

## РОЗРОБКА КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ОЛІГООКСИПРОПІЛЕНФУМАРАТУ, ДИМЕТАКРИЛАТ ТРИЕТИЛЕНГЛІКОЛЮ ТА N-ВІНІЛПРОЛІДОНУ, ЯКІ МІСТЯТЬ ІМУНОМОДУЛЯТОР ЛЕВАМІЗОЛ, І ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЙОГО ВИВІЛЬНЕННЯ

*Методом термоотверднення отримано композиційні матеріали на основі олігооксипропіленфумарату, диметакрилового естеру триетиленгліколю та N-вінілпролідону, які містять у своєму складі імуномодулятор левамізол. Фізико-механічними випробуваннями встановлено підвищення модуля пружності при стисненні при збільшенні вмісту N-вінілпролідону. Спектрофотометричним методом досліджено динаміку вивільнення левамізолу та вплив різного вмісту N-вінілпролідону на кількість вивільненої речовини. Встановлено, що композит, наповнений 28,37 % N-вінілпролідону, характеризується максимальним вивільненням левамізолу, що становить 6,17 % за 14 діб.*

**Ключові слова:** композиційний матеріал, левамізол, динаміка вивільнення, кістковий імплантат.

### Вступ

Основними перевагами поліпропіленфумарату (ППФ), що є лінійним поліестером, є подвійні зв'язки фумарової кислоти, завдяки яким відбувається зшивання полімеру з утворенням ковалентної сітки і формування біосумісних продуктів біодеградації при гідролізі естерних зв'язків. Широкого використання ППФ набув як біоматеріал для виготовлення імплантатів кісткової тканини.

Так, ППФ, отриманий під дією УФ-опромінення з використанням фотоініціатора оксиду біс(2,4,6-триметилбензоіл)феніл фосфіну, був запропонований авторами [1; 2] у тканинній інженерії як кістковий імплантат.

Згідно з проведеними дослідженнями [3], ППФ, отримані фотоініційованою полімеризацією, є біологічно сумісними і можуть бути використані в інженерії кісткової тканини. Досліджувані матеріали були імплантовані як підшкірно, так і в дефекти черепа кролика. Зі збільшенням терміну імплантації спостерігалось зменшення запалення клітин і формувалась більш організована сполучна тканина. Виявлено вrostання кістки в ППФ, що імплантовані в дефекти черепа (< 3 % площі дефекту).

Біоматеріал на основі ППФ, отриманий фотоініційованою полімеризацією, можна використовувати як ін'єкційний матеріал, який отверднений під дією світла під час або після його введення [4; 5].

Було розроблено біосумісні та біодеградабельні композити на основі ППФ з різним

співвідношенням ППФ/N-вінілпролідон та ППФ/ $\beta$ -трикальційфосфат як біоматеріал для ортопедії (кістковий цемент), що має механічні властивості, які відповідають вимогам для заміни кісткової тканини [6].

Радикальною полімеризацією синтезовано біодеградабельні полімерні сітки на основі ППФ і ППФ-діакрилат. Високі механічні властивості та деградація до біосумісних продуктів дають змогу використовувати досліджувані полімери як біоматеріали в ортопедії [7], при дефектах, спричинених хірургічною обробкою інфекцій, після попередньої операції, видалення пухлини, травми, заміни імплантатів [8].

Шляхом переестерифікації гідрофільного метоксиполіетиленгліколю і гідрофобного ППФ було синтезовано та охарактеризовано амфіфільні блок-кополімери, які є біодеградабельними кополімерами, що можуть піддаватися як фізичному, так і хімічному гелеутворенню та відкривають перспективи при використанні в тканинній інженерії для вивільнення лікарських препаратів [9].

Однією з проблем сучасної фармакології у створенні препаратів пролонгованої дії є контроль біодосяжності лікарських речовин (ЛР) для забезпечення рівномірної подачі допустимої їх кількості в організм.

Відомо [10], що на вивільнення ЛР з полімерних композитів впливає хімічна природа полімеру та ЛР, їхні фізико-хімічні властивості, зокрема гідрофільність. Важливими факторами, які впливають на швидкість та довгостроковість

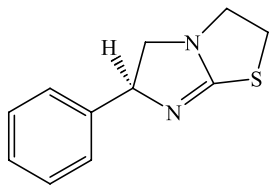
вивільнення ЛР, є швидкість та ступінь їх набування. Залежно від цих параметрів, вмісту в них води змінюються умови дифузії, швидкість і, відповідно, термін вивільнення ЛР та надходження її в орган-мішень у необхідних дозах.

Експериментальні результати [11–13] свідчать, що підвищення гідрофільності приводить до пролонгованого збільшення кількості вивільненої ЛР. Так, з метою надання ППФ підвищеної гідрофільності та здатності пролонговано вивільняти офтальмологічні лікарські препарати авторами [14] було проведено їх модифікацію полівінілпіролідом. Отриманий матеріал може бути використаний як полімерна основа для створення полімерних лікарських форм пролонгованої дії.

Авторами [15] проведено гістологічну оцінку реакції м'яких тканин на вивільнення лікарських речовин з імплантатів і показано відсутність ознак значної запальної реакції на імплантований біоматеріал. Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* вказують на те, що ППФ, отримані фотоініційованою полімеризацією, є універсальними засобами довготривалого вивільнення ЛР з полімерної матриці.

Тому видається доцільною розробка кополімерів на основі олігооксипропіленфумарату (ООПФ) та N-вінілпіролідону (ВП), іммобілізованих лікарським препаратом, які містять різну кількість ВП, що дасть змогу регулювати його вивільнення.

При створенні імплантатів кісткової тканини як лікарський препарат заслуговує на увагу відомий імуномодулятор левамізол – (S)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S) – активатор клітинного ланцюга імунної системи такої структурної формули:



який стимулює тканинну регенерацію і диференціацію клітинних елементів, що беруть участь в остеогенезі з проявом у місці імплантації стійкої лікувальної дії [16; 17].

Тому метою роботи є розробка біологічно активних композиційних матеріалів на основі ООПФ, олігомеру диметакрилового естеру триетиленгліколю та ВП, які містять у своєму складі імуномодулятор, та дослідження динаміки вивільнення левамізолу зі зразків композитів із різним вмістом ВП у їхньому складі в умовах *in vitro*.

## Матеріали і методи досліджень

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

Олігооксипропіленфумарат (ООПФ) (ММ = 2500; вміст води 0,03 %), попередньо синтезований методом високотемпературної поліестерифікації [18], сушили за залишкового тиску 1–3 мм рт. ст. і температури (80 ± 5) °С у потоці сухого аргону протягом 8 годин безпосередньо перед синтезом.

Диметакрилат триетиленгліколю (ТГМ-3) (ММ = 286,20) переганяли у вакуумі при 360 К і 0,05 кПа.

N-вінілпіролідон (ВП) (ММ = 111,16; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,045) використовували очищеним двократною вакуумною перегонкою за залишкового тиску 1,5 мм рт. ст. і температури (66 ± 1) °С. N,N-диметиланілін (ДМА) (ММ = 121,2; ρ = 0,9557 г/см<sup>3</sup> (20 °С); T<sub>кип</sub> = 192,5–193,5 °С; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,55819).

Пероксид бензоїлу (ПБ) (ММ = 242,23; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,3340) використовували без додаткового очищення.

Лікарська речовина – левамізолу гідрохлорид (ММ = 240,5; T<sub>пл.</sub> = 266–267 °С), використовували без додаткового очищення.

Для дослідження динаміки вивільнення левамізолу з полімерної матриці кополімерів були використані:

0,001 М водний розчин бромфенолового синього (БФС); 0,1 М ацетатний буфер рН = 3,6 (містить ацетат натрію та оцтову кислоту); хлороформ (ММ = 119,38 г/моль; ρ = 1,483 г/см<sup>3</sup>; T<sub>кип</sub> = 61,2 °С; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4467).

**Методи.** Фізико-механічні характеристики, а саме модуль пружності при стисненні (E, МПа), досліджували методом випробування на стиснення згідно з ГОСТ 23206-78 на розривній машині Р-5 зі швидкістю переміщення активних захватів 10 мм/хв. Цей показник обчислювали за формулами:

$$E = \frac{\Delta P}{S} \cdot \frac{h_0}{\Delta h},$$

$$S = \frac{\pi \cdot 14^2}{4},$$

де  $\Delta P$  – навантаження, кН;

$S$  – площа поперечного перерізу, мм<sup>2</sup>;

$h_0$  – висота зразків до випробування, мм;

$\Delta h$  – деформація зразків при навантаженні, мм.

Екстракційно-фотометричною методикою здійснювали кількісне визначення левамізолу в розчині [19; 20]. У ділільну лійку поміщали 1 мл досліджуваного розчину левамізолу, 2 мл ацетатного буфера, 3 мл розчину БФС, 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 вивільнення ЛР з полімерних зразків. Спектр поглинання екстракту визначали на при-

зразків відбирали проби 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 за  $T = (37 \pm 1)^\circ\text{C}$  протягом 1, 3, 7 та 14 діб. З отриманих розчинів відбирали проби та проводили аналіз за екстракційно-фотометричною методикою.

Таблиця 1. Склад синтезованих кополімерів

Зразок	Вміст компонентів, % мас.					
	ООПФ	ТГМ-3	ВП	ПБ	ДМА	Левамізол (від маси композиту)
1	49,50	49,50	0,00	0,500	0,500	6,0
2	43,75	43,75	11,51	0,495	0,495	6,0
3	39,19	39,19	20,62	0,495	0,495	6,0
4	35,32	35,32	28,37	0,495	0,495	6,0
5	32,43	32,43	34,14	0,495	0,495	6,0
6	28,15	28,15	42,68	0,495	0,495	6,0

ладі «SPECORD M-40» при 430–432 нм у кюветі з товщиною шару 1 см відносно розчину порівняння, отриманого при екстракції з контрольного розчину, що не містить левамізол.

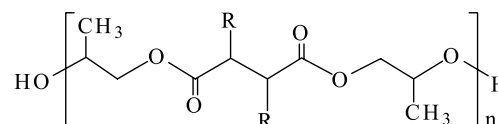
*Отримання кополімерів.* Синтез кополімерів здійснювали методом термоотверднення за механізмом радикальної полімеризації. ООПФ суміщували при інтенсивному перемішуванні з ТГМ-3. Пероксид попередньо розчиняли у ВП і додавали до розчину олігоестеру в ТГМ-3 та ретельно перемішували до гомогенізації. Левамізол вводили до складу композиції як наповнювач у кількості 6 % мас. Прискорювач додавали в останню чергу. Співвідношення компонентів наведено в табл. 1. Термоотверднення композицій здійснювали за температури  $(50 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

*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 за  $T = (37 \pm 1)^\circ\text{C}$  протягом 1, 3, 7 та 14 діб. З отриманих розчинів контрольних

## Результати та їх обговорення

На основі ООПФ, ТГМ-3 та ВП було синтезовано композиційні матеріали (рис. 1), які містять як біологічно активний компонент відомий імуномодулятор левамізол.



де R – залишок молекули ТГМ-3 та ВП:

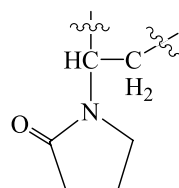
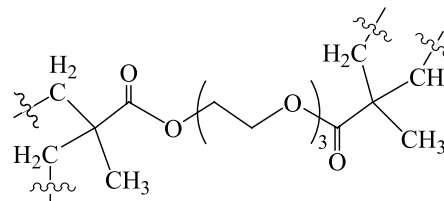


Рис. 1. Структурна формула вузлів розгалуження синтезованих композитів

Таблиця 2. Модуль пружності при стисненні синтезованих кополімерів

Зразок	Вміст ВП, %	Вміст левамізолу (від маси композиту), %	Е, МПа
1	0,00	6,00	10,09
2	20,62	6,00	3,17
3	28,37	6,00	5,93
4	34,14	6,00	20,25

Таблиця 3. Спектрофотометричне дослідження розчинів левамізолу для побудови калібрувального графіка

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

Таблиця 4. Результати дослідження динаміки вивільнення левамізолу зі зразків синтезованих композитів

Час вивільнення, доба	Об'єм витяжки, $V$ , мл	Оптична густина екстракту, $D$	Концентрація левамізолу (за калібрувальним графіком), $C$ , моль/л	Кількість левамізолу, що вивільнився з полімеру в розчин		
				з моменту попереднього визначення, $m$ , г	з початку вимивання, $m$ , г	від уведеного $L$ , %
1	2	3	4	5	6	7
Серія 1 (0,00 % ВП)						
1	20	0,7316	$2,74 \cdot 10^{-4}$	0,00132	0,00132	2,20
3	10	0,2990	$1,12 \cdot 10^{-4}$	0,00027	0,00159	2,65
7	10	0,1655	$0,62 \cdot 10^{-4}$	0,00015	0,00174	2,90
14	10	0,0561	$0,21 \cdot 10^{-4}$	0,00005	0,00179	2,98
Серія 2 (11,51 % ВП)						
1	20	1,4090	$5,28 \cdot 10^{-4}$	0,00540	0,00254	4,23
3	10	0,6230	$2,33 \cdot 10^{-4}$	0,00056	0,00310	5,17
7	10	0,0603	$0,23 \cdot 10^{-4}$	0,00006	0,00316	5,27
14	10	0,0320	$0,12 \cdot 10^{-4}$	0,00003	0,00319	5,31
Серія 3 (20,62 % ВП)						
1	20	1,0857	$4,07 \cdot 10^{-4}$	0,00196	0,00196	3,27
3	10	0,3444	$1,29 \cdot 10^{-4}$	0,00031	0,00227	3,78
7	10	0,1549	$0,58 \cdot 10^{-4}$	0,00014	0,00241	4,02
14	10	0,0774	$0,29 \cdot 10^{-4}$	0,00007	0,00248	4,13
Серія 4 (28,37 % ВП)						
1	20	1,7230	$6,45 \cdot 10^{-4}$	0,00311	0,00311	5,18
3	20	0,2179	$0,82 \cdot 10^{-4}$	0,00039	0,00350	5,83
7	10	0,1694	$0,63 \cdot 10^{-4}$	0,00015	0,00365	6,09
14	10	0,0507	$0,19 \cdot 10^{-4}$	0,00005	0,00370	6,17
Серія 5 (34,14 % ВП)						
1	20	1,2310	$4,61 \cdot 10^{-4}$	0,00222	0,00222	3,70
3	20	0,1403	$0,525 \cdot 10^{-4}$	0,00026	0,00248	4,13
7	10	0,1218	$0,46 \cdot 10^{-4}$	0,00011	0,00259	4,32
14	10	0,0736	$0,28 \cdot 10^{-4}$	0,00007	0,00266	4,43
Серія 6 (42,68 % ВП)						
1	20	1,6953	$6,35 \cdot 10^{-4}$	0,00306	0,00306	5,10
3	20	0,1472	$0,55 \cdot 10^{-4}$	0,00026	0,00332	5,53
7	10	0,0668	$0,25 \cdot 10^{-4}$	0,00006	0,00338	5,63
14	10	0,1228	$0,46 \cdot 10^{-4}$	0,00011	0,00349	5,82

Згідно з результатами фізико-механічних випробувань, введення невеликої концентрації ВП до складу кополімерів спричиняє зниження модуля пружності при стисненні. Однак при збільшенні вмісту ВП спостерігається поступове підвищення модуля пружності при стисненні, досягаючи більшого значення, ніж у зразків, що не містять у своєму складі ВП (табл. 2).

При дослідженні динаміки вивільнення ЛР з полімерної матриці для статистичної вірогідності в кожній серії досліджували по 3 зразки, що містять левамізол, і один зразок – контрольний, який містить усі компоненти в тих же кількостях, крім левамізолу.

Розроблена з метою визначення кількості левамізолу в розчині екстракційно-фотометрична методика 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 БФС. Пофарбовані іонні асоціати екстрагуються з водного розчину хлороформом, отримані екстракти фотометруються.

Калібрувальний графік залежності оптичної густини екстрактів від концентрації розчинів левамізолу являє собою пряму лінію, яка проходить через початок координат. Результати аналізу цих розчинів за екстракційно-фотометричною методикою представлено в табл. 3.

Кількість левамізолу, що вийшов у розчин з полімерних зразків ( $L$ , %), обчислювали за формулами:

$$L(\%) = \frac{m(z)}{m_0} \cdot 100\%,$$

$$m(z) = \frac{C \cdot M \cdot V}{1000};$$

де  $m(z)$  – кількість левамізолу, що вийшов із полімеру за цей 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 вимірів та обчислень вивільнення левамізолу представлено в табл. 4.

Згідно з отриманими результатами, для зразків серії 1, які не містять у своєму складі ВП, вихід левамізолу мінімальний і становить 2,98 % від введеної кількості. Для композитів,

які містять у своєму складі 28,37 % ВП, спостерігається максимальне вивільнення лікарського препарату, що становить 6,17 % за 14 діб вимивання. Графічно динаміку вивільнення левамізолу представлено на рис. 2.

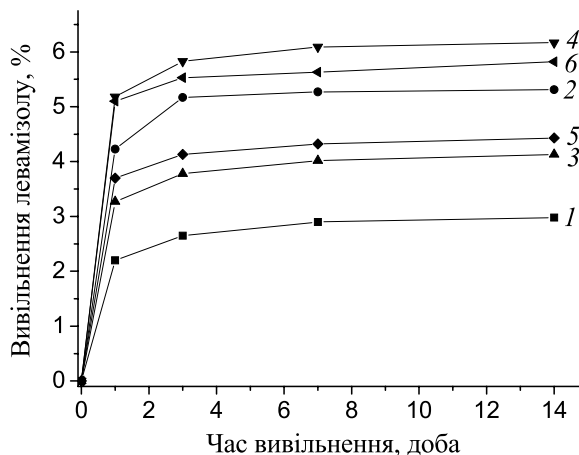


Рис. 2. Динаміка вивільнення левамізолу зі зразків, що містять у своєму складі різну кількість ВП:

- 1 – полімер серії 1 (0 % ВП);
- 2 – полімер серії 2 (11,51 % ВП);
- 3 – полімер серії 3 (20,62 % ВП);
- 4 – полімер серії 4 (28,37 % ВП);
- 5 – полімер серії 5 (34,14 % ВП);
- 6 – полімер серії 6 (42,68 % ВП)

## Висновки

Таким чином, розроблено композиційні матеріали на основі олігооксипропіленфумарату, диметакрилового естеру триетиленгліколю та N-вінілпіролідону, які містять у своєму складі імуномодулятор левамізол.

Досліджено фізико-механічні властивості отриманих матеріалів різного складу та показано, що збільшення вмісту N-вінілпіролідону спричиняє підвищення модуля пружності при стисненні.

Досліджено динаміку вивільнення левамізолу з композитів, які містять у своєму складі різну кількість N-вінілпіролідону. Встановлено, що зразки, які містять 28,37 % мас. N-вінілпіролідону, характеризуються найбільшим вивільненням лікарського препарату протягом 14 діб, що становить 6,17 % від загальної кількості введеної лікарської речовини.

Проведені дослідження є важливими під час розробки виробів медичного призначення, оскільки за їхніми результатами можна спрогнозувати дозу надходження лікарського препарату безпосередньо в місце ушкодження. Отримані матеріали можуть бути запропоновані для створення імплантатів кісткової тканини, які несуть високі навантаження.

## Список літератури

1. Fisher J. P. Photocrosslinking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials / J. P. Fisher, D. Dean, A. G. Mikos // *Biomaterials*. – 2002. – Vol. 23, № 22. – P. 4333–4343.
2. Pat. 6753358 United States, 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 / Fisher J. P., Mikos A. G. ; applicant and patentee William Marsh Rice University. – № 10/185,473 ; filed 28.06.2002 ; publ. 22.06.2004.
3. Soft and hard tissue response to photocrosslinked poly(propylene fumarate) scaffolds in a rabbit model / J. P. Fisher, J. W. M. Vehof, D. Dean [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 2002. – Vol. 59, № 3. – P. 547–556.
4. Synthesis of Poly(Propylene Fumarate) / F. K. Kasper, K. Tanahashi, J. P. Fisher, A. G. Mikos // *Nature Protocols*. – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. 518–525.
5. Photoinitiated polymerization of biomaterials / J. P. Fisher, D. Dean, P. S. Engel, A. G. Mikos // *Annual Review of Materials Research*. – 2001. – Vol. 31. – P. 171–181.
6. 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 / S. J. Peter, P. Kim, A. W. Yasko [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 1999. – Vol. 44, № 3. – P. 314–321.
7. Synthesis of biodegradable poly(propylene fumarate) networks with poly(propylene fumarate)-diacrylate macromers as crosslinking agents and characterization of their degradation products / S. He, M. D. Timmer, M. J. Yaszemski [et al.] // *Polymer*. – 2001. – Vol. 42, № 3. – P. 1251–1260.
8. Biosorbable bone graft substitutes of different osteoconductivities: a histologic evaluation of osteointegration of poly(propyleneglycol-co-fumaric acid)-based cement implants in rats / K. U. Lewandrowski, J. D. Gresser, D. L. Wise [et al.] // *Biomaterials*. – 2000. – Vol. 21, № 8. – P. 757–764.
9. Synthesis and characterization of triblock copolymers of methoxy poly(ethylene glycol) and poly(propylene fumarate) / E. Behravesh, A. K. Shung, S. Jo [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 153–158.
10. Шальнова Л. И. Материалы на основе сополимеров N-винил-амидоэтантарной кислоты для медицинского применения / Л. И. Шальнова, А. Ф. Николаев // *Пластические массы*. – 2000. – № 3. – С. 42–45.
11. Макромолекулярні терапевтичні системи, що містять антибіотики цефалоспоринового ряду / Л. М. Жернова, Г. Г. Луговська, О. В. Починко [та ін.] // *Доповіді НАН України*. – 2001. – № 2. – С. 139–143.
12. Разработка биодеструктурируемых полимерных композиций на основе полиуретана с пролонгированным выходом иммуномодулятора / Н. А. Галатенко, Л. Ю. Нечаева, Е. С. Савицкая, В. П. Грищенко // *Биосовместимость*. – 1995. – Т. 3, № 3–4. – С. 97–105.
13. Изучение динамики выхода лекарственного вещества из полимерной композиции с антинаркотическим действием / Л. М. Мазур, И. Ю. Будилова, Л. Ю. Нечаева, Н. А. Галатенко // *Доповіді НАН України*. – 2004. – № 2. – С. 157–160.
14. Matrix modifications modulate ophthalmic drug delivery from photo-cross-linked poly(propylene fumarate)-based networks / A. Haesslein, M. C. Hacker, H. Ueda [et al.] // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 49–69.
15. Biodegradable fumarate-based drug-delivery systems for ophthalmic applications / M. C. Hacker, A. Haesslein, H. Ueda [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. – 2009. – Vol. 88 A, № 4. – P. 976–989.
16. Галатенко Н. А. Разработка биодеструктурируемых композиций для эндопротезирования с пролонгированным выходом иммуномодулятора / Н. А. Галатенко, Л. Ю. Нечаева, В. А. Храновский // *Доклады АН Украины*. – 1994. – № 9. – С. 143–147.
17. Клеточный путь биодеструкции полиуретанов и его регуляция / Г. А. Пхакадзе, Л. Т. Терещенко, Н. А. Галатенко, А. К. Коломийцев // *Биосовместимость*. – 1993. – Т. 1, № 1. – С. 33–41.
18. Синтез і дослідження олігооксипропіленфумаратів та нових фумаратвмісних поліуретанів на їх основі / Т. В. Руденчик, Р. А. Рожнова, П. О. Бондаренко [та ін.] // *Полімерний журнал*. – 2012. – Т. 34, № 2. – С. 185–190.
19. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических веществ / И. М. Коренман. – М. : Химия, 1977. – 150 с.
20. Нечаева Л. Ю. Экстракционно-фотометрическое определение выхода левамизола из препарата с пролонгированным иммуномодулирующим эффектом / Л. Ю. Нечаева, Н. А. Галатенко, Н. Н. Буфиус // *Фармация*. – 1989. – № 2. – С. 24–27.

*T. Rudenchyk, R. Rozhnova, N. Galatenko, L. Nechaeva, T. Kiselova*

**ELABORATION OF COMPOSITE MATERIALS ON THE BASIS OF OLIGOOXYPROPYLEN FUMARATE, THREEETHYLENGLICOL-DIMETHACRYLATE AND N-VINYLPYRROLIDONE, CONTAINING IMMUNOMODULATOR LEVAMISOLE AND RESEARCH OF DYNAMIC ITS RELEASE**

*By the method of hardening by temperature composite materials on the basis of oligooxypropylen fumarate, threeethylenglicol-dimethacrylate and N-vinylpyrrolidone which contain in its structure immunomodulator levamisole are received. Physical and mechanical studies increase of compressive modulus with increasing amounts of N-vinylpyrrolidone was established. By the method of spectrophotometry the dynamics of release of levamisole and influence different content of N-vinylpyrrolidone on the number of substance released. Established that composite filled by 30 % N-vinylpyrrolidone characterized by a maximum release of levamisole, which is 6.17 % for 14 days.*

**Keywords:** composite material, levamisole, dynamic of release, implant bone.

*Матеріал надійшов 17.03.2015*