

УДК 678.664:678.665:615.355

К.В. Сташенко, Т.В. Руденчик, Р.А. Рожнова, Т.О. Кісельова

РОЗРОБКА КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН З ФРАГМЕНТАМИ КОПОЛІМЕРУ N-ВІНІЛПІРОЛІДОНУ З ВІНІЛОВИМ СПИРТОМ І ЛІЗОЦИМУ

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, м. Київ

Синтезовано низку поліуретансечовин (ПУС), що містять у структурі фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом (ВП-ВС) з подовжувачем макроланцюга 1,6-гексаметилендіаміном (ГМДА) за різного відсоткового співвідношення ГМДА до ВП-ВС (30:70; 50:50; 70:30). На основі синтезованих ПУС одержано низку композиційних матеріалів з лізоцимом (вміст лікарської речовини 1 мас.%). За результатами ІЧ-спектроскопічних досліджень іммобілізація лізоциму відбувається за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків (фізична іммобілізація). Встановлено, що зразки ПУС з фрагментами ВП-ВС у своїй структурі, наповнені лізоцимом, синтезовані за відсоткового співвідношення ГМДА до кополімеру ВП-ВС 70:30 мають кращі фізико-механічні властивості в низці ($\sigma=23,7$ МПа, $\epsilon=217\%$). Введення до складу одержаних полімерних матеріалів лізоциму приводить до підвищення міцності при розриві в порівнянні з ненаповненими зразками від 47% до 179%. При введенні до складу ПУС ферменту спостерігається підвищення температури склування і збільшення стрибка теплоємності, що зумовлено зниженням сегментальної рухливості макромолекул. Було встановлено, що досліджувані системи однофазні.

Ключові слова: поліуретансечовини, кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом, 1,6-гексаметилендіамін, лізоцим, композиційні матеріали.

Вступ

Біологічно активні композиційні матеріали широко використовуються в медичній практиці як покриття для ран та опіків, контактних лінз [1], катетерів, протезів, судин [2], антитромбогенних виробів [3], носії генного матеріалу [4], штучної шкіри [5], в протипухлинній терапії [6] тощо.

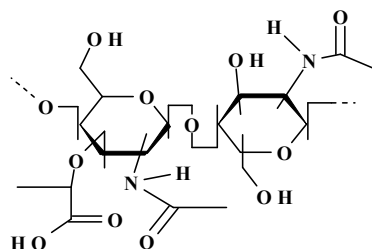
Вибір полімерної основи зумовлений кінцевими властивостями та сферою використання розробленого матеріалу. Як носії лікарських речовин (ЛР) використовують полімери різної структури та властивостей: лінійні, розгалуженні, просторові (сітчасті). Зокрема відомо використання фумарат-вмісних епоксиполіуретанових композиційних матеріалів, що містять фероцен, які запропоновані для використання як імплантів кісткової тканини [7]. Поліурен-епоксидні композиційні матеріали наповнені силікагелем та аеросилом як полімерні носії для лікування туберкульозу кісткових тканин [8].

Особливу увагу заслуговують гідрофільні поліуретансечовини з фрагментами кополімеру

N-вінілпіролідону з вініловим спиртом, які знаходять своє використання як носії лікарських препаратів при створенні дренажів в абдомінальній хірургії, що володіють бактерицидними властивостями [9].

На сьогодні існує проблема створення біологічно активних гідрофільних композиційних матеріалів з пролонгованою гідролічною активністю. З цієї точки зору лізоцим є сполука біологічно активна, дія якої може бути спрямована на розчинення некротичних мас.

Лізоцим – фермент класу гідролаз, який є антибактеріальним агентом, що руйнує клітинні оболонки бактерій шляхом гідролізу пептидних зв'язків та володіє гідролітичною активністю:



Його застосовують при лікуванні опіків, гнійних процесів, відмороженнях, кон'юнктивітах, ерозії роговиці ока, афтозних стоматитах та інших інфекційних захворюваннях [10].

Тому метою роботи є розробка низки композиційних матеріалів на основі ПУС з фрагментами кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом (ВП–ВС) та лізоцимом, дослідження їх структури та властивостей.

Експериментальна частина

Матеріали

Поліоксипропіленгліколь (ПОПГ) („Rokopol” Польща) ММ 1052 сушили за залишкового тиску 1–3 мм рт.ст. і температури $(80 \pm 5)^\circ\text{C}$ у потоці сухого аргону протягом 8 год безпосередньо перед синтезом. Вміст вологи за Фішером не перевищував 0,01–0,02%.

2,4-;2,6-толуїлендііоціанат (ТДІ, 80/20) $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (Merck, Німеччина) (ММ=174,16; $\rho=1,22 \text{ г/см}^3$; $T_{\text{кип}}=(133 \pm 1)^\circ\text{C}$; $n_D^{20}=1,5678$) – суміш ізомерів 2,4- та 2,6- за співвідношення 80/20, очищали перегонкою в вакуумі за залишкового тиску 0,67 кПа, $T_{\text{кип}}=(100 \pm 1)^\circ\text{C}$. Використовували свіжоперегнаним.

1,6-гексаметилендіамін (ГМДА) $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2$ (Fluka, 99,9%) (ММ=116,21; $T_{\text{пл}}=39\text{--}42^\circ\text{C}$) застосовували без додаткового очищення.

N,N'-диметилацетамід (ДМАА) (Merck, Німеччина) (ММ=87,12; $\rho=(0,940\text{--}0,942) \text{ г/см}^3$; 99,7%) переганяли з сумішшю бензол-вода у вакуумі ($T_{\text{кип}}=(52 \pm 1)^\circ\text{C}$ / 14 мм рт.ст.) [11].

Потрійний кополімер ВП–ВА–ВС (ОН=3,47%), синтезований з кополімеру N-вінілпіролідону з вініацетатом (ВП–ВА) (Sigma-Aldrich) (ММ 50000) шляхом лужного алкохолізу за умов неповного омилення [12].

Враховуючи те, що при неповному омиленні вінілацетату кополімер вінілацетату з вініловим спиртом називають полівініловим спиртом, синтезований потрійний кополімер ВП–ВА–ВС в наданій роботі буде мати аббревіатуру ВП–ВС і носити назву кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом [12].

Лізоцим – мукопептид N-ацетилмурамілгідролази, фермент класу гідролаз, (Merck, Німеччина) із яєчного білку, активність 50000 од/мг, використовували без додаткового очищення.

Методи дослідження

ІЧ-спектри поглинання на ділянці 650–4000 см^{-1} були одержані на ІЧ-спектрометрі з Фур'є перетворенням „Tensor-37” фірми «Bruker» методом порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ) з використанням призми-трапечії кристалу алмаза (число відображень $N=1$,

кут падіння $\varphi=39^\circ$).

Фізико-механічні показники, такі як міцність при розриві (σ , МПа) та відносне подовження при розриві (ε , %), синтезованих ПУС знімали на розривній машині Р5 за ГОСТ 25.601.

Теплофізичні властивості (температури склування (T_c), зміни теплоємності при температурі склування (DC_p)) вивчали методом ДСК. Дослідження здійснювали в інтервалі температур від -90 до $+200^\circ\text{C}$ (прилад TA Instrument Q2000) зі швидкістю нагрівання $20^\circ\text{C}/\text{хв}$. Для виключення впливу термічної та механічної передісторії матеріалу виконували 2 нагрівання.

Метод синтезу ПУС

Гідрофільні поліуретансечовини одержували у чотири стадії за методикою наведеною в патенті [13] та статті [14]. Для одержання ПУС за різного відсоткового співвідношення подовжувача макроланцюга до кополімеру ВП–ВС реакцію між діізоціанатним форполімером (ДФП) та ГМДА здійснювали до досягнення різного вмісту вільних NCO-груп (30, 50, 70% конверсії). Схема реакції синтезу ПУС, які містять у структурі фрагменти кополімеру ВП–ВС, зображена на рис. 1.

Наповнення синтезованих ПУС лізоцимом у кількості 1 мас.% здійснювали шляхом механічного перемішування полімерної основи та розчину лізоциму в ДМАА.

Результати та їх обговорення

Для вибору полімерного матеріалу з оптимальними фізико-механічними показниками було отримано ряд ПУС, синтезованих за різного відсоткового співвідношення ГМДА:ВП–ВС (30:70; 50:50 та 70:30).

За результатами фізико-механічних випробувань міцність та відносне подовження при розриві одержаних ПУС залежать від складу і співвідношення компонентів при синтезі. Варіювання вмісту кополімеру ВП–ВС у структурі одержаних ПУС спричиняє зміни фізико-механічних властивостей. Встановлено, що зі зменшенням кількості кополімеру ВП–ВС у структурі ПУС спостерігається збільшення міцності та відносного подовження при розриві (табл. 1).

Введення до складу одержаних полімерних матеріалів різної структури лізоциму також приводить до підвищення міцності та відносного подовження при розриві.

Найбільшими значеннями фізико-механічних властивостей серед ПУС з кополімером ВП–ВС та ГМДА у структурі характеризуються зразки полімерних матеріалів, синтезовані за відсоткового співвідношення компонентів 70:30,

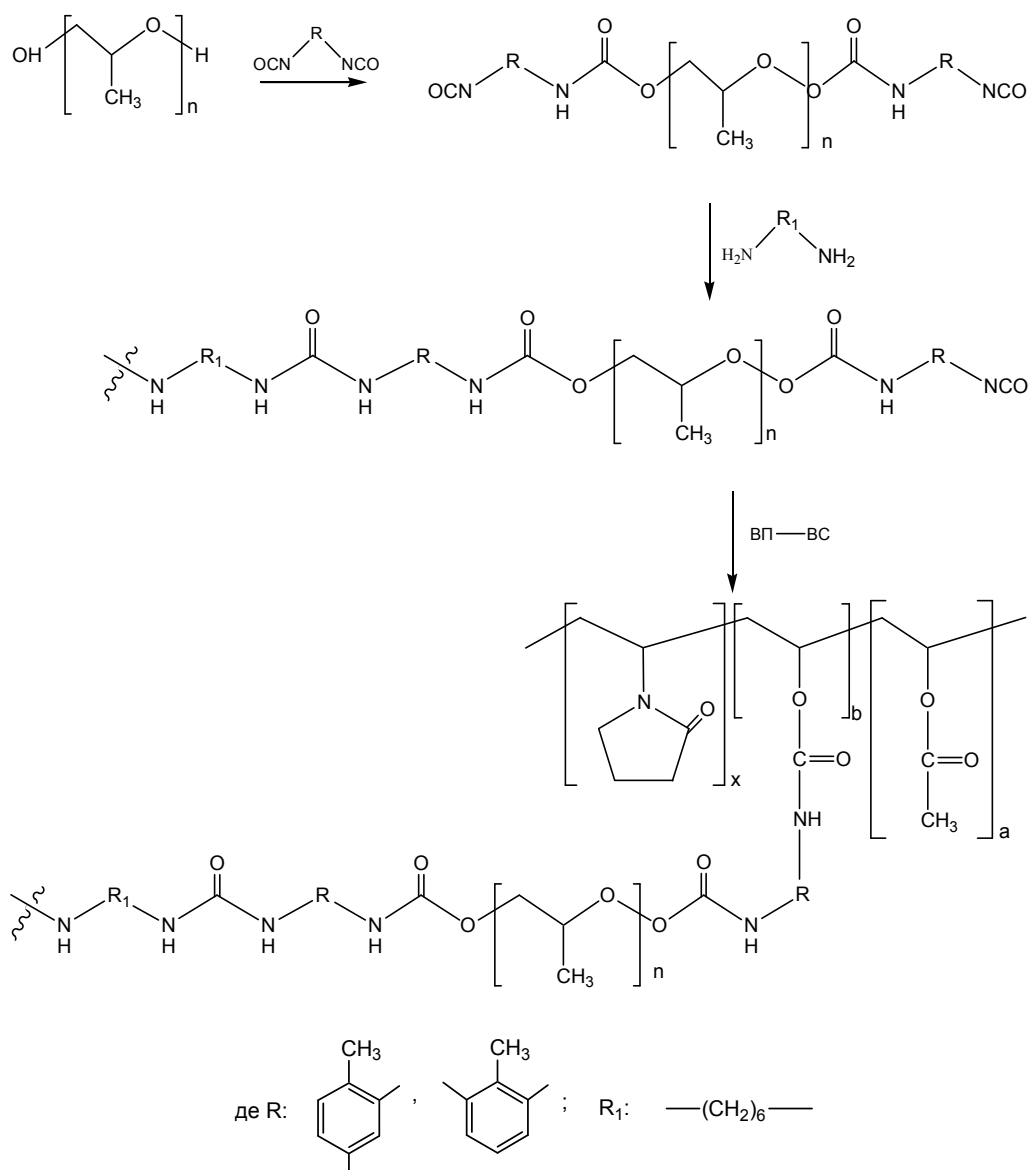


Рис. 1. Схема реакції синтезу ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ВП–ВС

як ненаповнені, так і наповнені лізоцимом ($\sigma=8,5$ МПа, $\varepsilon=302\%$ та $\sigma=23,7$ МПа, $\varepsilon=217\%$, відповідно).

Таблиця 1

Фізико-механічні властивості ПУС та ПУС з лізоцимом із подовжувачем макроланцюга ГМДА

Зразки ПУС	ГМДА/ВП–ВС, %	σ , МПа	ε , %
ДФП+ГМДА+ВП–ВС	30:70	3,6	183
	50:50	4,7	274
	70:30	8,5	302
ДФП+ГМДА+ВП–ВС+ +лізоцим	30:70	5,3	176
	50:50	9,1	268
	70:30	23,7	217

Показники міцності при розриві ПУС, що містять у своїй структурі кополімер ВП–ВС та подовжувач макроланцюга ГМДА, знаходяться у діапазоні 3,6–8,5 МПа, а показники відносного подовження при розриві – у діапазоні 183–302%, а також 5,3–23,7 МПа та 176–268% для ПУС з лізоцимом (табл. 1). Введення до складу одержаних полімерних матеріалів лізоциму приводить до підвищення міцності при розриві в порівнянні з контрольними зразкам на для ПУС з ГМДА від 47% до 179%

Отже, результати фізико-механічних випробувань дали змогу встановити оптимальне співвідношення компонентів при синтезі та вплив лізоциму на властивості ПУС з фрагмен-

Таблиця 2

Теплофізичні властивості ПУС з подовжувачем макроланцюга ГМДА

Зразки ПУС	ДА/ВП-ВС, %	$T_c, ^\circ\text{C}$		$\Delta C_p, \text{Дж}/(\text{г}\cdot\text{град})$	
		1 прогрів	2 прогрів	1 прогрів	2 прогрів
ДФП+ГМДА+ВП-ВС	30:70	-32,3	-50,5	0,2437	0,2111
	50:50	-32,1	-43,5	0,2979	0,2964
	70:30	-32,1	-47,8	0,2453	0,2523
ДФП+ГМДА+ВП-ВС+лізоцим	30:70	-31,7	-33,5	0,2820	0,3104
	50:50	-31,8	-40,8	0,1959	0,2264
	70:30	-32,1	-39,4	0,2736	0,2787

тами кополімеру ВП-ВС.

В ряду ПУС з фрагментами кополімеру ВП-ВС, синтезованих з подовжувачем макроланцюга ГМДА при збільшенні концентрації ВП-ВС у структурі ПУС при другому прогріванні спостерігається підвищення значень температури склування та стрибка теплоємності (табл. 2), що корелюється з результатами фізико-механічних досліджень (зі збільшенням концентрації кополімеру ВП-ВС у структурі ПУС спостерігається зниження показника міцності та відносного подовження при розриві).

Температурні залежності теплоємності ПУС різної структури, мають один і той же характер, тому наведені криві теплоємності тільки ПУС (30:70), синтезованих з використанням різного подовжувача макроланцюга (рис. 2). На термограмах усіх досліджуваних ПУС спостерігали один перехід склування і, відповідно, одну температуру склування (T_c). Отже, досліджувані системи однофазні.

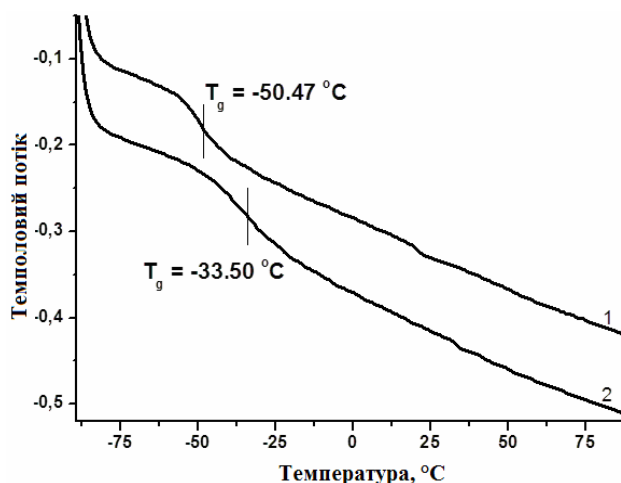


Рис. 2. Типові термограми (2 прогрівання):

- 1 – ДФП+ГМДА+ВП-ВС;
2 – ДФП+ГМДА+ВП-ВС+лізоцим

Теплофізичні властивості ПУС залежать від наявності в їх складі лізоциму. При введенні до складу ПУС ферменту спостерігається підвищення температури склування і збільшення стрибка теплоємності, що зумовлено зниженням сегментальної рухливості макромолекул.

Про проходження реакції уретанотворення між NCO-групами ДФП та OH-групами кополімеру ВП-ВС свідчать зміни в діапазоні ІЧ-спектрів $3000\text{--}3700\text{ см}^{-1}$ та $1500\text{--}1800\text{ см}^{-1}$ (рис. 3).

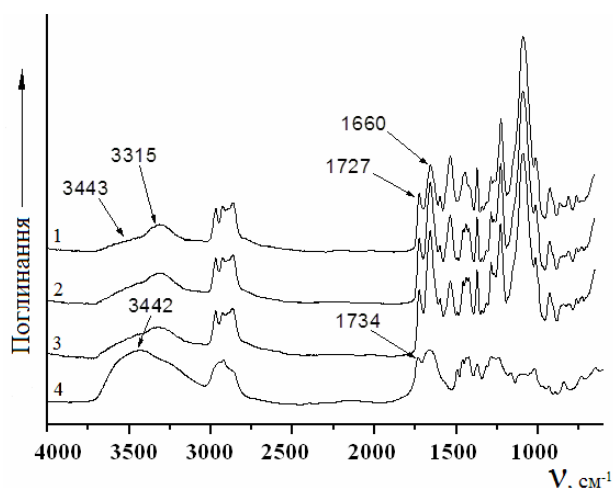


Рис. 3. ІЧ-спектри синтезованих ПУС:

- 1 – ДФП+ГМДА+ВП-ВС (70:30);
2 – ДФП+ГМДА+ВП-ВС (50:50);
3 – ДФП+ГМДА+ВП-ВС (30:70); 4 – ВП-ВС

На ІЧ-спектрах ПУС, синтезованих з подовжувачем макроланцюга ГМДА в частотному інтервалі валентних коливань NH-груп $3000\text{--}3700\text{ см}^{-1}$ смуга поглинання ν_{OH} 3442 см^{-1} кополімеру ВП-ВС (рис. 3, крива 4) на спектрах ПУС відсутня, що свідчить про взаємодію OH-груп кополімеру з NCO-групами ДФП з появою смуг поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз.}}$ 3315 см^{-1} і $\nu_{\text{NH-вільн.}}$ 3

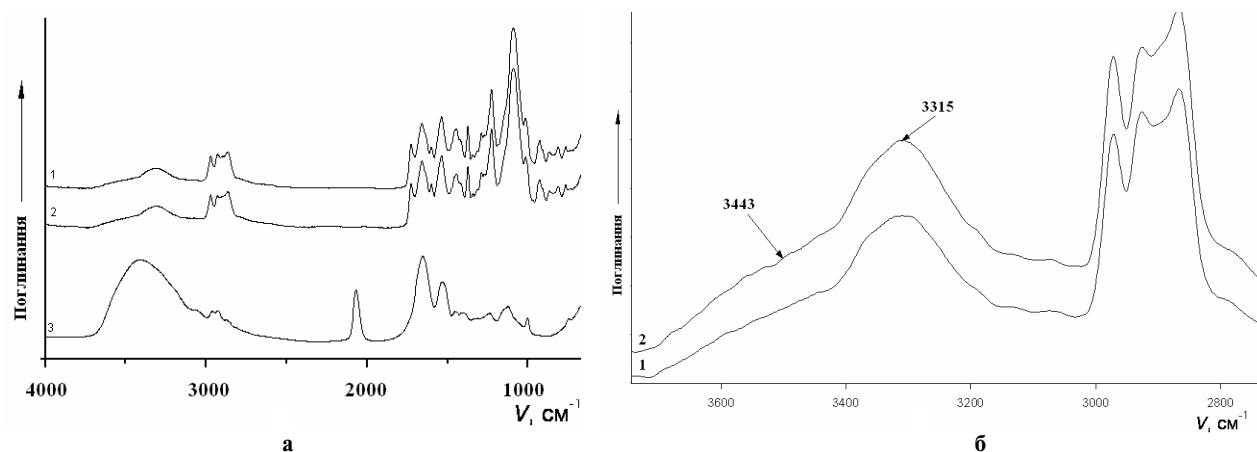


Рис. 4. ІЧ-спектри ферменту та ПУС: 1 – ДФП+ГМДА+ВП–ВС (70:30) (а, б); 2 – ДФП+ГМДА+ВП–ВС (70:30)+лізоцим (а, б); 3 – лізоцим (а)

приблизним максимумом 3443 cm^{-1} (рис. 3, крива 1–3).

При порівнянні ІЧ-спектрів ПУС, синтезованих за різного відсоткового співвідношення компонентів, виявлено, що зі збільшенням вмісту кополімеру ВП–ВС у структурі ПУС спостерігається перерозподіл інтенсивностей смуг поглинання вільних та зв'язаних NH-груп (слабке зниження інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз.}} - 3315\text{ cm}^{-1}$, а також збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-вільн.}} - 3443\text{ cm}^{-1}$).

В діапазоні спектрів $1500\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$ із збільшенням вмісту кополімеру у структурі досліджуваних полімерних матеріалів відбувається збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}} 1727\text{ cm}^{-1}$ COO-груп, що пов'язано з підсумуванням двох смуг поглинання: $\nu_{\text{C=O}}$ кополімеру та $\nu_{\text{C=O}}$ полімерної матриці, а також збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ вінілпіролідонного кільця 1660 cm^{-1} .

При порівнянні спектрів ПУС без лізоциму (рис. 4,а, крива 1) та спектрів ПУС з лізоцимом (рис. 4,а, крива 2) встановлено, що при введенні ферменту до складу полімерної матриці не спостерігається утворення нових смуг поглинання. Це свідчить про те, що хімічна взаємодія лікарської речовини з ПУС відсутня. На спектрах ПУС з лізоцимом (рис. 4,б) спостерігається підвищення інтенсивності смуги поглинання NH-груп 3443 cm^{-1} , що свідчить про збільшення кількості NH-груп слабо зв'язаних водневими зв'язками. Тому можна зробити висновок про фізичну іммобілізацію лізоциму за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків.

Таким чином, з порівняння ІЧ-спектрів

ПУС синтезованих за різного співвідношення компонентів видно, що зі збільшенням вмісту кополімеру у структурі полімерних матеріалів відбувається збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ вінілпіролідонного кільця 1660 cm^{-1} та перерозподіл водневих зв'язків між NH-групами полімерної матриці.

Висновки

Таким чином, синтезовано ряд ПУС, що містять у своїй структурі кополімер ВП–ВС з подовжувачем макроланцюга ГМДА, за різного відсоткового співвідношення компонентів. На їх основі створено гідрофільні полімерні композиційні матеріали з лізоцимом. Методом ІЧ-спектроскопії підтверджено перебіг реакцій уретаноутворення між кополімером ВП–ВС і полімерною матрицею з утворенням ПУС, що містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ВП–ВС, та встановлено, що іммобілізація лізоциму відбувається за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків (фізична іммобілізація). Результати фізико-механічних випробувань дали змогу встановити, що введення лізоциму у склад ПУС приводить до покращення їхніх фізико-механічних властивостей. Встановлено, що зразки ПУС з фрагментами ВП-ВС у своїй структурі, наповнені лізоцимом, синтезовані за відсоткового співвідношення ГМДА до кополімеру ВП–ВС 70:30 мають кращі фізико-механічні властивості в ряді ($\sigma=23,7\text{ МПа}$, $\epsilon=217\%$). Зі збільшенням концентрації кополімеру ВП–ВС спостерігається підвищення значень температури склування та стрибка теплоємності. Порівнявши питомі термограми синтезованих ПУС, можна зробити висновок, що системи однофазні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Pat. 4886866 USA*, C08G 18/10. Contact lenses based on biocompatible polyurethane and polyurea-urethane hydrated polymers / J.A. Braatz, C.L. Kehr. – № 312,331; appl. 16.02.1989; publ. 12.12.1989.
2. *Pat. 4935480 USA*, C08L 75/04. Fluorinated polyetherurethanes and medical devices therefrom / R. Zdrahala, M. Strand. – № 325476; appl. 20.03.89; publ. 19.06.1990.
3. Takakura T., Kato M., Yamabe M. Synthesis and characterization of fluorine-containing segmented poly(urethane-urea)s // *Macromolecular Chemistry*. – 1990. – Vol.191. – No. 3. – P.625-632.
4. Hyaluronic acid hydrogel as Nogo-66 receptor antibody delivery system for repairing of injured rat brain: in vitro / W.M. Tian, C.L. Zhang, S.P. Hou, et al. // *Journal of Controlled Release*. – 2005. – Vol.102. – P.13-22.
5. Liu H., Yin Y., Yao K. Construction of chitosan-gelatin-hyaluronic acid artificial skin in vitro // *Journal of Biomaterials Applications*. – 2007. – Vol.21. – No. 4. – P.413-430.
6. Chitin/PLGA blend microspheres as a biodegradable drug-delivery system: phase-separation, degradation and release behavior / F.-L. Mi, Y.-M. Lin, Y.-B. Wu et al. // *Biomaterials*. – 2002. – Vol.23. – P.3257-3267.
7. Фероценомісні епоксиполіуретанові композиції як перспективний матеріал для пластики кісткових уражень / Н.А. Галатенко, Т.В. Руденчик, Р.А. Рожнова та ін. // *Полімерний журнал*. – 2013. – Т.35/ – № 2. – С.192-197.
8. Дослідження можливості хімічної іммобілізації протитуберкульозних засобів на поліуретан-епоксидному полімерному носії / Н.О. Горбунова, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, В.П. Гриценко / *Полімерний журнал*. – 2011. – Т.33. – № 3. – С.288-295.
9. Біоматеріали з тіамулін фумаратом на основі поліуретансечовин з фрагментами кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом у їх структурі / Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Наражайко Л.Ф., Руденко А.В. // *Сучасний стан та перспективи біомедицини інженерії: Матеріали першої міжуніверситетської науково-практичної конф. з міжнар. участю* / – Київ. – 2017. – С.84-86.
10. Screening condition for lysozyme production of marine bacteria S-12-86 / X. Zhang, M. Sun, Q.Y. Wang et al. // *Journal of Fishery Sciences of China*. – 2007. – Vol.3. – № 14. – P.425-429.
11. Беккер Г., Бергер В., Доміше Г. *Органикум. Практикум по органической химии в 2-х томах*. – М.: Мир, 1979. – Т.2. – 900 с.
12. Синтез нової лікарської форми з амізоном на основі гідрольного блок-кополіуретану, який містить N-вінілпіролідону з вініловим спиртом / Мазур Л.М., Рожнова Р.А., Дроздова В.І., Галатенко Н.А. // *Полімерний журнал*. – 2007. – Т.29. – № 1. – С.58-66.
13. Патент України на корисну модель МПК⁸ C08G 18/04 A61L 31/00. Діаміновмісні поліуретансечовини з фрагментами кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом як гідрофільні плівкотвірні матеріали медичного призначення. Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Кісельова Т.О., Сташенко К.В. – № 116516. – Заявл.01.12.2016. Опубл. 25.05.2017. – Бюл. № 10.
14. Плівкові матеріали з тіамулін фумаратом на основі поліуретансечовин з фрагментами кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом у їх структурі / Руденчик Т.В., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Кісельова Т.О. // *Вісник Одеського нац. ун-ту. Сер. Хімія*. – 2016. – Т.21. – № 3 (59). – С.67-76.

Надійшла до редакції 04.11.2017

DEVELOPMENT OF COMPOSITE MATERIALS BASED ON POLYURETHANE UREA WITH FRAGMENTS OF A COPOLYMER OF N-VINYLPYRROLIDONE WITH VINYL ALCOHOL AND LYSOZYME

K.V. Stashenko, T.V. Rudenychuk, R.A. Rozhnova, T.O. Kiselova
Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

A number of polyurethane ureas (PUU) were synthesized which contain in their structure the fragments of copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol (VP-VA) and with a 1,6-hexamethylenediamine (GMDA) at different percentage ratio of GMDA to VP-VA (30:70, 50:50 and 70:30). Based on synthesized PUU, some composite materials with lysozyme were obtained, the content of the drug substance being 1 wt.%. According to the results of IR-spectroscopic study, the immobilization of lysozyme occurs due to intermolecular hydrogen bonds (the so-called physical immobilization). It was established that the samples of PUU with fragments of VP-VA in their structure filled with lysozyme and synthesized at a percentage of HMDA to the copolymer VP-VA of 70:30 have better physical and mechanical properties in the series ($\sigma=23.7$ MPa and $\varepsilon=217\%$). The introduction of lysozyme into the composition of the obtained polymeric materials results in an increase in the strength at break in comparison with the unfilled samples (179% and 47%, respectively). As the concentration of the VP-VA copolymer increases, the glass transition temperature and the heat capacity jump increase. It was found that the systems under consideration are single-phase.

Keywords: polyurethane urea; copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol; 1,6-hexamethylenediamine; lysozyme; composite materials.

REFERENCES

1. Braatz J.A., Kehr C.L., *Contact lenses based on biocompatible polyurethane and polyurea-urethane hydrated polymers*. Patent US, no. 4886866, 1989.
2. Zdrahala R., Strand M., *Fluorinated polyetherurethanes and medical devices therefrom*. Patent US, no. 4935480, 1990.
3. Takakura T., Kato M., Yamabe M. Fluorinated polyurethanes, 1. Synthesis and characterization of fluorine-containing segmented poly(urethane-urea)s. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1990, vol. 191, no. 3, pp. 625-632.
4. Tian W.M., Zhang C.L., Hou S.P., Yu X., Cui F.Z., Xu Q.Y., Sheng S.L., Cui H., Li H.D. Hyaluronic acid hydrogel as Nogo-66 receptor antibody delivery system for repairing of injured rat brain: in vitro. *Journal of Controlled Release*, 2005, vol. 102, pp. 13-22.

5. Liu H., Yin Y., Yao K. Construction of chitosan–gelatin–hyaluronic acid artificial skin in vitro. *Journal of Biomaterials Applications*, 2007, vol. 21, no. 4, pp. 413-430.

6. Mi F.-L., Lin Y.-M., Wu Y.-B., Shyu S.-S., Tsai Y.-H. Chitin/PLGA blend microspheres as a biodegradable drug-delivery system: phase-separation, degradation and release behavior. *Biomaterials*, 2002, vol. 23, pp. 3257-3267.

7. Galatenko N.A., Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Kulesh D.V., Demchenko I.B. Ferrotsenvmisni epoksi poliuretanovi kompozytsii yak perspektyvnyi material dl'ya plastyky. [Ferrocene-containing epoxy polyurethane compositions as perspective material for the plastic of bone defeats]. *Polymer Journal*, 2013, vol. 35, no. 2, pp. 192-197. (in Ukrainian).

8. Gorbunova N.O., Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Grishchenko V.P. Doslidzhenn'ya mozhlyvosti khimichnoi immobilizatsii protytuberkuloznykh zasobiv na poliuretan-epoksydomu nosii [Investigation of the possibility of chemical immobilization of anti-TB agents on a polyurethane-epoxy polymer carrier]. *Polymer Journal*, 2011, vol. 33, no. 3, pp. 288-295. (in Ukrainian).

9. Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Narazhaiko L.F., Rudenko A.V., Biomaterialy z tiamulin fumaratom na osnovi poliuretan sechovyn z fragmentamy kopolimeru N-vinilpirolidonu z vinilovym spyrtom u yikh strukturi [Biomaterials of tiamulin fumarate on the basis of polyurethane urea with copolymer fragments of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol in their structure]. *Proceedings of the first inter-university scientific-practical conference with international participation «Current state and prospects of biomedical engineering»*. Ukraine, Kyiv, 2017, pp. 84-86. (in Ukrainian).

10. Zhang X., Sun M., Wang Q.Y. Screening condition for lysozyme production of marine bacteria S-12-86. *Journal of Fishery Sciences of China*, 2007, vol. 3, no. 14, pp. 425-429.

11. Becker H., Berger W., Domshke G., *Organikum practical handbook of organic chemistry*. Burlington, Elsevier Science, 2013.

12. Mazur L.M., Rozhnova R.A., Drozdova V.I., Galatenko N.A. Syntez novoi likarskoi formy z amizonom na osnovi gidrofil'nogo blok-kopolimeru, yakyy mistyt' N-vinilpirolidonu z vinilovym spyrtom [Synthesis of a new medical form with amison on the basis of a hydrolysis block-copolymer containing N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol]. *Polymer Journal*, 2007, vol. 29, no. 1, pp. 58-66. (in Ukrainian).

13. Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Kiselyova T.O., Stashenko K.V., *Diaminovymsni poliuretansechovyny z fragmentamy kopolimery N-vinilpirolidonu z vinilovym spyrtom yak gidrofil'ni plivkotvirni materialy medychnogo pryznachenn'ya*. [Diamine-containing polyurethane urea with N-vinylpyrrolidone copolymer fragments with vinyl alcohol as hydrophilic film-forming materials for medical purposes]. Patent UA, no. 116516, 2017. (in Ukrainian).

14. Rudenchyk T.V., Rozhnova R.A., Galatenko N.A., Kiselev T.O. Plivkovi materialy z tiamulin fumaratom na osnovi poliuretansechovyn z fragmentamy kopolimeru N-vinilpirolidonu z vinilovym spyrtom u yikh strukturi [Film materials with tiamulin fumarate on the basis of polyurethane urea with copolymer fragments of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol in their structure]. *Bulletin of the Odessa National University. Chemistry*, 2016, vol. 21, no. 3(59), pp. 67-76. (in Ukrainian).