



*Slovak international scientific journal*

***Nº 13***  
***2018***  
***part 1***

***Slovak international  
scientific journal***

***©Slovak international scientific journal  
2018***



## **Slovak international scientific journal**

**№13, 2018**

**Slovak international scientific journal**

**VOL.1**

The journal has a certificate of registration at the International Centre in Paris – ISSN 5782-5319.

The frequency of publication – 12 times per year.

Reception of articles in the journal – on the daily basis.

The output of journal is monthly scheduled.

Languages: all articles are published in the language of writing by the author.

The format of the journal is A4, coated paper, matte laminated cover.

Articles published in the journal have the status of international publication.

The Editorial Board of the journal:

Editor in chief – Boleslav Motko, Comenius University in Bratislava, Faculty of Management

The secretary of the journal – Milica Kovacova, The Pan-European University, Faculty of Informatics

- **Lucia Janicka – Slovak University of Technology in Bratislava**
- **Stanislav Čerňák – The Plant Production Research Center Piešťany**
- **Miroslav Výtisk – Slovak University of Agriculture Nitra**
- **Dušan Igaz – Slovak University of Agriculture**
- **Terézia Mészárosová – Matej Bel University**
- **Peter Masaryk – University of Rzeszów**
- **Filip Kocisov – Institute of Political Science**
- **Andrej Bujalski – Technical University of Košice**
- **Jaroslav Kovac – University of SS. Cyril and Methodius in Trnava**
- **Paweł Miklo – Technical University Bratislava**
- **Jozef Molnár – The Slovak University of Technology in Bratislava**
- **Tomajko Milaslavski – Slovak University of Agriculture**
- **Natália Jurková – Univerzita Komenského v Bratislave**

## CONTENT

### ASTRONOMY

*Kamsha V.*  
ORIGIN OF THE SOLAR SYSTEM PLANET ..... 3

### CHEMISTRY

*Mazur L.M., Kovaleva S.O., Popova I.V.*  
POLYMERIC MATERIALS AS CARRIERS A  
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES ..... 13

### CONSTRUCTION AND ARCHITECTURE

*Korobova O., Maksimenko L.,  
Kuzmina A., Glushkova O.*  
MODERN SOLUTION OF THE QUESTION OF  
THE ACCOUNT OF THE DEFORMATION  
ANISOTROPY OF SOILS IN THE  
CALCULATIONS OF GROUND BASES..... 27

### ECONOMY

*Kornieieva I.*  
PUBLIC INVESTMENT AND  
INTERNATIONALIZATION OF SOE's ACTIVITY  
AS A BASIS FOR SUSTAINABLE ECONOMIC  
GROWTH..... 32

*Saiensus M.*  
THE ESSENCE AND FUNCTIONS OF LOGISTICS  
IN FOREIGN TRADE..... 39

### EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

*Saidov S., Mavlonov A., Karomatov I.*  
TRIBULUS TERRESTRIS - USE AT METABOLIC  
DISORDERS, HORMONAL AND OTHER  
DISEASES - EXPERIENCE OF ANCIENT,  
MODERN TRADITIONAL AND SCIENTIFIC  
MEDICINE (THE REVIEW OF  
LITERATURE)..... 45

### ZOOLOGY

*Geina K., Shashlykova S., Vinnyk N.*  
FEED OF ROACH AND SARDELLE OF SOUTH  
BUG IN CONNECTION WITH FOOD  
COMPETITION ..... 56

## CHEMISTRY

**ПОЛІМЕРНІ МАТЕРІАЛИ ЯК НОСІЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН****Мазур Л.М.***Національний університет харчових технологій,  
Київ, Україна, кандидат хімічних наук, доцент***Ковальова С.О.***Національний університет харчових технологій,  
Київ, Україна, кандидат хімічних наук, доцент***Попова І.В.***Національний університет харчових технологій,  
Київ, Україна, доктор філософських наук, кандидат технічних наук, доцент***POLYMERIC MATERIALS AS CARRIERS A BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES****Mazur L.M.***National University of Food Technologies,  
Kiev, Ukraine, PhD, docent***Kovaleva S.O.***National University of Food Technologies,  
Kiev, Ukraine, PhD, docent***Popova I.V.***National University of Food Technologies,  
Kiev, Ukraine, PhD, Doctor of Philosophical Sciences, docent***Анотація**

В огляді проаналізовано полімерні матеріали як носії лікарських препаратів, синтезовані на основі природних і синтетичних полімерів. Охарактеризовано різні форми зв'язування біологічно активних речовин з полімерною системою (за рахунок утворення хімічного зв'язку, сил міжмолекулярної взаємодії та змішаними способами). Показано різні області застосування полімерів у медицині (композиційні полімерні матеріали для пластики кісткових тканин, покриттів на рани та опіки, трансдермальні терапевтичні системи, тканинна інженерія, ін'єкційні матеріали, оболонки мікрокапсул тощо).

**Abstract**

Different polymer materials used as carriers of drugs and synthesized on the basis of natural and synthetic polymers are considered in the review. Various forms of bonding of biologically active substances with a polymer system (due to chemical bonding, intermolecular forces and other interaction types) are characterized. Various fields of application of polymers in medicine are shown (composite polymer materials for bone tissue regeneration, polymer film coating for treatment of wounds and burns, transdermal therapeutic systems, tissue engineering, injection materials, microcapsule outward shells, etc.).

щити їх якість, оскільки метали, які раніше використовували в таких приладах, викликали у пацієнтів небажані реакції, порушення метаболізму та розпад навколишніх тканин [15].

За терміном перебування в організмі полімерні імплантати можна поділити на імплантати тривалої (штучні органи, ендопротези та ін.) та тимчасової дії (біодеструктуючі імплантати з заданим терміном перебування в організмі). Використання біодеструктуючих полімерних матеріалів для пластики тканин вже саме собою припускає послідовне заміщення їх тканинними регенераторами. Комбінація ж полімерного імплантата з необхідними для конкретної патології лікарськими препаратами, тобто створення депо лікарських речовин (ЛР) безпосередньо в осередку патологічного процесу, звичайно, збільшує шанси на успіх ендопротезування. Зв'язування лікарського препарату з полімером-носієм таким чином, щоб отриманий комплекс виділяв в організм визначену кількість ЛР протягом значних проміжків часу, усуває проблему різкого збільшення або зниження концентрації ліків у крові та пов'язаних з цим побічних реакцій, також при цьому досягається кращий місцевий терапевтичний ефект. Вивчення хімічної структури полімерних носіїв і впливу способу іммобілізації лікарських препаратів на їх вивільнення, перебіг процесів біодеструкції – це лише невеликий перелік тих питань, які повинні розглянути вчені при розробці полімерних матеріалів з лікарською дією.

Полімери медичного призначення повинні задовольняти вимогам до полімерів за якістю, чистотою, нетоксичністю, зазнавати біодеструкції (або виводитися з організму), або бути стійкими до біологічного середовища. Крім цього, вони повинні витримувати стерилізацію без погіршення якостей і не повинні володіти сенсibiliзуючими, канцерогенними, мутагенними діями.

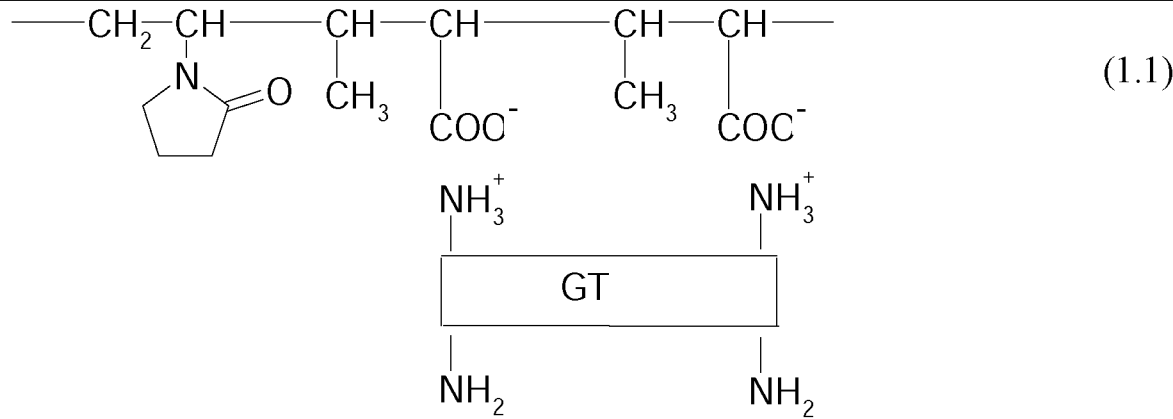
Значне місце серед носіїв біологічно активних речовин (БАР) посідають природні полімери та їх похідні (целюлоза, декстрини, крохмаль, хітин) [8]. Полісахариди дешеві, доступні, біосумісні та біодеградуючі, але вони потребують активації функціональних груп і модифікації. Найявіші функціональних груп визначає не тільки здатність вступати в різні хімічні перетворення, але й необхідні фізичні якості, такі, як водорозчинність і гідрофільність, а

ного зв'язку, за рахунок сил міжмолекулярної взаємодії та змішаними способами (одночасна хімічна та фізична іммобілізація).

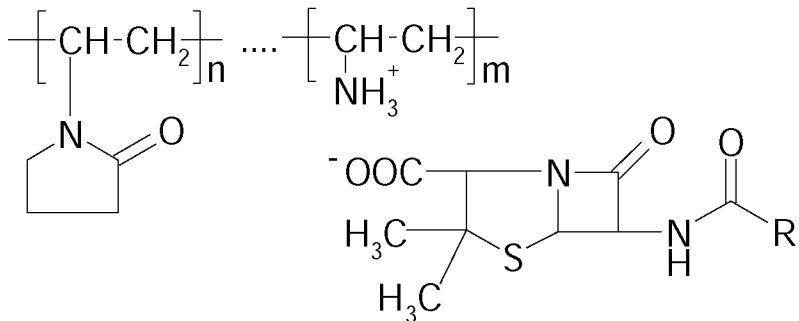
Полімерні системи з хімічно зв'язаною ЛР – один з ключових напрямів безпосереднього використання полімерів у медицині. Можна відмітити два напрями синтезу з хімічно зв'язаною БАР – отримання полімерних солей ЛР з полімером-носієм (іонні зв'язки) та синтез полімерних матеріалів, у яких БАР зв'язана з полімерним ланцюгом ковалентним зв'язком.

Клас полімерних сполук, які утворюються за рахунок сольових зв'язків, називають інтерполіелектролітними комплексами (ІПЕК). У науковій літературі найбільш широко подані відомості про дослідження та застосування ІПЕК як носіїв БАР [16]. Фізико-хімічні властивості ІПЕК залежать від природи речовин, мольного співвідношення компонентів комплексу, рН розчинів, концентрація вихідних розчинів [17]. На основі ІПЕК можуть бути створені ефективні системи з іммобілізованим ферментом. У роботі [18] розглянуто ІПЕК хітозан-трипсин-пектин. При цьому немає зниження активності трипсину, що доволі часто відбувається при отриманні іммобілізованих форм ферментів. Досліджено, що практично повна іммобілізація трипсину в комплекс досягається при рівному співвідношенні хітозан : пектин. Треба зазначити, що отриманий комплекс має здатність до зв'язування катіонів важких металів (сорбція  $Pb^{2+}$  – 35,5 мг/г). Автори прогнозують ефективне пролонговане функціонування іммобілізованого в ІПЕК трипсину в умовах шлунково-кишкового тракту.

Авторами роботи [19] запропоновано використання ІПЕК як депо токсичних антигепаринових сполук. Використання в складі ІПЕК дозволяє уникнути токсичності цих сполук. У роботі [20] наведено приклад селективної сорбційної здатності природного антикоагулянта крові – гепарину (в складі молекули присутні ОН, сульфамідні, сульфо-, карбоксильні групи) гідрогелями на основі рідкоструктурованого кополімеру полі-N-вінілпіролідону (ПВП) і оксіалкіленметакрилатів, внаслідок утворення іонних зв'язків між гепарином і ПВП. Авторами роботи [21] запропоновано використання полімерного комплексу ПВП-сорбінова кислота для отримання антимікробних покриттів про-



Для отримання полімерної солі антибіотика пеніциліну, яка має пролонговану лікарську дію, застосовували кополімери ВП з вініламіном [23]:



У роботі [24] показана можливість застосування нових іономерних олігоуретанакрилатів як матриць біологічно-активних композицій. Для синтезу іономерних поліуретанакрилатних систем, які містять функціональні групи різної природи, використовували такі реагенти: гексаметилендіізоціанат, полі(окситетраметилен)гліколь ММ 1000, гідроксиетил(мет)акрилат, гідроксиетилакрилат, поліетиленглікольметакрилат ММ 360. З метою введення іонних центрів у середину ланцюгів використовували карбоксилвмісний подовжувач ланцюга – 2,2-біс(гідроксиметил)пропіонової кислоти.

Для введення іонного центра в кінець ланцюга використовували гліцинат калію  $[\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}^- \text{K}^+]$ , або триетиламін [25].

Для отримання іонних комплексів з БАР в ди-

силі. Гідролітична стійкість ковалентних зв'язків у всіх випадках вища, ніж іонних, та залежить від характеру зв'язку, його положення щодо головного полімерного ланцюга (стеричні перешкоди) та сусідніх груп.

Імобілізацію БАР за рахунок утворення ковалентного зв'язку з полімерним носієм можна поділити на такі способи:

- приєднання до бічних функціональних груп полімеру-носія за участю функціональних груп БАР (реакції бічних груп);
- приєднання БАР до кінцевих груп полімеру-носія (реакції кінцевих груп);
- введення БАР до основного ланцюга полімеру-носія за рахунок реакцій, характерних для поліконденсаційних процесів;

гідролазами. До них належать естерний зв'язок, карбонатний та іміноуретановий. Схильність до ферментативного гідролізу дуже залежить від стеричних ускладнень та зарядових ефектів.

3. Відносно стабільні зв'язки, які гідролізуються з помітною швидкістю тільки ферментативно (уретановий, амідний, тіосечовинний і сечовинний).

4. Стабільні зв'язки, які не гідролізуються в фізіологічних умовах ні *in vitro*, ні *in vivo*. Це – азозв'язок, амінний зв'язок та простий ефірний. Участь сусідніх груп може привести до їх розпаду за негідролітичними механізмами.

Полімерні системи зі стійким ковалентним зв'язком, напевно, найбільш придатні для місцевого застосування. Наприклад, покриття для лікування ран та опіків, у яких ЛР в рану не виділяється, а лікарська дія покриття локалізована на поверхні рани [28–29]. Функціональні групи, відповідальні за прояв активності, не повинні брати участь в утворенні зв'язку з полімерами.

В роботі [30] запропоновано метод довгострокового захисту поверхні біопротезу від бактеріальної інфекції шляхом ковалентного зв'язування антибіотика з захисним шаром зшитого гідрофільного полімеру – декстраном, який у свою чергу ковалентно зв'язаний з поверхнею біотканини (ксеноперикарда). Суть методу полягає в тому, що антибіотик виділяється тільки тоді, коли на поверхню ендопротеза потрапляють мікроорганізми, які містять фермент – декстраназу, здатний руйнувати декстран. Отже, мікроорганізми самознищуються.

Також можна навести приклад іммобілізованих ферментів, які використовують у складі водорозчинних лікарських препаратів. Зв'язування ферменту з полімерним носієм дає змогу збільшити його стійкість до денатурації, яка призводить до дезактивації ферменту. Другою важливою якістю модифікованого полімером білка є його більша тривалість циркуляції у кров'яному руслі, яка дає змогу значно підвищити ефективність препарату. Наприклад, препарати модифікованого декстраном ферменту стрептокінази (препарат «стрептодеказа»), який використовують для розчинення ліпідних утворень усередині кровоносних судин [31]. Принцип створення водорозчинних іммобілізованих фе-

рментів полягає в тому, що частина функціональних груп білка не бере участі у формуванні його активного центра та може вступати в хімічні реакції з функціональними групами полімеру.

За методом Плате [32] іммобілізацію ферментів проводили шляхом попереднього введення до складу ферменту реакційноздатних подвійних зв'язків (ацилірування хлорангідридами ненасичених кислот), а потім проведення кополімеризації з гідрофільним мономером або із зшиваючим агентом. Недоліком цього методу є часткова денатурація білкових молекул під час проведення обробки хлорангідридами кислот.

Тому, метод використання поліуретанового (ПУ) преполімеру, який містить активні ізоціанатні групи, для іммобілізації ферментів, описаний у ряді робіт [23, 33–35], має численні переваги перед іншими. Перш за все, цей метод дає змогу проводити процес в одну стадію – змішуванням вихідного преполімеру та розчину (або суспензії) ферменту (не потребує додаткового нагрівання та зсуву рН) без проведення попередньої активації молекул ферменту, що призводить до денатурації білка. Крім того, можлива іммобілізація ферменту по всій масі полімеру, що забезпечує його високу стабільність, особливо необхідну при використанні таких композицій в ендопротезуванні.

З метою підвищення ефективності при контакті полімерного лікарського матеріалу з рецепторами в осередках ураження на ділянках структури кліткових мембран мікобактерій та пом'якшення стеричних ускладнень використовують хімічно збудовану вставку (спейсер) між основним полімерним ланцюгом та іммобілізованою ЛР. «Вставкою» в більшості випадків є біфункціональний реагент, одним кінцем зв'язаний з полімером-носієм, а другим – з ЛР. Вона може бути приєднана до полімеру або міцним зв'язком (постійну вставку слід вважати складовою носія), або гідролітично лабільним зв'язком (тимчасова вставка, яка у вільному стані повинна бути біологічно інертною).

Так, у роботах [33, 35] для іммобілізації ферментів на ПУ носії використовували реакційноздатні ізоціанатні групи, які були віддалені від поверхні носія просторовою групою алофанатної природи:

ціанату (ГМДІ). Це приводить до скорочення кількості хімічних зв'язків між ферментом та носієм і збільшення ферментативної активності трипсину на 2,4-толуїлендіізоціанатовмісній ПУ матриці (за рахунок більшої рухливості іммобілізата). Також показано, що іммобілізовані препарати стабільні протягом тривалого часу, зберігали вихідну активність.

Треба зазначити, що важливу роль при створенні полімерних лікарських матеріалів з ковалентним зв'язком ЛР з полімерним ланцюгом відіграє ММ та конформація макромолекул полімеру. Прийнято [36], що полімери з ММ понад 40000–60000 не спроможні залишати кров'яне русло через ниркові канали без деструкції ланцюга. Слід відмітити, що при переході до конформації, близької до глобулярної, цей показник ММ може бути більшим. Використання полімерних ліків з ММ меншою ніж 40000 обмежує їх строки циркуляції в крові, знижує пролонгацію дії.

Полімерні системи, в яких ЛР зв'язана з полімерним ланцюгом гідролітично лабільним зв'язком, який поступово руйнується в умовах функціонування системи, використовують, наприклад, для створення водорозчинних форм ЛР, які призначені для введення в кровоносне русло ін'єкційним шляхом (Рис. 1). Швидкість вивільнення ЛР може регулюватися будовою полімеру або конструкцією біологічно активної системи. Цю групу полімерних лікарських матеріалів можна віднести до депонованих форм з дозованим (контрольованим) вивільненням ЛР. Даний вид препарату проявляє ефективність після переходу від його латентної форми (переділки) до активної. З метою підвищення ефективності переходу використовують спейсер між ЛР та полімером, який у ряді випадків несе функціональні групи, здатні до гідролітичного розщеплення (–ОН, –СООН).

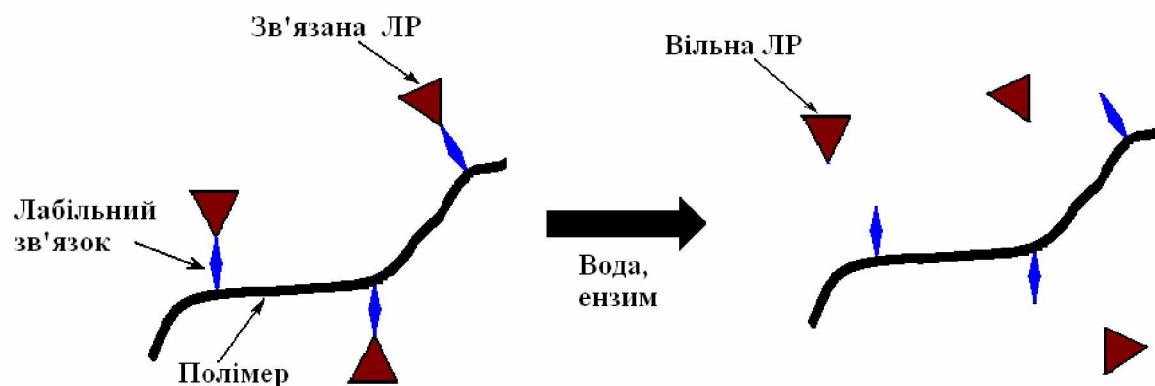


Рис. 1. Схема вивільнення хімічно іммобілізованої гідролітично лабільним зв'язком лікарської речовини з полімерної матриці.

Для надання полімерам оптимальних якостей у них вводяться ліофілізуючі групи та групи – «вектори», які б сприяли доставці полімеру в уражений орган. Для виключення акумулювання полімеруносія в організмі після виконання лікарською системою своєї функції в основний ланцюг полімеру вводять гідролізуючі групи, які сприяють розпаду в організмі до фрагментів, які легко виводяться. Великий вклад у розробку таких лікарських полімерних систем внесли німецький вчений Х. Рингеллоф

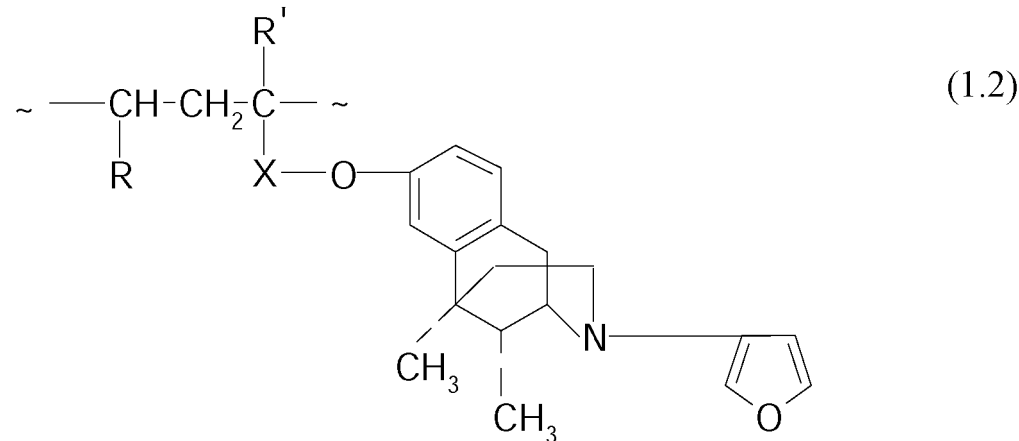
сечовому міхурі, де як молекули-вектори використовували антитіла проти білкового компонента каменів [38]. Коли таку систему (блоки ВП – фермент гіалуронідаза – молекули-вектори) за допомогою катетера вводили в сечовий міхур, то швидкість та ефективність руйнування каменів були значно вищими, ніж якщо б цей же набір препаратів вводили окремо в розчиненому вигляді.

Також відомі системи [35] на основі кополімерів N-(2-оксипропіл)метакриламідів (ОПМА), які

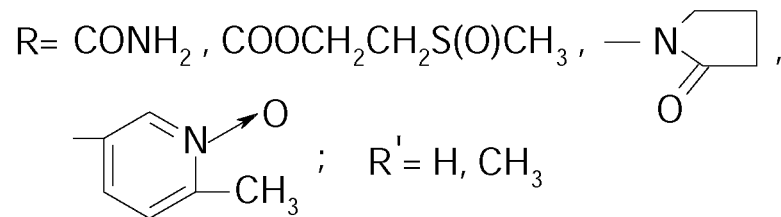
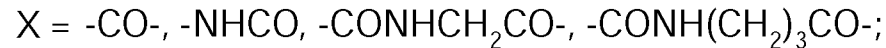


ушкодженому органі, та пошуку і синтезу полімеру-носія, здатного реагувати з цим вектором.

Як приклад утворення полімерних систем шляхом полімеризації з полімерним носієм можна навести кополімеризацію ненасичених похідних антагоністів морфіну з гідрофільними мономерами:



де



Отримані водорозчинні полімери (1.2) у дослідях на тваринах показали в 2–30 разів більшу подовжену дію (ніж вихідні ЛР) і знижену токсичність [27].

Досягнути пролонгованої, а також спрямованої дії ЛР в орган-мішень можна з використанням біодеструктуючих полімерів, до складу яких БАР входить як наповнювач (без хімічного зв'язування з полімерним носієм). Такі композиційні полімерні матеріали мають ряд позитивних якостей:

- можливість запрограмованого подання ЛР шляхом варіювання хімічного складу полімерної матриці та її надмолекулярної організації;

- можливість досягнення точного дозування ЛР;

- високу стабільність ЛР при зберіганні.

В роботі [39] для пластики кісткових тканин створено полімерний композит на основі біосуміс-

каметоксину з полімерних композицій *in vitro* залежить від кількості введеного до складу остеопатиту (приводить до прискорення виходу ЛР). Доведено, що шляхом змін кількісного складу композиції та фізико-хімічних властивостей остеопатиту можна отримати матеріали необхідної міцності та антисептичної активності.

В області тканинної інженерії запропоновано застосування ін'єкційного гідрогелю, розробленого на основі дибензоциклооктил (DBCO)-модифікованої гіалуронової кислоти (HA) з інкапсульованими хондроцитами [4]. Похідні HA-PEG4-DBCO одержували реакцією DBCO-PEG4-аміну з HA з використанням 1-етил-3 (3-диметиламінопро-

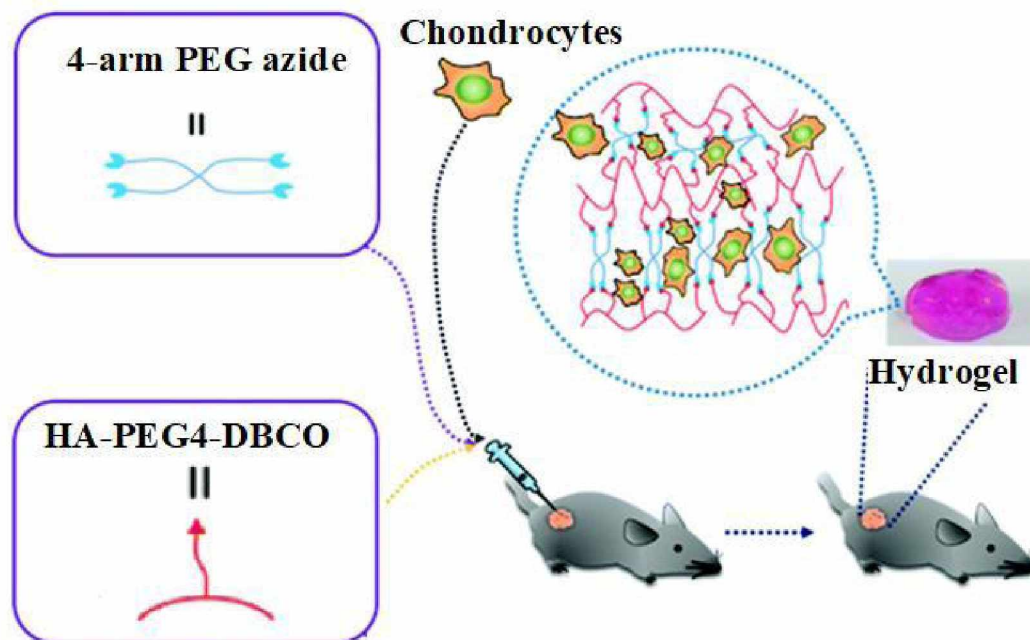


Рис.2. Схематична ілюстрація *in situ* утворення гідрогелю HA-PEG4-DBCO.

Прикладом композиційних матеріалів з хімічно іммобілізованою ЛР є трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) – багаточарові системи, які прилягають до шкіри, призначені для неперервного подання ЛР, які в них містяться, через неушкоджену шкіру в системний кровообіг. Ці системи вже отримали широке використання [40–41]. Особливістю ТТС є підтримування концентрації ЛР на постійному рівні, близькому до мінімального терапевтичного рівня, протягом тривалого (визначеного тільки медичними показниками) часу шляхом вивільнення визначених доз, які залежать від консистенції та фармакінетики [42]. Трансдермальна система надає можливості замінити ін'єкції і тим самим усунути їх потенціальну небезпеку та незручність; розширити можливості застосування ЛР з коротким періодом напіввиведення; знизити добову та курсову дози внаслідок зменшення метаболізму ЛР в печінці та рівномірного постачання в системний кровообіг; спростити способи введення та можливість швидкого припинення дії ЛР шляхом видалення з поверхні шкіри [43].

Всі ТТС роблять за принципом пасивної дифу-

тоді, коли матеріал матриці не адгезивний, чого зазвичай уникають. У роботі [44] синтезовані ТТС матричного типу на основі полівінілового спирту (ПВС), ПВП та ПУ, які містять анаприлін і застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань. У тих випадках, коли адгезив одночасно слугує матрицею, яка містить у собі ЛР, такий тип матричних ТТС називають «ліки в адгезиві». Найкращі перспективи у систем матричного типу з поллярною матрицею, яка має властивості адгезиву, чутливого до тиску [45]. Наприклад, запропоновані композиції на основі ПВП та олігомерного поліетиленгліколю [46]; ПВП з поліалкіламідом, ПВС і поліакриловою кислотою [47]; акрилатні кополімери [48] є адгезивами, чутливими до тиску. Зазвичай використовують поліізобутиленові [49], поліуретанові, уретанакрилатні [50] та акрилові адгезиви. Матричні ТТС незрівнянно більш продуктивні, ніж мембранні.

Більшість покриттів на рани та опіки містять у своєму складі ЛР, іммобілізовану за рахунок фізичних сил, і за своїми фізико-хімічними властивостями належать до типу абсорбуючих. Полімерні аб-

основі прозорі, еластичної та газопроникної поліуретанової плівки («Op-Site»), яка дозволяє скоротити термін загоєння рани на 40 % та частоту змін пов'язки до 1–2 разів (замість 2–3 разів на тиждень) [51, 53]. Такі прозорі полімерні плівки дають змогу спостерігати за станом рани без видалення покриття. Широко використовуються двошарові мембрани, в яких внутрішній шар виготовлений з колагену, а зовнішній – з силіконового каучуку, нанесеного на поліамідну сітку («Biobrane») [51]. На основі ПВС розроблено плівковий матеріал «Вініплен» [51]. На основі ПВП, ПВС та желатину отримують пластири, в яких для прискорення загоєння ран та опіків використовують фруктозу [54]. В патенті [55] описана поліуретано-біополімерна композиція в формі губки, яку отримують обробкою зшиваючим агентом біополімеру (який містить реакційноздатні групи), з подальшою іммобілізацією ЛР. Як зшиваючий агент використовують форполімер ПУ з кінцевими ізоціанатними групами. Біополімером може бути желатин, колаген, полісахариди, похідні целюлози, протеїни [56].

У роботі [57] розроблено перев'язувальний плівковий засіб для лікування ран та опіків на основі двох поліуретанових шарів плівки: зовнішнього гідрофобного захисного шару (на основі ПОПГ з ММ 1000–2000, ТДІ та води як пороутворювача) та внутрішнього лікувального гідрофільного поліуретанового шару (на основі поліоксіетиленгліколю ММ 3000–7000, ТДІ та бутандіолу) з вмістом комбінації препаратів протизапальної, антимікробної, антиалергенної та знеболюючої дії.

У роботі [58] для лікування ран та опіків авторами синтезований плівковий матеріал на основі поліуретансечовини з вмістом кополімеру ВП-ВС з ЛР «декаметоксин».

Особливу групу покриттів для лікування ран та опіків створюють покриття в гелеподібному стані, які володіють достатніми повітро- та паропроникненням, запобігають випаровуванню рідини та забезпечують атравматичність застосування [28–29]. До числа переваг цих покриттів можна віднести прозорість, яка дає змогу контролювати перебіг загоєння без змінання покриття; наявність щільного контакту; простоту та безболісність видалення (легко змити). В якості гелеутворюючих матеріалів застосовують зшитий поліетиленоксид [59], ПВП з

Отриману замазку-мастику використовують для закриття розірваної шкіри людини. В роботі [67] для лікування ран та опіків і для регенерації шкіри описана біодеградуєча композиція, до складу якої входять пептиди, протеїни, ПВС, ПВП і целюлоза.

Прикладом іммобілізації без хімічного зв'язування з полімерним носієм є включення БАР до полімерного гідрогелю, швидкість вивільнення якої визначається її природою та будовою гідрогелю. Наприклад, у роботі [68] проводили дослідження процесів сорбування та десорбування таких лікарських засобів, як *n*-аміносаліцилової кислоти (ПІАСК) полімерними частинками гідрогелю – кополімеру оксіетиленметакрилату з ПВП. Сорбція відбувається внаслідок утворення водневих зв'язків між функціональними групами кислоти і групами С=О та ОН макромолекул. Показано, що змінюючи умови синтезу кополімерів, їхні форму і розміри, а також природу і концентрацію ЛР, можна спрямовано змінювати сорбційно-десорбційні властивості полімерних частинок і контролювати вивільнення ліків. У роботі [69–70] як носії БАР використовують кополімери ПВП з гідроксіетилметакрилатом у вигляді гранул, які показали себе ефективними носіями для різного типу хроматографічних процесів, у тому числі при виділенні білкових факторів у плазмі крові, а також як носії для імунологічних досліджень. У роботах [71–72] для іммобілізації індометацину або інсуліну синтезовані гідрогелі на основі гідрофобного макромономера (аліфатичні полієфіри) з ненасиченими кінцевими групами та гідрофільного полісахариду. У роботі [73] синтезовані нові біодеструктуючі та біосумісні гідрогелі на основі кополімеру акрилату лактози з ВП як носії ЛР.

Крім цього, є полімери, здатні змінювати ступінь набухання при зміні параметрів навколишнього середовища, які надають більш широкі можливості для регулювання швидкості вивільнення БАР і створення на їх основі систем з контрольованим виходом ЛР за механізмом зворотного зв'язку [74–75]. Найбільш проста та універсальна модель такого устрою – жорсткий контейнер з отворами, заповнений гідрогелем, який набряк у розчині БАР. При зміні зовнішніх умов гідрогель або зменшує ступінь набухання, або частково руйнується. В результаті в контейнері з'являється розчин ЛР, який

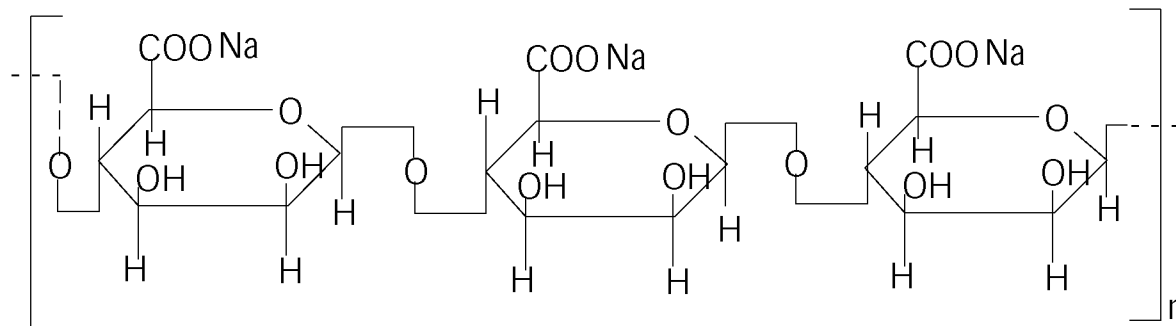
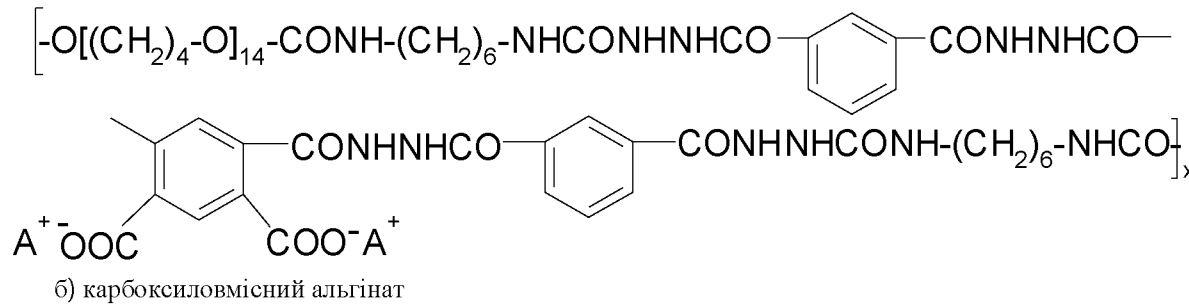
швидкість її вивільнення падає до нуля. Таким чином, це може діяти багаторазово до повного використання первісно введеного в гель препарату [74, 76]. Наприклад, синтезовані біодеградуючі термочутливі полімерні гідрогелі з використанням полі-*W*-ізопропілакриламиду, полімолочної кислоти та гідрофільного декстрану з НКТС за температури 32 °C [77].

Аналогічно діють і рН-чутливі гідрогелі, які зазвичай синтезують полімеризацією мономерів з функціональними групами кислотного та лужного характеру в присутності зшиваючого агента [78–81]. Наприклад, синтезовані гідрогелі на основі *n*-алкілметакрилатних складних етерів, акрилової кислоти та акриламиду, зшиті 4,4'-ди(метакрилоїла-

міно)азобенzenом, які зколапсовані у кислому середовищі, але набухають у лужному [82]. Це дає змогу лікарській формі пройти через шлунок та вивільнити ЛР в товстій кишці (колоно-специфічна доставка лікарських засобів). Також відомі гідрогелі на основі полі-2-етил-2-оксазоліну та полі-D,L-лактиду [83], кополімеру β-вінілоксиетиламіду акрилової кислоти і ВП [84], які є рН- та термочутливими.

У роботі [85] на основі аніоноактивної водної ПУ дисперсії і альгінату натрію отримані поліуретан-альгінатні гелеві композиції, компонентами яких були:

а) аніоноактивна водна ПУ дисперсія такого складу елементної ланки:



в) структуруючий агент – CaCl<sub>2</sub>.

Показано, що отримані композиції, чутливі до змін рН і температури, – перспективні матеріали для ТТС.

Крім отриманих гідрогелів із взаємопроникаючими сітками на основі ПВС [63, 86] як носіїв та пролонгаторів ЛР, авторами [87] запропонована нова фізично зшита гідрогелева композиція на основі ПВС та поліамідоамінових дендримерів (G6-NH<sub>2</sub>), отримана методом циклічного заморожу-

вання для створення протиопікових покриттів з підвищеною бактерицидною активністю та як магнітокеруючі носії ЛР з їх пролонгованим вивільненням, а також для заповнення дефектів кісткових тканин.

До полімерних систем з нехімічно зв'язаною ЛР можна віднести таблетки, які здатні до цілеспрямованої доставки ЛР в необхідну частину кишково-шлункового тракту. Так, таблетки, які покриті полімером з вмістом гідроксильних груп, напри-

двох полімерів регулює вивільнення ЛР з таблетки. В патенті [90] для контролю за виходом ЛР (антибіотиків, антидеприсантів і гормонів) використовують полімерно-неорганічні комплекси, які містять декстран, напівгідрат  $\text{CaSO}_4$ , поліпептиди, поліглутамінову кислоту. Також широко відоме використання ПВП [91] і його кополімерів [92] для пролонгації вивільнення ЛР.

Капсулювання також належить до способів іммобілізації БАР (не зв'язаних хімічними зв'язками з полімерною матрицею). Мікрокапсули – це полімерні лікарські матеріали з мікроскопічними розмірами ЛР, які поміщені в інертну полімерну оболонку. Ці полімерні системи можуть бути отримані з використанням таких полімерів як акриламід, метилметакрилат, альбумін, поліефіри гідроксилкарбонових кислот – молочної та гліколевої [31, 93, 94].

У залежності від призначення оболонка мікрокапсул може бути непроникною, проникною та напівпроникною. Непроникна як для ядра, так і для навколишнього середовища оболонка використовується для захисту капсульованої ЛР від зовнішньої дії. В момент використання таких частинок капсульована ЛР швидко вивільнюється з мікрокапсули внаслідок розчинення оболонки. Проникні оболонки використовуються для створення мікрокапсул з пролонгованим вивільненням ЛР в умовах застосування. Напівпроникні оболонки мікрокапсул мають розміри пор, через які проникають тільки низькомолекулярні сполуки, розчинені в навколишньому середовищі. Ці мікрокапсули здатні пасивно утримувати макромолекули білків, ферментів і полімерів, охороняючи їх від безпосереднього контакту з компонентами зовнішнього біологічного середовища (антитілами, білками) [95]. Наприклад, шляхом ковалентного зв'язування гліцину на мембрані з кополімеру етилену з вініловим спиртом синтезована рН-чутлива мембрана, яка захищає ЛР в кислому середовищі та доставляє її до товстої кишки [96].

Мікрокапсулювання оральних препаратів дає змогу вирішити такі завдання: маскування запаху та смаку гірких та нудотних ЛР, стабілізація від окиснення (вітамінів), розділення несумісних один з одним компонентів. Оболонка мікрокапсул запобігає подразнюючій дії деяких ліків, пов'язаній з

дає змогу здійснювати місцеву доставку як одного, так і декількох препаратів відразу.

Проаналізувавши літературні джерела, можна дійти висновку, що іммобілізація БАР на полімерній матриці за рахунок хімічного зв'язування з полімерним носієм приводить до високої стабільності ферментів, зниження токсичності та пролонгації дії ЛР, захисту від інактивації. Захищеність основної маси іммобілізованої БАР робить можливим застосування таких біологічно активних полімерів для ендопротезування органів та тканин: нові «порції» БАР стають доступними по мірі біодеструкції полімерного носія, що зумовлює стійку місцеву лікарську дію цих препаратів.

Останнім часом все більше уваги приділяють носіям на основі синтетичних полімерів, які дають змогу в залежності від умов синтезу в широких межах варіювати характер і кількість уведених функціональних груп, стеричні особливості їх розташування, фізичні якості носія (гідрофільність, полярність та ін.), а також його форму (покриття, губки, гранули, мембрани та ін.). Збільшення кількості робіт у цьому напрямі вказує на перспективність використання синтетичних полімерів як носіїв ЛР.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Nho Y.C., Park K.K. Preparation and properties of PVA / PVP hydrogels containing hitosan by radiation // J. Appl. Polym. Sci. – 2002. – Vol. 85, № 8. – P.1787–1794.
2. Крыжановская Т.С., Лавров Н.А. Применение полимеров в медицине // Пластические массы. – 1995. – № 2. – С. 44–47.
3. Склоіономерний композиційний матеріал з пролонгованою лікувальною дією для стоматології / Савчук О.В., Рожнова Р.А., Нечаєва Л.Ю. та ін. // Композиційні полімерні матеріали. – 2002. – Т. 24, № 1. – С. 48–51.
4. *In situ* cross-linkable hyaluronic acid hydrogels using copper free click chemistry for cartilage tissue engineering / Sang-Soo Han, Hong Yeol Yoon, Ji Young Yhee, Myeong Ok Cho, Hye-Eun Shim, Ji-Eun Jeong, Dong-Eun Lee, Kwangmeyung Kim, Hwanuk Guim, John Hwan Lee, Kang Moo Huh, Sun-Woong Kang // Polymer Chemistry. – 2018. – № 9. – P.20–27.
5. Григорьева М.В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически

9. Fabianowski W., Polak B., Lewandowska-Szumiet M. Polimery wykorzystywane do rekonstrukcji kości – ocena wybranych podłoży polimerowych w nodowli in vitro osteoblastów // Polimery. – 2004. – Vol. 49, № 7–8. – P. 522–529.
10. Исследование новых биологически активных сегментированных полиуретановых эластомеров для оболочек гидрофильных имплантатов / Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко, Е.Г. Левенец и др. // Полімерний журнал. – 2004. – Т. 26, № 3. – С. 215–219.
11. Пат. 6441073 США, МПК<sup>7</sup> С 08 К 3/32. Biological materials: Пат. 6441073 США, МПК<sup>7</sup> С 08 К 3/32 / Tanaka Junzo, Kikuchi Masanori, Miyamoto Kimihiro. – № 09/807707; Заявл. 10.08.2000; Опубл. 27.08.2002.
12. Designing biostable polyurethane elastomers for biomedical implants / Gunatillake Pathiraja A., Martin Darren J., Meijs Gordon F., McCarthy Simon J., Adhikari Raju. // Austral. J. Chem. – 2003. – Vol. 56, № 6. – P. 545–557.
13. Пат. 6579532 США, МПК<sup>7</sup> А 61 F 2/28, А 61 К 31/74. Orthopedic mixtures prepared by supercritical fluid processing techniques: Пат. 6579532 США, МПК<sup>7</sup> А 61 F 2/28, А 61 К 31/74 / Mandel Frederick S., Wang J. Don, Howdle Steven M., Popov Vladimir K. – № 09/658252; Заявл. 08.04.2000; Опубл. 17.06.2003.
14. Епоксиполіуретанові композиційні матеріали, що наповнені полігідроксибутиратом і доксорубіцином для виготовлення кісткових імплантатів / С.А. Лукашевич, Р.А. Рожнова, Н.А. Галатенко та ін. // Доповіді Національної академії наук України. – 2015. – № 1. – С. 111–118.
15. Дедов А.Г., Никулина Е.П. Производство и применение синтетических полимеров в медицине за рубежом // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. – 1985. – Т. 30, № 4. – С. 465–471.
16. Политова Н.К., Бешлей И.В. Интерполиэлектродитные комплексы: получение, строение и перспективы их применения (обзор) // Вестн. ИБ. – 2002. – № 6. – С. 9–12.
17. Колоїдні системи з нестехіометричних комплексів поверхнево-активного катіонного олігопероксида з дистеїном / О. М'ягкота, Н. Мітіна, В. Закордонський та ін. // Вопросы химии и химической технологии. – 2013. – № 3. – С. 27–31.
21. Использование полимерных комплексов сорбиновой кислоты для получения антимикробных покрытий пролонгированного действия / Снежко А.Г., Федотова А.В., Борисова З.С. и др. // Лакокрасочные материалы и их применение. – 2006. – № 10. – С. 22–25.
22. Назарова О.В., Улбрих К., Панарин Е.Ф. Исследование антимикробной активности и острой токсичности полимерных солей гентамицина // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 6. – С. 10–12.
23. Коршак В.В., Штильман М.И. Полимеры в процессах иммобилизации и модификации природных соединений. – М.: Наука, 1984. – 261 с.
24. Перехрест А.И., Савельев Ю.В., Чумикова Г.Н. Новые гибридные полиуретан-акрилатные системы // Материалы Двадцать пятой Юбилейной международной конференции и выставки «Композиционные материалы в промышленности». – Ялта. – 2005. – С. 401–404.
25. Перехрест А.И., Савельев Ю.В. Структура и свойства иономерных полиуретанакрилатов // Полімерний журнал. – 2004. – Т. 26, № 4. – С. 275–280.
26. Кабанов А.В., Кабанов В.А. Интерполиэлектродитные комплексы нуклеиновых кислот как средство доставки генетического материала в клетку (обзор) // Высокомолекулярные соединения. – 1994. – Т. 36, № 2. – С. 198–211.
27. Васильев А.Е. Лекарственные полимеры // Химия и технология медико-биологических полимеров. Сер. химия и технология высокомолекулярных соединений. – М.: ВИНТИ. – 1981. – Т. 16. – С. 3–119.
28. Полимерные покрытия для лечения ран и ожогов / М.М. Фельдштейн, В.С. Якубович, Л.П. Раскина и др. // Химия и технология медико-биологических полимеров. Сер. химия и технология высокомолекулярных соединений. – М.: ВИНТИ. – 1981. – Т. 16. – С. 120–167.
29. Лившиц В.С. Полимерные покрытия на раны и ожоги // Химико-фармац. журн. – 1988. – Т. 22, № 7. – С. 790–795.
30. Новый подход к защите биопротезов от бактериальной инфекции / В.А. Дятлов, Б.А. Фурсов, В.В. Зайцев и др. // Докл. АН УССР. Сер. Б. – 1987. – № 12. – С. 65–67.

35. Пхакадзе Г.А. Биодеструктурируемые полимеры. – К.: Наукова думка, 1990. – 160 с.
36. Сливкин А.И. Соединения с противотуберкулезной активностью: синтез, структура, механизм действия. – Воронеж: Изд-во Воронежского гос. ун-та, 2000. – С. 131–180.
37. Копечек Й. Полимеры с управляемой биodeградируемостью как носители биологически активных веществ // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. – 1985. – Т. 30, № 4. – С. 372–378.
38. Торчилин В.П. Направленный транспорт лекарств в организме // Синтетические полимеры медицинского назначения: Сб. лекций и материалов I Всесоюзной школы-семинара по медицинским полимерам. – Ташкент: Фан, 1984. – С. 276–286.
39. Изучение свойств композиции для остеопластики с декаметоксином / Галатенко Н.А., Збанацкая Н.Л., Нечаева Л.Ю., Гриценко В.П. // Полимерный журнал. – 2005. – Т. 27, № 3. – С. 202–206.
40. Asmussen B. Transdermal therapeutic systems – actual state and future developments // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 1991. – Vol. 13, № 5. – P. 343–351.
41. Yum Si. Transdermal therapeutic systems and rate controlled drug delivery // Med. Prog. Technol. – 1989. – Vol. 15, № 1–2. – P. 47–52.
42. Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) // Химико-фармац. журн. – 2001. – Т. 35, № 11. – С. 29–42.
43. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского. – Харьков: Рирег, 1996. – С. 290–408.
44. Починок А.В., Черноштан К.А., Нестерова М.В. Разработка и оценка эффективности трансдермальных терапевтических систем, содержащих анаприлин // VIII Всесоюз. научн. симпоз. «Синтетические полимеры медицинского назначения». – К. – 1989. – С. 137–139.
45. Шторин В.М., Сгоров Г.А. Вивчення адгезійних композицій на основі полімерів для одержання трансдермальних терапевтичних систем // Вісник Фармації. – 2001. – Т. 25, № 1. – С. 33–36.
46. Modeling of the drug delivery from a hydrophilic transdermal therapeutic system across polymer membrane / Iordanskii A.L., Feldstein M.M., Markin
47. Ridout G., Santus G., Guy R. Pharmacokinetic considerations in the use of newer transdermal formulations // Clin. Pharmacokinet. – 1988. – Vol. 15, № 2. – P. 114–131.
48. Николаев А.Ф., Мосягина Л.П. Поливиниловый спирт и сополимеры винилового спирта в медицине // Пластические массы. – 2000. – № 3. – С. 34–42.
49. Полимеры в фармации / Под ред. А.И.Тенцовой, М.Т.Алюпина. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
50. Pessenhofer H., Stangl M. The effect on wound healing of venous leg ulcers of a two-layered polyurethane foam wound dressing // Arzneimittel-forschung. – 1989. – Vol. 39, № 9. – P. 1173–1177.
51. Пат. 4889844 США, МКИ<sup>4</sup> А 61 К 31/70; 31/715. Fructose containing wound healing preparation: Пат. 4889844 США, МКИ<sup>4</sup> А 61 К 31/70; 31/715 / Silvetti Onthony N., Silvetti Anthony N. – № 109811; Заявл. 16.10.87; Оpubл. 26.12.89.
52. Пат. 6596293 США, МПК<sup>7</sup> А 69 F 13/00. Polyurethane-biopolymer composite: Пат. 6596293 США, МПК<sup>7</sup> А 69 F 13/00 / Bootman Matthew, Yamamoto Ronald. – № 09/573132; Заявл. 17.05.2000; Оpubл. 22.07.2003; НПК 424/422.
53. Заявка 1224937 ЕПВ, МПК<sup>7</sup> А 61 К 33 / 18. Stable preparations for treating bedsore, skin ulcer and wound / Hara S., Ebihara T., Koyama Y., Nishizawa M., Irie S., Sato T., Tanaka Y., Takigawa T., Yoshida S., Mizuno K. – № 00969952.1; Заявл. 20.10.2000; Оpubл. 24.07.2002.
54. Пат. 68404 Україна, А 61 L 15/44, А 61 F 13/00, С 2. Перев'язний плівковий засіб для лікування ран та опіків та спосіб його одержання: Пат. 68404 Україна, А 61 L 15/44, А 61 F 13/00, С 2 / Галатенко Н.А., Луговська Г.Г., Починок О.В., Руденко А.В., Галига Т.М. – № 2001064049; Заявл. 13.06.2001; Оpubл. 16.08.2004, Бюл. № 8, 2004.
55. О.С. Карпенко, Н.А. Галатенко, Р.А. Рожнова, Т.О. Кисельова, Л.Ю. Нечаєва Синтез нових поліуретансечовин медичного призначення, наповнених декаметоксином // Полімерний журнал. – 2015. – Т. 37, № 2. – С. 200–204.
56. Пат. 6558658 США, МПК<sup>7</sup> А 61 К 31/27, А 61 P 17/02. Delivery of poly(ethylene glycol)modified molecules from degradable hydrogels: Пат. 6558658 США, МПК<sup>7</sup> А 61 К 31/27, А 61 P 17/02 /

Connie C. – № 09/610398; Заявл. 05.07.2000; Опубл. 30.04.2002.

63. Nho Y.C., Park K.K. Preparation and properties of PVA / PVP hydrogels containing hitosan by radiation // J. Appl. Polym. Sci. – 2002. – Vol. 85, № 8. – P.1787–1794.

64. Самченко Ю.М. Редкосшитые сополимерные гидрогели и лечебные противоожоговые материалы на их основе // Доповіді НАНУ. – 1999. – № 10. – С. 146–149.

65. Бондаренко Г.И., Давиденко Т.И., Пашкин И.И. Включение протеаз в поли-N-винилкапролактама, стабилизированный 2-бром-2-нитропропандиолом-1,3 // Доповіді НАНУ. – 2001. – № 12. – С.116–120.

66. Заявка 10152407 Германия, МПК<sup>7</sup> C 08 L 5/08. Zusammensetzung aus mindestens zwei biokompatiblen chemisch vernetzbaren Komponenten / Goldmann Helmut, Wegmann Jürgen. – № 10152407.2; Заявл. 24.10.2001; Опубл. 08.05.2003.

67. Пат. 6696575 США, МПК<sup>7</sup> C 07 D 295/00, C 07 D 207/00. Biodegradable, electrically conducting polymer for tissue engineering applications: Пат. 6696575 США, МПК<sup>7</sup> C 07 D 295/00, C 07 D 207/00 / Board of Regents, The Univ. of Texas System, Schmidt Christine E., Rivers Tyrell I. – № 10/107705; Заявл. 27.03.2002; Опубл. 24.02.2004.

68. Скорохода В.Й., Семенюк Н.Б., Суберляк О.В. Структура та сорбційна здатність кополімерів оксіетилметакрилату з полівінілпіролідом // Полімерний журнал. – 2004. – Т. 26 № 2. – С. 86–92.

69. Лукань Г.Д., Семенюк Н.Б. Синтез дрібнодисперсних полімерних гідрогелів на основі полівінілпіролідону. // Сьома всеукраїнська конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії". – Київ. – 2006. – С. 302.

70. Семенюк Н.Б., Суберляк О.В., Скорохода В.Й. Закономірності гранульної кополімеризації 2-гідроксіетилметакрилату з полівінілпіролідом // Десята українська конференція з високомолекулярних сполук. – Київ. – 2004. – С. 163.

71. Пат.6583219 США, МПК<sup>7</sup> A 61 K 9/58, C 08 G 63/08. Hydrogel-forming system with hydrophobic and hydrophilic components: Пат.6583219 США, МПК<sup>7</sup> A 61 K 9/58, C 08 G 63/08 / Won Chee-Youb, Zhang Yeli, Chu Chih-Chang. – № 10/096435; Заявл. 13.03.2002; Опубл. 24.06.2003.

75. рН- и термочувствительные полимерные носители биологически активных соединений / Валуев И.Л., Обыденнова И.В., Сытов Г.А. и др. // Высокомолекулярные соединения. Сер. Б. – 2005. – Т. 47, № 4. – С. 716–719.

76. Georgiev G., Konstantinov Ch., Kabaivanov V. Polyacrylamide gel for immobilization of living cells, enzymes and drugs // Polim. med. – 1988. – Vol. 18, № 3. – P.192.

77. Nayak Bishwa Ranjan, Lowe Tao Lu. Novel biodegradable-co-bioresponsive hydrogels for drug delivery // PMSE Preprints. Vol. 88. Papers presented at the Meeting of the Division of Polymeric Materials Science and Engineering of the American Chemical Society, New Orleans, La, March 23–27, 2003. – Amer. Chem Soc. – 2003. – P.221.

78. Галаев И.Ю. «Умные» полимеры в биотехнологии и медицине // Усп. химии. – 1995. – Т. 64, вып. 5. – С. 505–524.

79. Kim B., La Flamme K., Peppas N. Dynamic swelling behaviour of pH-sensitive anionic hydrogels used for protein delivery // J. Appl. Polym. Sci. – 2003. – Vol. 89, № 6. – P.1606–1613.

80. Preparation and characterization of pH-sensitive poly(N-vinyl-2-pyrrolidinone / itaconic acid) copolymer hydrogels / Chen Ko-Shao, Ku Yuan-An, Lin Hong-Ru, Yan Tsong-Rong, Shen Dey-Chyi, Chen Tim-Mo, Lin Feng-Huei. // Mater. Chem. and Phys. – 2005. – Vol. 91, № 2–3. – P.484–489.

81. Bajpai S.K., Saxena Sutanjay. Enzymatically degradable and pH-sensitive hydrogels for colon-targeted oral drug delivery. I. Synthesis and characterization // J. Appl. Polym. Sci. – 2004. – Vol. 92, № 6. – P.3630–3643.

82. Yin Yrhua, Yang Yajiang, Xu Huibi. Hydrogels for colon-specific drug delivery: Swelling kinetics and mechanism of degradation in vitro // J. Polym. Sci. – 2001. – Vol. 39, № 24. – P.3128–3137.

83. Wang Chau-hui, Hsiue Ging-ho. Synthesis and characterization of temperature- and pH-sensitive hydrogels based on poly(2-ethyl-2-oxazoline) and poly(D,L-lactide) // J. Polym. Sci. A. – 2002. – Vol. 40, № 8. – P.1112–1121.

84. Набухание и коллапс полиамфолитных сеток сополимера β-винилоксиэтиламида акриловой кислоты и N-винилпирролидона / Жакупбекова Э.Ж., Тажбаев Е.М., Буркеев М.Ж., Курманалиев



poly(vinyl alcohol) and amine-terminated polyamidoamine dendrimer / Xu-Ye Wu, Shi-Wen Huang, Jian-Tao Zhang, Ren-Xi Zhuo. // *Macromol. Biosci.* – 2004. – № 4. – P. 71–75.

88. Самченко Ю.М., Пасмурцева Н.А., Ульберг З.Р. Гидрогелевые нанореакторы медицинского назначения // *Доповіді НАНУ.* – 2007. – № 2. – С. 146–150.

89. Кирш Ю.Э., Зажирей В.Д. Особенности физиологического действия поливинилпирролидона и его композиций с лекарственными веществами // *Синтетические полимеры медицинского назначения: Сб. лекций и материалов I Всесоюзной школы-семинара по медицинским полимерам.* – Ташкент: Фан, 1984. – С. 154–162.

90. Пат.6630486 США, МПК<sup>7</sup> А 61 К 9/22, А 61 К 9/16. Inorganic-polymer complexes for the controlled release of compounds including medicinals: Пат.6630486 США, МПК<sup>7</sup> А 61 К 9/22, А 61 К 9/16 / Royer Garfield P. – № 09/509016; Заявл. 22.09.1998; Опубл. 07.10.2003; НПК 514/303.

91. Кирш Ю.Э. Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды : Синтез и физико-химические свойства. – М.: Наука, 1998. – 252 с.

92. Пат.6620900 США, МПК<sup>7</sup> С 08 F 26/08. Proliferous copolymer of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate: Пат.6620900 США, МПК<sup>7</sup> С 08 F 26/08 / Malawer Edward G., Cullen James P., Wu Chi-San, Senak Laurence, Drefko William J. – № 10/071753; Заявл. 07.02.2002; Опубл. 16.09.2003; НПК 526/264.

93. Наночастицы как вектор направленного транспорта антибиотиков / Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Кивман Г.Я., Радченко Т.Г. // *Химико-фармац. журн.* – 1998. – Т. 32, № 3. – С. 3–6.

94. Bajpai S.K., Bajpai M., Dengre K. Chemically treated hard gelatin capsules for colon-targeted drug delivery: a novel approach / *J. Appl. Polym. Sci.* – 2003. – Vol. 89, № 8. – P.2277–2282.

95. Айсина Р.Б., Казанская Н.Ф. Микрокапсулирование физиологически активных веществ и их применение в медицине // *Итоги науки и техники. Сер. Биотехнология.* – М.: ВИНТИ. – 1986. – Т. 6. – С. 6–52.

96. Shieh Ming-Jium, Lai Ping-Shan, Young Tai-Horng. 5-Aminosalicylic acid permeability enhancement by a pH-sensitive EVAL membrane // *J. Membr. Sci.* – 2002. – Vol. 204, № 1–2. – P.237–246.

97. Hunkeler David, Zhang Zhibing. Formulation and characterization of biocompatible microcapsules. University of Birmingham, Aug. 30-Sept. 1., 2002 // *Polym. News.* – 2003. – Vol. 28, № 7. – P.224–228.

98. Солодовник В.Д. Микрокапсулирование. – М.: Химия, 1980. – 216 с.

99. Bouhadir K.H., Alsberg E., Mooney D. Hydrogels for combination delivery of antineoplastic agents // *Biomaterials.* – 2001. – Vol. 22, № 19. – P.2625–2633.