

---

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2016.11.078>

УДК 678.674:615.375:616-089.843

**Т. В. Руденчик, Р. А. Рожнова,  
Н. А. Галатенко, Л. Ю. Нечаєва, Т. О. Кісельова**

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ  
E-mail: Rudenchuk@yandex.ua

## **Розробка композиційних матеріалів на основі олігооксипропіленфумарату, диметакрилат триетиленгліколю та стиролу з пролонгованим вивільненням левамізолу**

*(Представлено академіком НАН України Є.В. Лебедевим)*

*Розроблено композиційні матеріали з левамізолом на основі олігооксипропіленфумарату, диметакрилат триетиленгліколю та стиролу. Встановлено вплив полістирольної складової на структуру та фізико-механічні властивості отриманих полімерних матеріалів. Спектрофотометричним методом досліджено динаміку вивільнення левамізолу з полімерної матриці композиційних матеріалів та встановлено, що потрібні композити зі стиролом характеризують-ся більш повним та тривалим вивільненням левамізолу.*

**Ключові слова:** левамізол, олігооксипропіленфумарат, стирол, композиційні матеріали, динаміка вивільнення.

В ортопедії та травматології існує проблема заміни ділянок ушкоджених кісток полімерними імплантатами з високими міцнісними характеристиками та здатністю стимулювати процеси регенерації кісткової тканини.

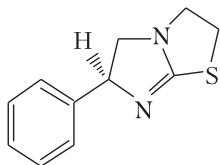
На сьогодні для іммобілізації лікарських препаратів все більш привабливими як полімерні носії стають біодеградабельні полімерні матеріали. Відомо, що включення до складу полімерної матриці лікарських речовин сприяє посиленню терапевтичної дії препарату безпосередньо в місці імплантації, а також дає змогу пролонгувати його терапевтичний ефект [1]. З цієї точки зору заслуговують на увагу біосумісні олігооксипропіленфумарати (ООПФ), синтезовані на основі діетилового естеру фумарової кислоти та поліпропіленгліколю [2]. Завдяки біосумісності та здатності до біодеградації ненасичені олігоестери широко використовують при створенні імплантатів кісткової тканини [3, 4], гідрогелів для кісткової аугментації в клітинній інженерії [5], біодеградуючого кісткового цементу [6], полімерних систем пролонгованого вивільнення ліків в офтальмології [7]. Завдяки наявності естерних груп вони надають полімерній матриці здатності до біодеградації з утворенням біосумісних продуктів цього процесу.

© Т. В. Руденчик, Р. А. Рожнова, Н. А. Галатенко, Л. Ю. Нечаєва, Т. О. Кісельова, 2016

Одним з поширених методів отримання нових полімерних матеріалів із заданими характеристиками є кополімеризація двох і більше поліфункціональних мономерів із різними властивостями.

Методом термоотверднення синтезовано ряд кополімерів на основі ненасичених олігомерів (ООПФ і диметакрилат триетиленгліколю (ТГМ-3) та мономерів (N-вінілпіролідону/стиролу (СТ)) з різним вмістом N-вінілпіролідону/СТ [8]. Введення до складу полімерного матеріалу лікарської речовини, здатної стимулювати регенерацію кісткової тканини, дає можливість отримувати нові полімерні матеріали, які можуть бути використані як кісткові імплантати.

Імуномодулятор левамізол — (S)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole ( $C_{11}H_{12}N_2S$ ), структурна формула якого є такою:



заслуговує на увагу як лікарський препарат при створенні імплантатів кісткової тканини, оскільки є активатором клітинного ланцюга імунної системи, який стимулює тканинну регенерацію та диференціацію клітинних елементів, що беруть участь в остеогенезі з проявом у місці імплантації стійкої лікувальної дії [9, 10].

Варіюванням вмісту мономерів при синтезі полімерних матеріалів можна отримувати полімерні носії з різними властивостями, в тому числі здатністю пролонговано вивільняти лікарські речовини в місці використання.

Мета дослідження полягала у вивченні впливу структури полімерних носіїв, синтезованих на основі ООПФ, ТГМ і СТ із різним вмістом СТ, на властивості та динаміку вивільнення левамізолу зі зразків композиційних матеріалів в умовах *in vitro*.

**Експериментальна частина.** Для створення нових біологічно активних композиційних матеріалів були використані:

олігооксипропіленфумарат (ООПФ) (ММ = 2500, вміст води 0,03 %) синтезували та сушили за умов 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 [2];

диметакрилат триетиленгліколю (ТГМ-3)  $C_{14}H_{22}O_6$  (ММ = 286,20) переганяли у вакуумі при  $87^\circ\text{C}$  і 0,05 КПа;

стирол (СТ)  $C_8H_8$  (ММ = 104,15;  $\rho = 0,906 \text{ г/см}^3 (20^\circ\text{C})$ ;  $T_{\text{кип}} = 145^\circ\text{C}$ ) очищали від інгібітора промиванням розчином NaOH, а потім дистильованою водою для видалення залишків луку, сушили над безводним  $\text{CaCl}_2$  і переганяли у вакуумі за умов залишкового тиску 2,4 КПа та температури  $60^\circ\text{C}$ ;

N,N-диметиланілін (ДМА)  $C_8H_{11}N$  (ММ = 121,2,  $\rho = 0,9557 \text{ г/см}^3 (20^\circ\text{C})$ ,  $T_{\text{кип}} = 192,5 \div 193,5^\circ\text{C}$ ,  $n_D^{20} = 1,55819$ ) використовували без додаткового очищення;

пероксид бензоїлу (ПБ)  $C_{14}H_{10}O_4$  (ММ = 242,23,  $n_D^{20} = 1,3340$ ) використовували без додаткового очищення;

лікарська речовина — левамізолу гідрохлорид (ММ = 240,5;  $T_{\text{пл}} = 266 \div 267^\circ\text{C}$ ) використовували без додаткового очищення.

Для дослідження динаміки вивільнення левамізолу з полімерної матриці кополімерів були використані: 0,001 М водний розчин бромфенолового синього; 0,1 М ацетатний бу-

Таблиця 1. Склад синтезованих композиційних матеріалів

Зразок	ООПФ, моль	ТГМ, моль	СТ, моль	ПБ, моль	ДМА, моль	Левамізол, моль
1	0,0026	0,0225	0,0000	0,0003	0,0005	0,0032
2	0,0023	0,0199	0,0144	0,0003	0,0005	0,0032
3	0,0020	0,0178	0,0258	0,0003	0,0005	0,0032
4	0,0018	0,0161	0,0349	0,0003	0,0005	0,0032
5	0,0017	0,0147	0,0427	0,0003	0,0005	0,0032
6	0,0015	0,0128	0,0533	0,0003	0,0005	0,0032

фер, рН 3,6 (містить ацетат натрію і оцтову кислоту); хлороформ (ММ = 119,38 г/моль;  $\rho = 1,483 \text{ г/см}^3$ ;  $T_{\text{кнп}} = 61,2 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $n_D = 1,4467$ ).

*Методи дослідження.* Фізико-механічні показники, такі як модуль пружності при стисненні ( $E$ , МПа), досліджували методом випробування на стиснення згідно з ГОСТ 23206 [11] на розривній машині Р-5 зі швидкістю переміщення активних захватів 10 мм/хв.

ІЧ спектри поглинання в області  $650\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$  були зняті на ІЧ спектрометрі з фур'є-перетворенням "Tensor-37" методом порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ), з використанням призми-трапеції кристала алмазу (число відображень  $N = 1$ ). Віднесення смуг поглинання зроблено відповідно до [12].

Екстракційно-фотометричною методикою здійснювали кількісне визначення левамізолу в розчині [13, 14]. У ділільну лійку поміщали 1 мл досліджуваного розчину левамізолу, 2 мл ацетатного буфера, 3 мл розчину бромфенолового синього, 6 мл хлороформу. Лійку струшували протягом 3 хв. Після відстоювання протягом 5 хв органічний шар фільтрували через паперовий фільтр у пробірку з притертою пробкою. Отримані екстракти фотометруються.

Спектрофотометричним методом проводили вивчення спектрів поглинання екстрактів на приладі "SPECORD M-40" при  $430\text{--}432 \text{ нм}$  у кюветі з товщиною оптичного шару 10 мм відносно розчину порівняння, отриманого при екстракції з контрольного розчину, що не містить левамізол.

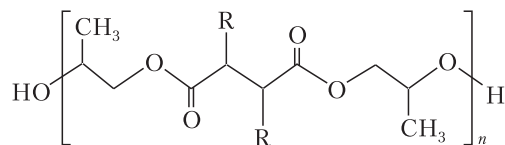
*Отримання композиційних матеріалів.* Синтез кополімерів здійснювали методом термоотверднення за механізмом радикальної полімеризації [8]. Композиційні матеріали на їх основі отримували шляхом їх наповнення левамізолом у кількості 6 % (мас.) загальної реакційної маси як описано в [15]. Співвідношення компонентів наведені в табл. 1.

*Отримання розчинів левамізолу.* Для побудови калібрувального графіка готували серію розчинів левамізолу різної концентрації ( $1 \cdot 10^{-4}$ ,  $2 \cdot 10^{-4}$ ,  $3 \cdot 10^{-4}$ ,  $4 \cdot 10^{-4}$ ,  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л). Отримані розчини аналізували за екстракційно-фотометричною методикою.

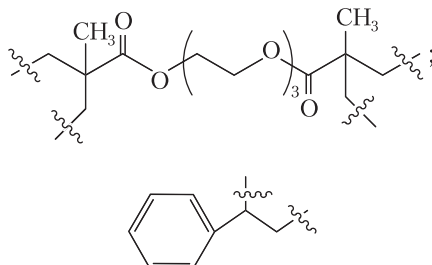
*Отримання розчинів порівняння.* Контрольні зразки (зразки композитів без левамізолу) поміщали в бюкси з притертою пробкою, додавали по 20 мл дистильованої води. Бюкси витримували в термостаті при  $(37 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$  протягом 1, 3, 7 та 14 діб. З отриманих розчинів контрольних зразків відбирали проби (1 мл) та проводили аналіз за екстракційно-фотометричною методикою. Одержані контрольні екстракти використовували як розчини порівняння при фотометруванні досліджуваних розчинів.

*Отримання досліджуваних розчинів.* Досліджувані зразки поміщали в бюкси з притертою пробкою, додавали по 20 мл дистильованої води. Бюкси витримували в термостаті при  $(37 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$  протягом 1, 3, 7 та 14 діб. З отриманих розчинів відбирали проби (1 мл) та проводили аналіз за екстракційно-фотометричною методикою.

**Результати та їх обговорення.** Отримані композиційні матеріали являють собою полімерну матрицю зшитої структури з вузлами розгалуження:



де R — залишок молекули ТГМ і СТ:



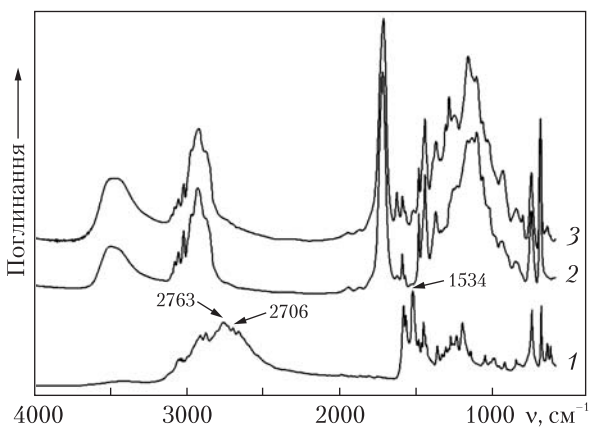
Для дослідження впливу левамізолу на структуру кополімерів проведені ІЧ спектроскопічні випробування. За їх результатами встановлено, що на спектрах композитів, які містять у своєму складі левамізол, основні смуги поглинання левамізолу (2763 і 2706 та 1534  $\text{cm}^{-1}$ ) зберігаються, але вони низької інтенсивності через його невеликий вміст (рис. 1). Тому можна зробити висновок, що левамізол у складі композитів зберігає свою кристалічну структуру і не вступає в хімічну взаємодію з компонентами композиційних матеріалів. Таким чином, структура композитів при введенні до їх складу левамізолу залишається без змін.

Методом ІЧ спектроскопії проведені дослідження впливу співвідношення компонентів при синтезі композиційних матеріалів на їх структуру.

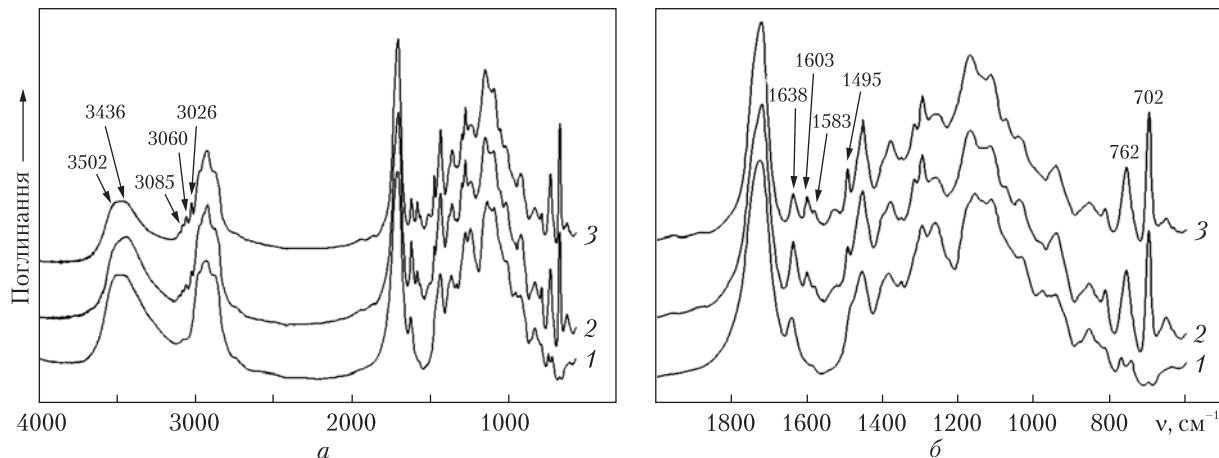
На ІЧ спектрах усіх композитів, що містять різну кількість СТ,  $\nu_{\text{OH}}$  ООПФ представлені широкою смугою з двома максимумами — 3502 і 3436  $\text{cm}^{-1}$  (рис. 2, а). При введенні в систему СТ та зі збільшенням його вмісту спостерігається перерозподіл інтенсивностей цих смуг поглинання. Для композитів, що містять у своїй структурі 0,0349 моль СТ (див. рис. 2, а, крива 2), інтенсивність смуги поглинання 3436  $\text{cm}^{-1}$  збільшується, а інтенсивність смуги поглинання 3502  $\text{cm}^{-1}$  зменшується. Тобто у структурі композитів цього складу відбувається поява більшої кількості більш зв'язаних водневими зв'язками ОН-груп. Тоді як для композитів, що містять у своїй структурі 0,0533 моль СТ (див. рис. 2, а, крива 3), інтенсивності цих смуг поглинання стають рівними.

На спектрах кополімерів, що містять у своїй структурі СТ (див. рис. 2, а, криві 2, 3), з'являються смуги поглинання  $\nu_{\text{C-H}}$  бензольного кільця (3026, 3060 і 3085  $\text{cm}^{-1}$ ), інтенсивність яких із збільшенням вмісту СТ зростає.

Смуги поглинання площинних коливань бензольного кільця СТ 1600 та 1576  $\text{cm}^{-1}$  на спектрах композиційних матеріалів зміщуються відповідно в смуги поглинання 1603 та 1583  $\text{cm}^{-1}$ , положення яких відпові-



**Рис. 1.** ІЧ спектри левамізолу (1), композита без левамізолу (2) та композита з левамізолом (3)



**Рис. 2.** ІЧ спектри композитів з левамизолом, що містять у своїй структурі різну кількість СТ, у частотному інтервалі спектра 600–4000  $\text{см}^{-1}$  (а) та 600–1800  $\text{см}^{-1}$  (б): 1 – без СТ; 2 – 0,0349 моль СТ; 3 – 0,0533 моль СТ

дає смугам полістиролу, що знаходиться в полімерній молекулі. Зі збільшенням вмісту СТ у структурі композитів інтенсивність цих смуг збільшується (див. рис. 2, б, криві 2, 3).

Знає змін смуга поглинання  $\delta_{\text{C-H}}$  СТ 1495  $\text{см}^{-1}$ . Зі збільшенням вмісту СТ у структурі композитів інтенсивність смуги деформаційних коливань СН-груп збільшується, що підтверджує проходження реакції кополімеризації.

Характерний для СТ дублет з максимумами 776 і 698  $\text{см}^{-1}$  на спектрах композиційних матеріалів зміщується відповідно в смуги поглинання 762 та 702  $\text{см}^{-1}$ , положення яких відповідає смугам поглинання полістиролу.

Смуга поглинання  $\nu_{\text{C=C}}$  зв'язків ООПФ 1647  $\text{см}^{-1}$  та смуга поглинання  $\nu_{\text{C=C}}$  зв'язків СТ 1630  $\text{см}^{-1}$  на спектрах відсутні, що є доказом розкриття подвійних зв'язків олігоестеру та вінілового замісника в молекулі СТ в процесі реакції.

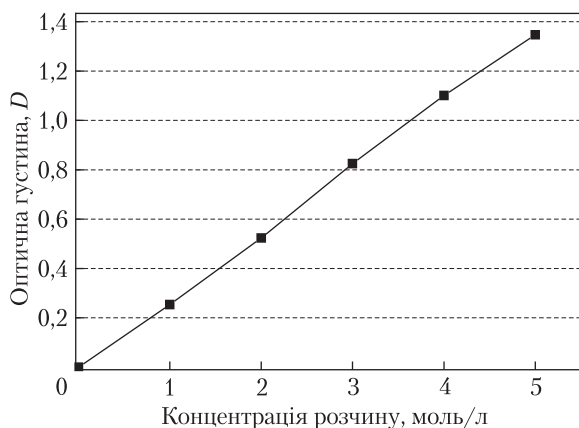
Спостерігаються невеликі кількісні зміни смуги поглинання  $\nu_{\text{C=C}}$  ТГМ 1638  $\text{см}^{-1}$ . Зі збільшенням кількості СТ інтенсивність смуги поглинання  $\nu_{\text{C=C}}$  ТГМ зменшується (див. рис. 2, б, криві 2, 3), тобто відбувається більш повне розкриття подвійних зв'язків ТГМ внаслідок їх взаємодії з подвійними зв'язками СТ.

У частотному інтервалі спектра 1000–1300  $\text{см}^{-1}$ , що відповідає за смуги поглинання  $\nu_{\text{C-O}}$ , спостерігається перерозподіл їх інтенсивностей, що можна пояснити наявністю в структурі кополімерів, що містять СТ С–О-зв'язків різних груп, які утворилися внаслідок кополімеризації.

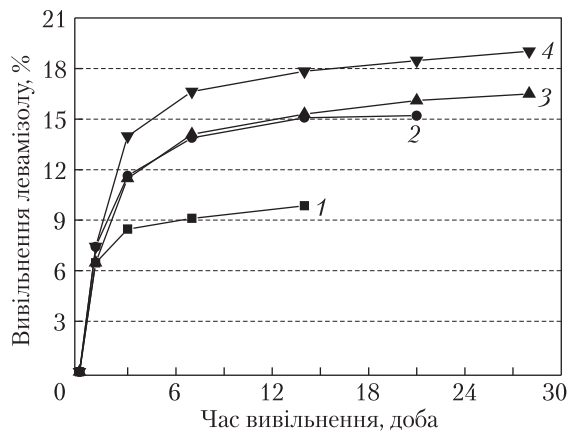
Таким чином, за результатами ІЧ спектроскопічних досліджень, синтез потрібного кополімеру приводить до утворення та збільшення вмісту полістирольної складової, що зна-

**Таблиця 2. Модуль пружності при стисненні отриманих композитів**

Зразок	Склад кополімерів, моль				E, МПа
	ООПФ	ТГМ	СТ	Левамізол	
1	0,0026	0,0225	0,0000	0,0032	44,2
2	0,0020	0,0178	0,0258	0,0032	54,1
3	0,0018	0,0161	0,0349	0,0032	54,1
4	0,0017	0,0147	0,0427	0,0032	54,8



**Рис. 3.** Залежність оптичної густини екстрактів від концентрації розчинів левамізолу



**Рис. 4.** Динаміка вивільнення левамізолу зі зразків, що містять у своїй структурі різну кількість СТ: 1 – 0,0000 моль; 2 – 0,0144 моль; 3 – 0,0258 моль; 4 – 0,0349 моль

ходить своє підтвердження в збільшенні інтенсивності смуг поглинання полістиролу на ІЧ спектрах досліджуваних композиційних матеріалів.

Оскільки фізико-механічні властивості залежать від складу полімерів, існує необхідність у дослідженні властивостей композиційних матеріалів, що мають різний склад і співвідношення компонентів.

За результатами фізико-механічних досліджень, модуль пружності при стисненні отриманих композитів підвищується зі збільшенням полістирольної складової в отвердненому матеріалі та знаходиться в діапазоні від 44,2 до 54,8 МПа (табл. 2).

Для дослідження динаміки вивільнення левамізолу використані зразки композиційних матеріалів, отримані на основі ООПФ, ТГМ і СТ, що відрізняються між собою вмістом СТ у їх структурі (табл. 1). Для статистичної вірогідності досліджували по три зразки кожного композита.

Екстракційно-фотометрична методика визначення левамізолу в розчині базується на утворенні забарвлених продуктів взаємодії досліджуваної сполуки з органічним барвником (іонні асоціати). Вона заснована на вимірюванні оптичної густини розчинів, що містять іонні асоціати, які утворюються при змішуванні водних розчинів левамізолу та бромфенолового синього. Пофарбовані іонні асоціати екстрагуються з водного розчину хлороформом, отримані екстракти фотометруються.

Приготовлену серію розчинів левамізолу різної концентрації аналізували за екстракційно-фотометричною методикою. За результатами аналізів (табл. 3) побудовано калібрувальний графік залежності оптичної густини екстрактів від концентрації розчинів левамізолу, що являє собою пряму лінію, яка проходить через початок координат (рис. 3).

**Таблиця 3.** Спектрофотометричне дослідження розчинів левамізолу

Концентрація розчину левамізолу, C, моль/л	Оптична густина екстракту, D	Довжина хвилі в max смуги поглинання, λ, нм	Концентрація розчину левамізолу, C, моль/л	Оптична густина екстракту, D	Довжина хвилі в max смуги поглинання, λ, нм
$1 \cdot 10^{-4}$	0,2540	432,2	$4 \cdot 10^{-4}$	1,1010	430,5
$2 \cdot 10^{-4}$	0,5232	431,8	$5 \cdot 10^{-4}$	1,3470	429,9
$3 \cdot 10^{-4}$	0,8243	431,4			

Кількість левамізолу, що вийшов у розчин із досліджуваних полімерних зразків (Л, %), обчислювали за формулами:

$$Л = \frac{m}{m_0} \cdot 100, \quad m = \frac{CMV}{1000};$$

де  $m$  — кількість левамізолу, що вийшов із полімеру за даний період часу, г;  $m_0$  — маса введеного в полімер левамізолу, г;  $C$  — концентрація левамізолу в досліджуваному розчині, знайдена за калібрувальним графіком, моль/л;  $M$  — молекулярна маса левамізолу ( $M = 241$ );  $V$  — об'єм розчину, в якому здійснювали вимивання, мл.

Результати обчислень вивільнення левамізолу зі зразків досліджуваних композиційних матеріалів зображені на рис. 4.

За даними спектрофотометричних досліджень, зразки композиційних матеріалів, які не містять у своїй структурі СТ, характеризуються мінімальним вивільненням левамізолу. За 14 діб з них вивільняється близько 10 % левамізолу від введеної кількості (див. рис. 4, крива 1).

Для композитів, які містять у своїй структурі СТ, у ряду зі збільшенням його вмісту в полімерній матриці збільшується як кількість вивільненого левамізолу, так і час його міграції зі зразків *in vitro* (див. рис. 4, криві 2, 3, 4). Зі зразків, що містять у своїй структурі 0,0349 моль СТ (див. рис. 4, крива 4), спостерігається максимальне вивільнення левамізолу, що становить близько 19 % за 28 діб дослідження.

Введення до структури потрійних кополімерів СТ та збільшення його концентрації приводить до більш повного та тривалого вивільнення левамізолу. Отриманий ефект, імовірно, пов'язаний зі збагаченням композиційного матеріалу полістирольною складовою, яка впливає на щільність упаковки макромолекул і, відповідно, на динаміку вивільнення лікарської речовини з полімерної матриці.

Таким чином, на основі ненасичених олігомерів (ООПФ і ТГМ-3) і мономера СТ у різній кількості отримано полімерні матеріали, які містять у своєму складі імуномодулятор левамізол. Фізико-механічні властивості отриманих композитів характеризуються високими значеннями (44,2 до 54,8 МПа) і знаходяться в залежності від їх структури. Збільшення полістирольної складової в отверділих композиційних матеріалах приводить до підвищення значень модуля пружності при стисненні.

На підставі результатів дослідження динаміки вивільнення левамізолу з композиційних матеріалів встановлено, що введення СТ до структури композитів та збільшення його концентрації приводить до більш повного вивільнення левамізолу. Крім того, збільшення кількості СТ також спричиняє більш тривале вивільнення імуномодулятора. Зважаючи на отримані результати, композиційні матеріали з левамізолом, що містять у своїй структурі СТ, можуть бути запропоновані для проведення клінічних досліджень як імплантати кісткової тканини з пролонгованою дією імуномодулятора.

#### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Макаров К.А., Кибардин С.А. Имобилизированные биопрепараты в медицине. — Москва: Медицина, 1980. — 128 с.
2. Бондаренко П. А., Руденчик Т. В., Рожнова Р. А., Галатенко Н. А. Синтез и методы очистки олигооксипропиленфумаратов // Пластич. массы. — 2012. — № 12. — С. 35–38.
3. Pat. 6753358 US, A61L 27/00, A61L 27/18, C08L 67/06, C08L 67/00, C08F 002/50, C08F 022/00. Photocrosslinking of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials / J.P Fisher., A.G. Mikos; applicant and patent of William Marsh Rice University. — N 10/185,473; filed 28.06.2002; publ. 22.06.2004.

4. Fisher J. P., Dean D., Mikos A. G. Photocrosslinking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials // *Biomaterials*. — 2002. — **23**, No 22. — P. 4333–4343.
5. Temenoff J. S., Kasper F. K., Mikos A. G. Fumarate-based Macromers as Scaffolds for Tissue Engineering Applications // *Topics in Tissue Engineering / Eds. N. Ashammakhi, R. L. Reis, E. Chiellini*. — Oulu, 2007. — Vol. 3, Ch.5. — 16 p.
6. Peter S. J., Kim P., Yasko A. W., Yaszemski M. J., Mikos A. G. Crosslinking characteristics of an injectable poly(propylene fumarate)/ $\beta$ -tricalcium phosphate paste and mechanical properties of the crosslinked composite for use as a biodegradable bone cement // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1999. — **44**, No 3. — P. 314–321.
7. Hacker M. C., Haesslein A., Ueda H., Foster W. J., Garcia C. A., Ammon D. M., Borazjani R. N., Kunzler J. F., Salamone J. C., Mikos A. G. Biodegradable fumarate-based drug-delivery systems for ophthalmic applications // *J. Biomed. Mater. Res. Pt. A*. — 2009. — **88 A**, No 4. — P. 976–989.
8. Руденчик Т. В., Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Кісельова Т. О. Властивості кополімерів на основі олігооксипропіленфумарату, диметакрилат триетиленгліколю та N-вінілпіролідону/стиролу // *Магістеріум. Хім. науки*. — 2016. — № 63. — С. 35–40.
9. Галатенко Н. А., Нечаева Л. Ю., Храновский В. А. Разработка биодеструктурируемых композиций для эндопротезирования с пролонгированным выходом иммуномодулятора // *Докл. АН Украины*. — 1994. — № 9. — С. 143–147.
10. Пхакадзе Г. А., Терещенко Л. Т., Галатенко Н. А., Коломийцев А. К. Клеточный путь биодеструкции полиуретанов и его регуляция // *Биосовместимость*. — 1993. — **1**, № 1. — С. 33–41.
11. ГОСТ 23206–78. Пластмассы ячеистые жесткие. Метод испытания на сжатие. — Москва: Изд-во стандартов, 1978. — Введ. 01.07.79.
12. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. — Москва: Изд-во иностр. лит., 1963. — 591 с.
13. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических веществ. — Москва: Химия, 1977. — 150 с.
14. Нечаева Л. Ю., Галатенко Н. А., Буфийус Н. Н. Экстракционно-фотометрическое определение выхода левамизола из препарата с пролонгированным иммуномодулирующим эффектом // *Фармация*. — 1989. — № 2. — С. 24–27.
15. Руденчик Т. В., Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Нечаева Л. Ю., Кісельова Т. О. Розробка композиційних матеріалів на основі олігооксипропіленфумарату, диметакрилат триетиленгліколю та N-вінілпіролідону, які містять імуномодулятор левамизол і дослідження динаміки його вивільнення / *Наук. зап. НаУКМА*. — 2015. — **170**. — С. 53–58.

## REFERENCES

1. Makarov K. A., Kibardin S. A. The immobilized biological preparations in medicine, Moscow: Meditsina, 1980 (in Russian).
2. Bondarenko P. A., Rudenchyk T. V., Rozhnova R. A., Galatenko N. A. *Plasticheskiye massy*, 2012, No 12: 35–38 (in Russian).
3. Pat. 6753358 US, A61L 27/00, A61L 27/18, C08L 67/06, C08L 67/00, C08F 002/50, C08F 022/00. Photocrosslinking of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials, J. P. Fisher, A. G. Mikos, applicant and patentee William Marsh Rice University, No 10/185,473; filed 28.06.2002; publ. 22.06.2004.
4. Fisher J. P., Dean D., Mikos A. G. *Biomaterials*, 2002, **23**, No 22: 4333–4343.
5. Temenoff J. S., Kasper F. K., Mikos A. G. *Topics in Tissue Engineering*, Eds. N. Ashammakhi, R. L. Reis, E. Chiellini, Oulu, 2007, Vol. 3, Ch. 5.
6. Peter S. J., Kim P., Yasko A. W., Yaszemski M. J., Mikos A. G. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1999, **44**, No 3: 314–321.
7. Hacker M. C., Haesslein A., Ueda H., Foster W. J., Garcia C. A., Ammon D. M., Borazjani R. N., Kunzler J. F., Salamone J. C., Mikos A. G. *J. Biomed. Mater. Res. Pt. A*, 2009, **88 A**, No 4: 976–989.
8. Rudenchyk T. V., Rozhnova R. A., Galatenko N. A., Kiselova T. O. *Magisterium*, 2016, No 63: 35–40 (in Ukrainian).
9. Galatenko N. A., Nechaeva L. Yu., Khranovskiy V. A. *Dokl. AN Ukrainy*, 1994, No 9: 143–147 (in Russian).
10. Pkhakadze G. A., Tereshchenko L. T., Galatenko N. A., Kolomiitsev A. K. *Biosovmestimost*, 1993, **1**, No 1: 33–41 (in Russian).
11. GOST 23206–78. Rigid cellular plastics. Compression test method, Moscow: Izd-vo standartov, 1978 (in Russian).



12. *Bellamy L.* The infra-red spectra of complex molecules, Moscow: Izd-vo inostrannoy literatury, 1963 (in Russian).
13. *Korenman I. M.* Extraction in the analysis of organic substances, Moscow: Himiya, 1977 (in Russian).
14. *Nechaeva L. Yu., Galatenko N. A., Bufius N. N.* Farmatsiya, 1989, No 2: 24–27 (in Russian).
15. *Rudenchyk T. V., Rozhnova R. A., Galatenko N. A., Nechaeva L. Yu., Kiselova T. O.* Naukovi zapysky NaUKMa, 2015, **170**: 53–58 (in Ukrainian).

Надійшло до редакції 29.04.2016

*T. V. Rudenchyk, R. A. Rozhnova, N. A. Galatenko, L. Yu. Nechaeva, T. O. Kiselova*  
Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, Киев  
*E-mail:* Rudenchyk@yandex.ua

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ  
ОЛИГООКСИПРОПИЛЕНФУМАРАТА, ДИМЕТАКРИЛАТ ТРИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ  
И СТИРОЛА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ЛЕВАМИЗОЛА

*Разработаны композиционные материалы с левамизолом на основе олигооксипропиленфумарата, диметакрилат триэтиленгликоля и стирола. Установлено влияние полистирольной составляющей на структуру и физико-механические свойства полученных полимерных материалов. Спектрофотометрическим методом исследована динамика высвобождения левамизола с полимерной матрицы композиционных материалов и установлено, что тройные композиты со стиролом характеризуются более полным и длительным высвобождением левамизола.*

**Ключевые слова:** левамизол, олигооксипропиленфумарат, стирол, композиционные материалы, динамика высвобождения.

*T. V. Rudenchyk, R. A. Rozhnova, N. A. Galatenko, L. Yu. Nechaeva, T. O. Kiselova*  
Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev  
*E-mail:* Rudenchyk@yandex.ua

SYNTHESIS OF COMPOSITE MATERIALS BASED  
ON OLIGOXYPROPYLENE FUMARATE, TRIETHYLENE GLYCOL DIMETHACRYLATE,  
AND STYRENE WITH PROLONGED RELEASE OF LEVAMISOLE

*Composite materials with levamisole based on oligoxypropylene fumarate, triethylene glycol dimethacrylate, and styrene are synthesized. The influence of the polystyrene component on the structure and physical-mechanical properties of the obtained polymeric materials is established. The dynamics of release of levamisole from a polymer matrix of composite materials is investigated by the method of spectrophotometry. It is established that the ternary composites with styrene are characterized by a full prolonged release of levamisole.*

**Keywords:** levamisole, oligoxypropylene fumarate, styrene, composite materials, dynamics of release.