність NH_2 груп у Хіт сприяє термоокиснювальній деструкції ланцюгів Хіт.

Розрахунок втрати маси зразка Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀ за температур 145–195 °С дає можливість припустити, що під час проведення цього дериватографічного дослідження близько 80 % глюкозамінних ланок зв'язуються ковалентними зв'язками з утворенням полімерної сітки через амідкування.

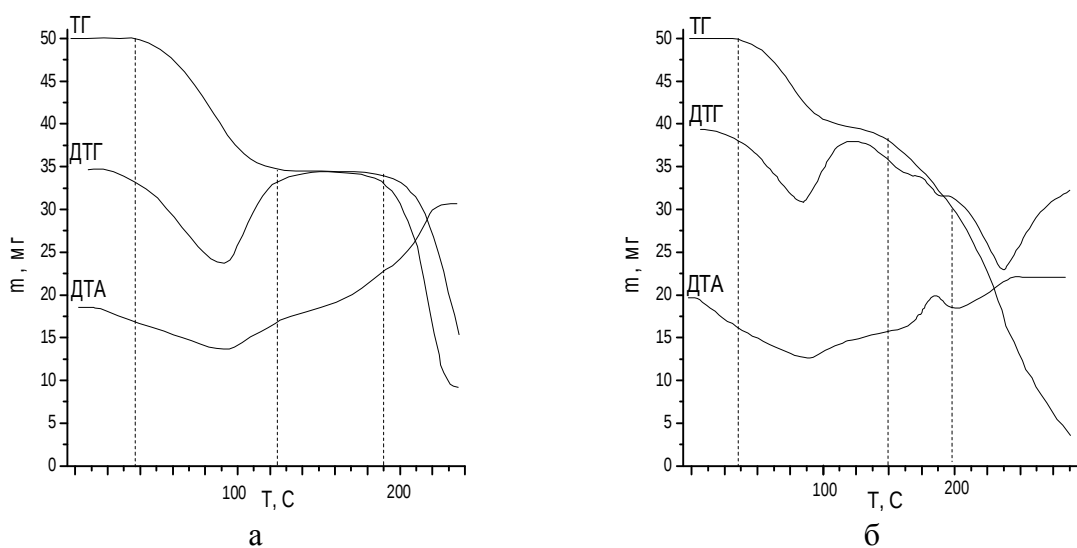


Рис. 2. Криві комплексного термогравіметричного аналізу зразків;
а – Хітозану; б – Хіт-2СК-ПЕГ₄₀₀

Експериментально показано, що колоїдно-хімічні властивості гідрогелів на основі похідних сукцинатів Хіт залежить від часу та температури термообробки сформованих плівок. Встановлено, що швидкість набрякання плівок та рівноважний ступінь набрякання зменшується за збільшення часу термообробки і зшивання, що пояснюється зростанням щільності полімерної сітки матриці гідрогелю (рис. 3).

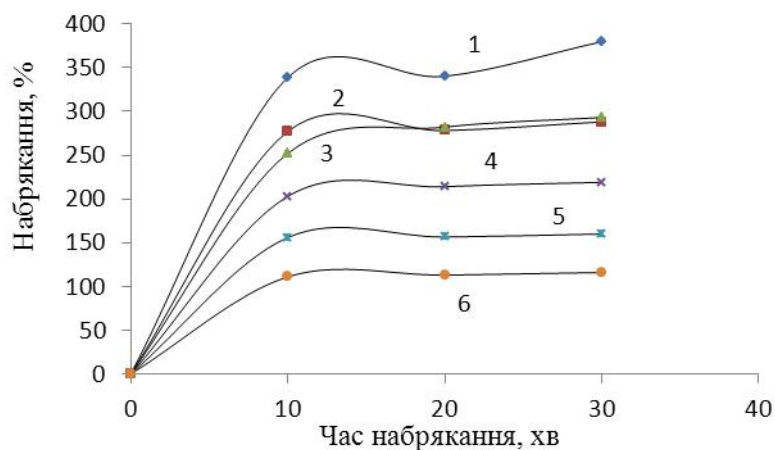


Рис. 3. Кінетика набрякання у воді з рН 6,5 гідрогелів складу
Хіт-2СК-ПЕГ₆₀₀, зшитих за різного часу термообробки (часу зшивання)
за температури 120 °С: 1 – 20 хв; 2 – 30 хв; 3 – 40 хв; 4 – 50 хв; 5 – 60 хв; 6 – 120 хв

Для збільшення механічної міцності гідрогелів отримували плівки, які містили 0,1÷0,5 масових часток ПВС. Показано, що плівки, які формували з водних розчинів Хіт-2СК-ПЕГ з ПВС або Хіт-СК з ПВС розчиняються у воді, але після зшивання термообробкою за температури 100–120 °С добре набрякають у воді з утворенням гідрогелів, причому рівноважний ступінь набрякання зростає за збільшення вмісту ПВС (табл. 1).

Набрякання плівок Хіт-СК-ПВС за рН 6,5 залежно від співвідношення Хіт-СК:ПВС¹, %

Час набрякання, хв	Склад гідрогелю		
	Хіт : ПВС=1:5	Хіт : ПВС=1:2	Хіт : ПВС=1:1
10	190,7	183,1	142,7
20	224,01	205,0	174,9
30	226,5	206,1	190,7

¹Плівки Хіт-СК-ПВС термостатовані за температури 120 °С протягом 120 хв.

Абсорбція гідрогелями барвників та їх вивільнення.

Абсорбція гідрогелями Хіт-СК-ПВС барвника родаміну G та його вивільнення

Встановлено, що гідрогелеві плівки Хіт-СК-ПВС здатні абсорбувати барвник PG (рис. 4, а) та вивільняти його у водне середовище.

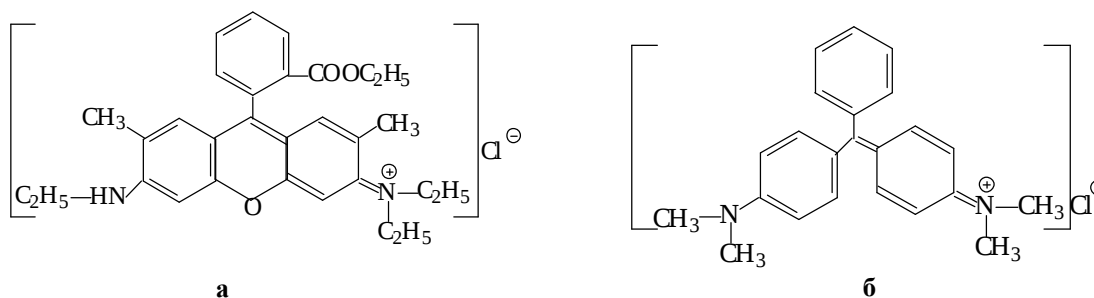


Рис. 4. Хімічна структура барвників: а – родаміну G; б – малахітового зеленого

Абсорбцію PG гідрогелем, який знаходився у стані рівноважного набрякання (набрякання попередньо здійснювали у водному середовищі за рН 6,5) проводили у бензольно-спиртовому розчині PG за наведеною методикою. Встановлено, що швидкість абсорбції PG гідрогелем залежить від часу термостатування плівки (рис. 5). Абсорбція PG залежить від часу зшивання, але через три години значення абсорбції наближаються один до одного.

Гідрогелеві плівки Хіт-СК-ПВС, наповнені PG, висушували і отримували ксерогелі, наповнені PG. Їх поміщали у водне середовище і спостерігали їх набрякання з одночасним вивільненням PG (рис. 6).

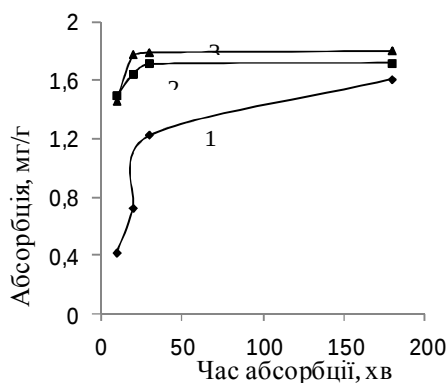


Рис. 5. Кінетика абсорбції родаміну G з бензольно-спиртового розчину гідрогелями складу Хіт-СК-ПВС (Хіт:ПВС=1:1 мас), зшитих за 120 °С протягом різного часу: 1 – 120 хв; 2 – 150 хв; 3 – 180 хв

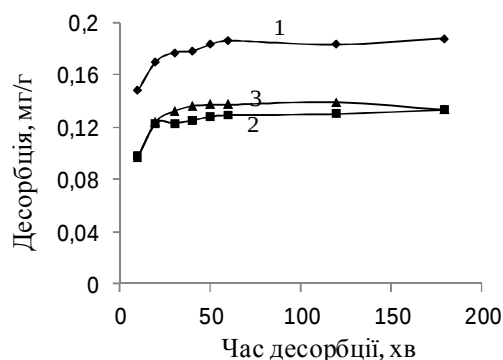


Рис. 6. Кінетика вивільнення PG з ксерогелю складу Хіт-СК-ПВС (Хіт:ПВС=1:1 мас), зшитих за 120 °С протягом різного часу: 1 – 120 хв; 2 – 150 хв; 3 – 180 хв

Порівняння кінетичних кривих абсорбції (рис. 5) і вивільнення PG (рис. 6) свідчить, що з гідрогелів, у яких абсорбція відбувалась з меншою швидкістю і мала менше значення, десорбування PG проходить швидше і має більше значення (рис. 6, крива 1).

Це можна пояснити тим, що під час формування полімерної сітки ксерогелю під час термооброблення плівки відбуваються процеси, які змінюють природу полімерної матриці. Адже, не зважаючи на те, що за більшого часу термообробки полімерного зразка густина полімерної сітки Хіт-СК-ПВС зростає величина абсорбції РГ збільшується (рис. 5). Очевидно, що під час термооброблення збільшується гідрофобність полімерної матриці унаслідок реакцій дегідратції амоній карбоксилатних груп і утворення амідних зв'язків та зростає спорідненість РГ з матрицею гідрогелю.

Тією самою причиною можна пояснити менше значення і меншу швидкість десорбування (вивільнення) РГ з гідрогелів з більшим часом термооброблення (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика залежності вивільнення РГ з гідрогелю Хіт-СК-ПВС від часу термооброблення

Час термооброблення, хв	120	150	180
Абсорбція РГ, мг/г	1,60	1,70	1,80
Десорбція РГ, мг/г	0,80	0,60	0,64
Ефективність десорбування, %	50,0	35,3	35,5

З табл. 2 зрозуміло, що із зростанням часу зшивання гідрогелів зростає величина абсорбування РГ і, до того ж зменшується ефективність десорбування РГ. Це можна пояснити зміною гідрофобності і природи гідрогелю в результаті реакцій під час перебігу процесів зшивання під час термооброблення. При цьому зростає спорідненість полімерної матриці гідрогелю з РГ.

Абсорбція гідрогелями Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС барвника малахітового зеленого та його вивільнення

Встановлено, що гідрогелі складу Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС здатні абсорбувати барвник МЗ (рис. 4, б) з водного середовища та вивільняти його у водне середовище. Абсорбування МЗ ксерогелем проводили з водних розчинів МЗ з концентрацією $1,06 \cdot 10^{-4}$ моль/л за рН 3,1 за наведеною методикою. При цьому одночасно відбувалось набрякання гідрогелю до рівноважного стану.

Плівки, наповнені МЗ, висушували пасивним висушуванням за кімнатної температури до постійної маси і отримували ксерогелі, наповнені МЗ. Кількість абсорбованого МЗ знаходили за наведеною методикою. Встановлено, що абсорбування МЗ у водному середовищі з рН 3,1 плівкою Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС (зшивання за температури 120 °С протягом 60 хв) становить 1,44 мг/г полімеру.

Десорбування МЗ із ксерогелів з абсорбованим МЗ проводили за наведеною методикою. Встановлено, що помітне пролонговане десорбування (вивільнення) МЗ у водне середовище відбувається протягом 120 хв і становить 0,735 мг/г полімеру. Після 120 хв десорбування МЗ концентрація МЗ у розчині фактично не збільшується. Кінетику десорбування МЗ показано на рис. 7. Отже, відбувалось вивільнення 51 % абсорбованого в гідрогель складу Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС барвника МЗ.

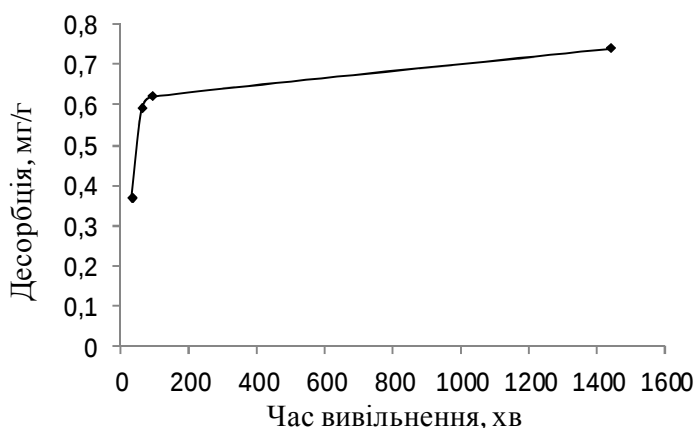


Рис. 7. Кінетика вивільнення МЗ з ксерогелю складу Хіт-2СК-ПЕГ₁₀₀-ПВС (Хіт:ПВС=1:1мас), зшитого за температури 120 °С протягом 60 хв

Порівнюючи результати досліджень стосовно PG і M3, бачимо, що за приблизно однакового значення абсорбування (1,60 та 1,44 мг/г відповідно), вивільнення барвників становить близько 50 %. Проведені дослідження дають змогу пропонувати гідрогелі на основі Хіт-СК-ПВС або Хіт-2СК-ПЕГ-ПВС як носії ліків або інших біологічно-активних речовин для лікування опіків, ран та інших захворювань шкіри.

Висновки. Отже, розроблено метод одержання гідрогелів на основі сукцинатів хітозану, зокрема поліоксіетиленвмісних сукцинатів хітозану та сукцинатів хітозану з полівініловим спиртом, який передбачає утворення тривимірної полімерної сітки за рахунок утворення міжмолекулярних амідних зв'язків під час термооброблення зразків. Ступінь рівноважного набрякання може регулюватись часом термообробки та складом полімерної матриці. Одержані гідрогелі здатні абсорбувати барвники родамін G (1,60 мг/г полімеру) та малахітовий зелений (1,44 мг/г) та пролонговано вивільняти їх у водне середовище. За приблизно однакового значення абсорбування вивільнення барвників становить приблизно 50 %.

1. Peniche C., Argüelles-Monal W., Peniche H., Acosta N. Chitosan: an Attractive Biocompatible Polymer for Microencapsulation // *Macromol. Biosci.* – 2003. – Vol.3, N. 10. – P. 511–520.
2. Bhattarai N., Li Z.S., Gunn J., Leung M., Cooper A., Edmondson D., Veiseh O., Chen M.H., Zhang Y., Ellenbogen R.G., Zhang M.Q. Natural-Synthetic Polyblend Nanofibers for Biomedical Applications// *Adv. Mater.* – 2009. – Vol.21, N. 27. – P. 2792–2797.
3. Mikchailov S., Keljdeeva N., Perminov P., Zakcharova A., Nikanorov V., Donetckaja A. New crosslinking agents for obtaining biocompatible materials based on Chitosan, Rus. Patent. 2408618, May 27, 2010.
4. Kirschner C.V., Anseth K.S. Hydrogels in healthcare: From static to dynamic material microenvironments // *Acta Materialia.* – 2013. – Vol.61, N. 3. – P. 931–944.
5. Lakshman L.R., Kumar P.T.S., Nair S.V., Nair S.V., Jayakumar R. Chitosan Sponge Containing the Herb *Coleus Plectranthus* as a Wound Dressing // *J. Chitin Chitosan Sci.* – 2013. – Vol.1, N.1. – P. 13–20.
6. 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. Synthesis and Characterizations of Reinforced Poly(ethyleneglycol) /Chitosan Hydrogel as Wound Dressing Materials // *Macromol. Mater. Eng.* – 2013. – Vol. 298, N 4. – P. 429–438.
7. Solomko N., Budishevskaya O., Voronov A., Kogyt A., Popadyuk A., Voronov S., Peroxide-Containing Chitosan Derivatives for Hydrogel Creation // *Macromolecular Symposia.* – 2010. – Vol.298 – P.77–85.
8. S. Mikchailov, N. Keljdeeva, P. Perminov, A. Zakcharova, V. Nikanorov, A. Donetckaja New crosslinking agents for obtaining biocompatible materials based on Chitosan, Rus. Patent. 2408618, May 27, 2010.
9. Y. Yin, J. Li. "Formation of Chitosan-Based Hydrogels Network" in *Chitosan-Based Hydrogels. Functions and Applications*, K. Yao et al., Ed. New York: Taylor&Fracis Group. – 2012. – P.179–234.
10. Gupta K.C., Ravi Kumar M.N.V. Drug release behavior of beads and microgranules of chitosan / *Biomaterials.* – 2000.– Vol.21.– P.1115–1119.
11. Кобилінський С.М., Рябов С.В., Штомпель В.І., Керча Ю.Ю. Дослідження процесу комплексоутворення в системі хітозан – йон металу // *Полімерний журнал.* – 2006. – № 4, Т. 28. – С.284–291.
12. Абдуллин В.Ф. Технология и свойства биополимера хитозана из панциря речного рака: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. тех. наук: Специальность 05.17.06 – Технология и переработка полимеров и композитов. – Саратов, 2006.