



<https://doi.org/10.15407/polymerj.44.01.003>
УДК 541.64: 678.6

О.М. БОНДАРУК,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна,
e-mail: bondarukoksanam@i.ua
ORCID: 0000-0003-0481-2121

Л.В. КАРАБАНОВА,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна,
e-mail: lyudmyla_karaban@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5909-0042

НАНОКОМПОЗИТИ НА ОСНОВІ ОДНОКОМПОНЕНТНИХ І БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ПОЛІМЕРНИХ МАТРИЦЬ ДЛЯ БІОМЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Огляд присвячений аналізу робіт у галузі полімерів біомедичного призначення. Розглянуті різні типи полімерних матриць для доставки ліків, у тому числі поліуретани, гідроксиакрилати та багатокомпонентні матриці, створені за принципом взаємопроникних полімерних сіток. Особливу увагу приділено опису синтезованих і досліджених наноконструкцій на основі поліуретан/полі(2-гідроксиетилметакрилат)ної полімерної матриці та наноксидів, модифікованих біологічно активними сполуками.

Ключові слова: поліуретани, гідроксиакрилати, наноконструкції, ВПС, нанонаповнювачі, біологічно активні сполуки, біомедичне застосування.

Полімери, що використовуються для біомедичного застосування

Полімери мають широкий спектр застосування в біомедичній галузі [1–10]. Для різних потреб використовуються біологічні, синтетичні та гібридні полімери [11, 12]. Доступний широкий асортимент полімерів [13, 14], в яких можна регулювати фізичні, хімічні й біосумісні властивості. Оскільки найкращій регуляції властивостей піддаються синтетичні полімери [7, 10], то їх застосування набуло значного поширення у цій галузі. При цьому вони прості у виготовленні, еластичні та мають гарні механічні властивості. Довготривала імплантація – це одна з переваг синтетичних полімерів у порівнянні з нестабільними природними біоматеріалами [15].

Найпоширенішими синтетичними полімерними матеріалами для біомедицини є поліуретани [16–21], поліолефіни [10], силікони [22], фторполімери [10], вінілові [10], акрилові і метакрилові полімери [23] та поліаміди [24].

Приклади біомедичного використання біосумісних полімерів – це медичні імпланти [28], тканинна інженерія [29], контрольована доставка ліків [30] і стоматологія [31].

Біосумісність полімерних систем залежить від ряду чинників: природи компонентів матеріалу і технології виготовлення виробу, його структури, імунного стану пацієнта [32, 33]. Для полімерів медичного використання токсичний ефект не повинен викликати мутагенного і канцерогенного впливу, алергенної та іншої токсичної дії [6]. Практично існує тільки один шлях

Цитування: Бондарук О.М., Карабанова Л.В. Наноконструкції на основі однокомпонентних і багатокомпонентних полімерних матриць для біомедичного призначення. *Полімерний журнал*. 2022. **44**, № 1. С. 03–23. <https://doi.org/10.15407/polymerj.44.01.003>

поліпшення медико-технічних властивостей виробів – підвищення біосумісних і гемосумісних властивостей матеріалів, що входять до їх складу. Гемосумісність полімерних матеріалів регулюють шляхом зміни морфології та хімічного складу поверхні [34]. При пошуку способів підвищення гемосумісності матеріалів варіюють вид зшиваючого агента, вміст і походження компонентів, форму, структуру поверхні біотканин та її наповнення [33]. Одним із методів отримання штучних покриттів для ран із синтетичних матеріалів може бути внесення у синтетичні матеріали біологічно активних сполук, котрі представляють собою компоненти зовнішньоклітинного матриксу для кращої проліферації клітин (фібрин, колаген, гіалуронова кислота та ін.) [7]. Нами створені нанокомпозити на основі матриці, що складається з двох полімерів – поліуретану та полі(2-гідроксиетилметакрилату), та наповнювачів – наноксидів, модифікованих біологічно активними сполуками, для кращої біосумісності і стимуляції проліферації клітин людини [35].

Поліуретани для біомедичного використання

Поліуретани є однією з найпопулярніших груп полімерів, що застосовуються для біомедичних виробів. Вони мають хімічну будову, аналогічну до білків, та еластомерні характеристики, близькі до характеристик таких натуральних структурних макромолекул як колаген, еластин і фібронектин [15].

Як і гідрогелі на основі гідроксиметакрилатів, поліуретани використовуються для виробів, що контактують зі шкірою та кров'ю [36]. Причиною популярності поліуретанів є їх структура, що має сегментований характер і надає можливості модифікації поверхні поліуретанів, підбору їхніх фізичних властивостей, сумісності з кров'ю та тканинами [37]. Поліуретани широко використовуються для виготовлення біомедичних виробів, таких як судинні імпланти, кров'яні насоси трахеальних труб [36], клапани серця, кардіостимулятори [37], катетери [38]. У більшості випадків поліуретани використовуються як довгострокові імпланти, оскільки вони довговічні, мають відмінні механічні властивості і добру

біосумісність. Властивості синтезованого поліуретану визначаються переважно хімічною природою, а саме, вибором трьох складових, зокрема, діолу, подовжувача ланцюга й ізоціанату, та їх співвідношення, що використовуються під час синтезу [15].

Однією з важливих характеристик поліуретанів для біомедичного застосування, яку потрібно враховувати, є їх сегментованість. Змінюючи співвідношення гнучких і жорстких сегментів у процесі синтезу, можна отримати поліуретан з необхідною еластичністю. Використання поліетердіолів при синтезі поліуретанів дає можливість отримати більш сегментовані та гідрофільні поліуретани [39]. Більшість поліуретанів являють собою двофазні полімерні системи – Biomer, Pellethane, Tecoflex [39, 40].

Для отримання поліуретанових еластомерів як гнучкий сегмент використовують складні поліетери з кінцевими гідроксильними групами [39], прості поліетерні макродіоли [39] і полікарбонатні макродіоли [41, 42]. Преполімери поліуретанів мають у своїй основі 2,4-толуол діізоціанат чи 4,4'-дифенілметан діізоціанат і гліколі. Прості поліетер-уретани, зазвичай, мають у своїй основі такі гліколі: політетраметиленоксид, поліпропіленоксид і поліетиленоксид. Складні поліетер-уретани, зазвичай, мають у своїй основі полікапролактони. Прості поліетер-уретани більш вживані для виробів, що контактують із кров'ю, завдяки своїй кращій стабільності і відсутності гідролізу, вони також мають хорошу гемосумісність [39].

У статті [43] описано синтез і властивості ряду біосумісних поліуретанів на основі похідної органічної сполуки L-лізину – L-лізин діізоціанат. Преполімери були зшиті з використанням 2,6-діізоціанатгексану.

Надзвичайно актуальні дослідження в області біосумісних силіконових кополімерів поліуретанів [14]. Адже силіконові кополімери поліуретанів мають високу стабільність за природних умов у порівнянні зі звичайними поліуретанами [39].

Але найбільшу зацікавленість поліуретани представляють для розробників композиційних матеріалів біомедичного призначення, що здатні бути носіями ліків і інших біологічно активних сполук, які мають терапевтичний ефект в організмі за рахунок їх спрямованої

і/або тривалої доставки в процесі контрольованого вивільнення із носія [44]. Особлива увага серед поліуретанових медичних виробів приділяється покриттям для ран [45].

Біосумісність поліуретанових матеріалів і полімерних матеріалів для покриття ран і імплантів залежить від їх здатності набухати у водних середовищах, ступеня поділу фаз, морфології [33]. Високий рівень води у поверхневих шарах біосумісного полімерного матеріалу забезпечує низьку міжфазну напругу з кров'ю, що знижує адсорбцію фібриногену, адгезію клітин та утворення згустків. Ступінь поділу фаз біосумісного полімерного матеріалу має ключове значення при визначенні механічних властивостей і сумісності з кров'ю. Чим вищий ступінь гетерогенності біосумісного полімерного матеріалу, що визначає склад поверхні, тим більше піддається впливу полярного середовища (води або крові), менше впливу неполярного середовища (повітря або вакууму). Відмінність поверхневої енергії полярних і неполярних компонентів відображає явище поверхневої сегрегації полімерів. Наприклад, для гідрофільної ВПС на основі ПУ-полі(етиленгліколь)/діакрилату адгезія тромбоцитів пригнічується за наявності мікрофазового поділу, що характерний для структури ВПС [46]. Крім того, сегментована морфологія поліуретанів дає змогу поєднати гнучкість і механічну міцність в одному матеріалі. Проте існує потреба модифікації поверхні поліуретану з метою отримання високосумісних матеріалів, які можуть бути використанні при виготовленні штучної шкіри, покриттів для ран, таких, що контактують з кров'ю та шкірою. Серед загальноживаних методів модифікації поверхні поліуретану – фізичні та хімічні, а саме прищеплююча фотополімеризація полімерів [47, 48] і біосумісних підкладок; нанесення білкових компонентів і клітин на полімери; створення у структурі полімерів вільних біосумісних реакційних груп, що здатні утворювати тимчасові водневі зв'язки з середовищем організму [33, 49]. До фізичних методів модифікації поліуретану належать наповнення біосумісними, антимікробними, лікувальними наповнювачами, а також іонно-плазмова обробка поверхні [22, 33].

Є серія досліджень [37, 44], що стосуються наповнених поліуретанових композитів для

ранових покриттів. Для таких композитів важливо визначити взаємозв'язок між структурою поліуретанових композитів і впливом фізико-хімічних властивостей поліуретанової матриці на кінетику вивільнення іммобілізованих ліків. У роботі [44] були отримані та досліджені серії лінійних і тривимірних біодеградуючих поліуретанових композитів, які отримані для лінійних поліуретанів на основі таких складових як оліготетраметиленгліколь, дифенілметан-4-4'-діізоціанат і 1-4-бутандіол та для тривимірних поліуретанів на основі лапролів з $M=1500-2000$ і толуїлендіізоціанату. Поліуретани наповнювали лікарськими речовинами, такими як цефазолін, налтрексон, піроксикам, діоксидин з метою надати властивостей біоматеріалу. В цій роботі досліджено характер вивільнення ліків (цефазоліну, налтрексону, піроксикаму) із композитів на основі зшитих поліуретанів і показано, що вивільнення відбувається приблизно протягом 10 днів при дослідженнях *in vitro* і 3–5 днів при дослідженнях *in vivo*. На противагу цьому, композити з діоксидином на основі лінійного поліуретану зберігали антимікробну активність протягом 30 днів [44].

Незважаючи на відносну біосумісність поліуретанових матеріалів, які використовуються для імплантів серця та судин, вони можуть спричинити непотрібне згортання крові на поверхні полімерного імпланту й активувати процеси згортання у судинному кровотоці. Гемосумісність біоматеріалу, в основному, визначається властивостями його поверхні, котра залежить від компонентів, які використовуються під час синтезу полімеру [37]. Для підвищення гемосумісності застосовують модифікацію поверхні імплантів. Більшість методів модифікації оснований на підвищенні гідрофільності матеріалу, а також на формуванні біоінертних поверхонь, які характеризуються низькою міжфазною енергією. На біоінертних поверхнях сила взаємодії білків і поверхні полімеру невелика, що дає змогу підтримувати в нормі молекулярну структуру білків і їхню природну активність. Також полімерні матеріали для імплантів не повинні містити токсичних низькомолекулярних компонентів, таких як пластифікатори або мономери, які при вивільненні спричиняють токсичність. Перевагою поліуретанів є те, що синтез не вимагає додаткових речовин, таких як пластифікатори, які

часто токсичні для людини [37]. Тому поліуретани розглядаються як біосумісні і застосовуються в медицині при створенні штучних судинних імплантатів, клапанів серця, катетерів, мембран для діалізу тощо [37].

Для створення біоінертних поліуретанів при синтезі застосовують компоненти, що містять ароматичні групи. Перевагою біоінертних поліуретанів є те, що полімер не змінює своїх властивостей під впливом середовищ живого організму, також його можна піддавати стерилізації.

Гідроксиакрилати для біомедичного застосування

Серед різних полімерних систем для доставки лікарських засобів [15] важливе місце займають системи з контрольованим набуханням – гідрогелі на основі акрилових і метакрилових похідних [14, 50]. Завдяки високому поглинанню води, пористій і м'якій консистенції, гідрогелі також більше придатні для заміни природної живої тканини, ніж інший клас синтетичних біополімерів. Гідрогелі – це тривимірні, гідрофільні, полімерні системи, здатні вбирати значну кількість води або біологічної рідини, в порівнянні, з їх постійною вагою. Сітки біосумісного гідрогелю складаються або з гомополімерів, або з кополімерів для покращення їх цільового призначення. Вони нерозчинні у зв'язку з наявністю хімічних або фізичних зшивок [47, 48, 50]. У гідрогелях ланцюги сітки між зшивками, що однаково заряджені, у воді відштовхуються один від одного, що дає поштовх максимально витягнутися. В результаті гель збільшується у розмірах, поглинаючи розчинник [51].

Біосумісні гідрогелі належать до полімерних матеріалів, здатних утримувати значну кількість води, утворювати м'яку й еластичну консистенцію. При цьому гідрогель має низький міжфазний натяг із рідиною, що полегшує прилипання, введення, контакт із тілом [52]. Набухання гідрогелів регулюється такими чинниками: ступенем зшивання полімерів, що впливає на розміри кластерів, відстань між ними, загальну кількість кластерів [53]; гідрофобними взаємодіями, а саме наявністю в полімері гідрофобних груп, таких як алкільні неполярні, арильні, неполярні ефірні; сумарним

поверхневим зарядом, а саме наявністю кислих та основних (аміних) груп, які вступають у дисоціацію з фізіологічним розчином; змінами навколишнього середовища, а саме температури, складу розчинника, водневого показника середовища – рН. Авторами роботи [22] знайдена цікава закономірність: чим більше асоційованих груп і чим сильніше їх притягування однієї до одної, тим значніше зміщується рН переходу розчину для набухання гідрогелю.

Біосумісні гідрогелі мають широке застосування в області фармацевтики: діагностичні, терапевтичні та імплантовані пристрої, такі як катетери, біосенсори [54], штучна шкіра [55]. Використовують їх в тканинній інженерії [56, 57], а також як матеріали для покриття ран. Останні можуть містити гідроксиетилметакрилат та інші мета(акрилат)ні похідні, полівініловий спирт, N-вінілпіролідон та інші гідрофільні полімери [22, 58, 59].

Для підвищення біосумісності гідрогелів у них вводять лікарські речовини різними методами: поверхнево, в ядро, між границями поділу двох фаз, розподіленням в об'ємі полімеру. Метод введення лікарської речовини в такі гідрогелі визначається формою системи доставки лікарських засобів гідрогелю і способом його застосування [60].

Зшиті гідрогелі, в основному, використовуються для отримання контактних лінз [55], як матриці для доставки лікарського засобу [50] і імпланти м'яких тканин [57]. Гідрогель на основі полі(2-гідроксиетилметакрилату) (ПГЕМА) набув значного поширення як матриці для покриття ран, оскільки, полімер забезпечує вологість рани, сприяє її загоєнню, захищає рану від інфекції. Гідрогель повинен витримувати напруги і деформації тканин людського організму під час регенерації тканини. Однак недоліком гідрогелевої сітки на основі полі(2-гідроксиетилметакрилату) є відсутність необхідних механічних властивостей. Young та ін. [60] покращили параметри міцності при розтягуванні і точки до розриву полі(2-гідроксиетилметакрилату), при армуванні полімеру. Як армуючий компонент використовували волокна спандексу, марлі, ворсинки.

Різні методи синтезу поліметакрилатних гідрогелів дають змогу отримати матеріали з відповідною структурою та властивостями

щодо вимог різних біомедичних застосувань. Наприклад, жорсткі контактні лінзи отримують на основі гідрофобних метакрилатних матеріалів, таких як полі(метилметакрилат) (ПММА) або полі(гексафторізопропіл метакрилат) (ГФІМ). У той час як м'які, оптично прозорі лінзи формують на основі гідрогелів полі-ГЕМА. Існує метод отримання пористого гідрогелю полі-ГЕМА, який може бути використаний як губчастий біоматеріал для синтетичного імплантата. Щільні та пористі полі-ГЕМА гідрогелі синтезуються методами радикальної полімеризації. При цьому щільні гідрогелі отримують радикальною полімеризацією в об'ємі, а пористі полі-ГЕМА гідрогелі – в розчині (з водою, як розчинник). Головними перевагами останніх синтетичних біоматеріалів була їх стабільність за різних рН і температури [60]. Вихідний зразок ПГЕМА може містити до 33 % води, має модуль Юнга 1,87 мН/м² [60, 61]. Гідрогель на основі ПГЕМА широко використовується як система доставки ліків, має здатність контролювано вивільняти лікарський засіб протягом тривалого періоду часу в процесі лікування [60].

ПГЕМА являє собою нетоксичний гідрофільний полімер, який характеризується високою біосумісністю. Мономер ГЕМА здатен до кополімеризації. Полімерні гідрогелі на основі кополімерів ГЕМА та інших мономерів метакрилату використовуються для протезування, відновлення функції пульпозного ядра суглоба хребетного диска.

Для збільшення гігроскопічної здатності ПГЕМА кополімеризують із поліакриловою кислотою або полі(N-вінілпіролідон)ом. Malmonge і Arruda [62] кополімеризували ГЕМА з акриловою кислотою за різних співвідношень для створення матеріалу для штучного суглобового хряща. Sawtell та ін. [63] запропонували для створення суглобового хряща полі(етилметакрилат) /тетрагідрофурфурил метакрилатні системи замість матеріалу із кополімеру ГЕМА-ММА [63].

Munoz-Bonilla A. та Fernandez-Garcia M. у статті [22] відносять акрилові та метакрилові полімерні матеріали до полімерів з антимікробною активністю. Ці полімерні матеріали містять четвертинні атоми азоту та ароматичні й гетероциклічні структури, які мають руйнівну дію на клітинну стінку бактерій, котра

містить фосфатидилетаноламін, і така стінка негативно заряджена.

Також такі гідрогелі класифікують як аніонні та катіонні залежно від природи іонних груп у їх складі. Аніонні гідрогелі містять кислотні групи, набухають за високих значень рН; катіонні гідрогелі містять аміногрупи, набухають за низьких значень рН. Нейтральним вважається полівініловий спирт, який немає активних груп у полімерному ланцюзі.

Для збільшення антимікробної дії полімерів, що містять піридин, а саме полі(вінілпіридин), вводять гідрофільні, біосумісні мономерні, зокрема кополімер ГЕМА і полі(етиленгліколь) метилового ефіру метакрилату (ПЕМЕМА). Заміщення четвертинної амонієвої групи на піролідонівому кільці вторинною чи третинною амонієвою групою призводить до їх високої біоцидної ефективності [22].

Група дослідників Busscher та ін. [22] вивчали протимікробну дію зразків метилметакрилатного полімеру і його кополімерів, що мали різний поверхневий заряд, на золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок, палички і бактерії E.Coli. Вони синтезували полі(метилметакрилат) (ПММА), два кополімери ММА з 15 мас. % метакрилової кислоти та ММА з 15 мас. % триметиламіноетил хлорид метакрилату (ТМАЕХМА). Було виявлено, що пригнічення росту мікроорганізмів залежить від заряду поверхні полімерних матеріалів. При цьому найбільшу біологічну активність мають четвертинні сполуки амонію з позитивним зарядом, які залежать від природи приєднаних органічних груп азоту, кількості наявних атомів азоту та груп із негативним зарядом, так званих протиіонів. Здебільшого, такі кополімери містять чотири замісники, приєднані до групи азоту, серед яких алкіл-, арил- або гетероцикл-замісники. Такі замісники дають можливість забезпечити гідрофобний неадгезивний сегмент, який дає змогу зменшити проникнення грамнегативних бактерій у полімерний матеріал, щоб уникнути ризику інфікування після імплантації. Для цього потрібно щоб, принаймні, один із замісників групи азоту мав довгий алкільний ланцюг. Це означає, що наявність гідрофобних ділянок регулює не лише набухання гідрогелів, а й знищення бактерій, навіть із подвійною клітинною стінкою.

Описані метакриламідні полімери та кополімери, що містять алкільні групи в піридині та температурочутливий N-ізопропілакриламід. За даними Busscher та ін. [22], ці метакриламідні полімери та кополімери мають високі показники антимікробних властивостей.

Kuroda та ін. [49] синтезували декілька серій біосумісних амфіфільних кополімерів, на основі поліметакрилатних і поліакриламідних похідних, що містять ОСN-гідрофобні та ін. гідрофобні, та катіонні бічні ланцюги. Дослідженнями показано, що антимікробна активність полімерів залежить від властивостей бічних ланцюгів, що містять амін, а гемолітична активність залежить від гідрофобної складової полімерів. Також у роботі [49] стверджується, що для метакриламідних похідних, які мають меншу кількість неполярних ефірних груп, потрібно ввести значно більше гідрофобного комономеру метакрилату для індукції гемостазу. Це свідчить про те, що неполярні ефірні групи гідрофобні. Саме вони потрібні для агрегації тромбоцитів у середовищі рани.

Біосумісні гідрогелі, що використовуються в біомедицині, отримують, щонайменше, з двох видів мономерів, один з яких обов'язково гідрофільний. Біосумісні гідрогелі достатньо часто використовують для розроблення систем доставки лікарських засобів. Gong та ін. [60] синтезували біорозкладні кополімерні гідрогелі, що складаються з триблок-полі(етиленгліколь)-полі(ε-капролактон)-поліетиленгліколю. Цей блок-кополімер має здатність утворювати гідрогель при використанні *in situ*. Він також має здатність вивільняти протягом тривалого періоду часу як гідрофобні, так і гідрофільні за своєю природою ліки, включаючи білки. Tomas та ін. синтезували кополімери шляхом використання двох мономерів, а саме N,N-метиленабісакриламід і акрилової кислоти та персульфату калію як ініціатора. Kim та ін. отримували кополімери метакрилової кислоти з ПЕГ-ПЕГМА, з використанням тетра(етиленгліколь)диметакрилату як зшиваючого агента [60].

З метою біомедичного використання останнім часом синтезовані біосумісні нанокompозитні гідрогелі — гідратовані полімерні сітки з фізично або ковалентно поперечно-зшитотою тривимірною структурою, за наявності наночасток або наноструктур. Біосумісні гідрогелі

імітують природну тканину, а саме її пористу й гідратну молекулярну структуру, м'якість, еластичність. Вони можуть імітувати фізичні, хімічні, електричні та біологічні властивості більшості біологічних тканин. Але виникає потреба у зміцненні полімерних біосумісних гідрогелів, наприклад методом включення наночастинок [64]. Для отримання нанокompозитів з потрібними експлуатаційними властивостями і функціональністю в сітку гідрогелів уводять наночастинки на основі вуглецю, полімерних, керамічних і металічних наноматеріалів. Зазвичай, включення наночастинок приводить до покращення фізичних, хімічних і біологічних властивостей [22, 65] і до підвищення біосумісності [22, 65].

Отримані синтетичні біосумісні нанокompозити на основі матриць із поліакриламід, поліакрилової кислоти, N-ізопропілакриламід, метилакриламід і полівінілакрилату, в яких як наповнювачі застосовували металеві наночастинки [65]. Синтезовані таким чином нанокompозитні гідрогелі характеризувалися антимікробними властивостями і були нешкідливими для живого організму [65].

Як вже наголошувалось, біосумісні гідрогелі достатньо часто використовують для систем доставки лікарських засобів. Відомо [32], що високий ступінь набухання гідрогелів сприяє швидшому вивільненню із них лікарських речовин. Регулюючи ступінь зшивання гідрогеля, можна впливати на швидкість вивільнення лікарських речовин. Швидкість вивільнення залежить від абсорбції води й десорбції ліків і оцінюється коефіцієнтом дифузії лікарських речовин через сітку гідрогеля. У випадку ковалентного приєднання лікарських речовин до гідрогелевої матриці вивільнення речовин контролюється головним чином швидкістю розщеплення зв'язку між полімером і лікарською речовиною. Модифікація лікарських аналогів і їх нековалентного приєднання до полімеру призводить до подовження часу вивільнення лікарських речовин [32].

Незважаючи на значні результати застосування гідрогелів як систем доставки лікарських засобів, безперервно продовжуються дослідження в цьому напрямі. Продовжується пошук способів доставки лікарських засобів з контрольованим вивільненням для забезпечення терапевтичної кількості ліків у належ-

ному місці в людському тілі, досягнення бажаного ефекту і підтримання його на весь період лікування [66].

Наповнені багатоконізитні полімерні системи для біомедичного застосування

Все більшого поширення набувають дослідження багатоконізитних полімерних систем для біомедичного застосування [67–77].

Біосумісні багатоконізитні полімерні системи включають блок- і кополімери [78], суміші полімерів [79], конізити [80, 81]. Останні розглядають як один із найбільш перспективних видів медичних матеріалів. На ці системи сконцентровані значні зусилля науковців через їх потенціал можливостей при використанні в системі доставки ліків [82]. Біосумісна конізитна система, зазвичай, складається з декількох полімерних конізитів, один із яких гідрофільний та при потребі містить наповнювач оптимальних розмірів частинок від 2 до 10 нм.

Введення дисперсного наповнювача в багатоконізитні полімерні матриці, за умови рівномірного розподілу в матриці, приводить до покращення механічних властивостей полімерної системи й показників вивільнення антибактеріального, лікувального конізита. Як дисперсні наповнювачі використовують тальк, вуглецеві нанодисперсні матеріали, кремнезем, метали і оксиди металів [83, 58].

Полімерні системи з нанорозмірними наповнювачами належать до наноконізитів [58]. Серед біосумісних наноконізитних полімерних матеріалів особливий інтерес викликають наноконізитні матеріали на основі багатоконізитної матриці, що створена за принципом взаємопроникних полімерних сіток (ВПС).

Потенційні застосування біосумісних ВПС – це, в основному, системи для доставки ліків із контрольованим вивільненням біологічно-активних речовин. У роботах [84, 85] показано, що різноманітні лікарські засоби можуть бути ефективно доставлені за допомогою систем на основі ВПС. Системи біосумісних ВПС також ефективні в області тканинної інженерії, а саме, для створення хрящового пульпозного ядра, для заміників кісток, як шкірний імплан-

тат, перев'язувальний матеріал і т.п. [86– 89]. Це можливо завдяки оптимальним фізико-хімічним властивостям матеріалів на основі ВПС, таким як стабільність системи, забезпечення розчинності гідрофобних лікарських засобів, відмінна здатність до набухання, біосумісність матеріалів, дуже слабка антигенність або так звана кальцифікація матеріалів [84, 85]. Конізити на основі ВПС були використані як системи доставки ліків при терапії раку, інфекційних і серцевих захворюваннях, як системи доставки лікарських засобів при офтальмологічних захворюваннях [84, 85]. Є дослідження з використанням систем на основі ВПС для терапевтичного застосування, лікування хронічного болю, імунотерапії [90].

Важливо те, що в наноконізитах на основі ВПС відповідним підбиранням вихідних конізитів, їх співвідношення, кількості наповнювача можна регулювати такі властивості як пористість, біосумісність, еластичність, ступінь набухання сіток [91–93].

Біосумісні наноконізити на основі ВПС для різних біомедичних застосувань були отримані із використанням синтетичних або біологічних матеріалів, таких як поліуретан [15], полібутадієн [96], метакрилова кислота [97], полівініловий спирт [10], карбоксиметилцелюлоза [98], поліакрилова кислота [86], полівінілпіролідон [99, 100], поліетиленгліколь [101, 23], L-лізин [43, 102], желатин [103], альгінат [104], декстран [105], ксантан [106], гуарова камінь [97], хітозан [107]. Загальноновживаними біомедичними полімерами для використання як матриці для багатоконізитних полімерних систем є ПУ [108], еластичний ПВХ [109], полікапролактон [110], силіконовий каучук [111].

Системи доставки ліків на основі ВПС існують у вигляді різних форм, таких як таблетки [112], капсули [113], мікросфери [114], пов'язки на рану, гідрогелі [102], плівки [115], листи [116], губки [117], матриці [80], трансдермальні мембрани [85, 118], мікрочастинки [119] тощо.

Останнім часом спостерігається підвищений інтерес до використання багатоконізитних полімерних наноструктурованих матеріалів [120] і наноконізитів [121] для доставки ліків. Лікарські препарати в полімерному наноструктурованому матеріалі можуть бути розпоршені, адсорбовані або інкапсульовані

[122]. Описані полімерні міцели, наносфери, нанокapsули та полімерсоми [122]. Нанорозмірний діапазон таких систем доставки дає змогу вводити їх безпосередньо в кров'яне русло без ризику блокування кровоносних судин.

Основними вимогами до антибактеріальних наповнювачів і нанонаповнювачів є низька токсичність при використанні, доступність застосування, сумісність із полімерною системою й іншими добавками, стабільність зберігання та довгострокова ефективність [123, 124]. Основні класи наповнювачів, які використовують для медичних наноматеріалів – метали, оксиди й солі металів, кремнезем і наноматеріали на основі вуглецю. Серед наночастинок особливий інтерес представляють металеві (Ag, Au, Cu, Pt та ін.) [125], оксиди та солі металів (ZnO, TiO₂, CuO, CaO, MgO, AgNO₃, ZnSO₄ та ін.) [126, 83]. Можливе поєднання металевих нанонаповнювачів [124]. Як показано в роботі [127], наночастинки (полімерні, керамічні, оксидів металів, вуглецеві, металічні) проявляють сильну антибактеріальну активність як до грампозитивних штамів, так і до грамнегативних бактерій. Вони характеризуються біосумісністю і біостимулюючою, протипухлинною дією на людський організм [127].

Як антибактеріальні агенти метали можуть бути використані в іонній чи у формі координаційної сполуки [65]. Незважаючи на те, що використання неорганічних наночастинок як антимікробних агентів має ряд переваг у порівнянні з органічними протимікробними сполуками [128], таких як покращені властивості стабільності та низька токсичність щодо еукаріотних клітин, застосовуються також препарати з органічними сполуками, такими як хлоргексидин, нітрофуразон [22], амінокислота гліцин [102], антибіотики міноциклін-рифампіцин, піперацилін, гентаміцин і офлоксацин [129–132].

Останні тенденції розвитку наноматеріалів показують, що багатокомпонентні полімерні системи перспективні для введення металевих частинок неоднорідних за розміром і морфологією з можливістю поступового вивільнення їх на поверхню зразка [122].

Властивості нанокompозиту певною мірою залежать від властивостей наповнювача, а саме: від форми і розміру частинок, об'ємної частки наповнювача, міжфазної адгезії та

способу модифікації наповнювача. Нанокompозити мають перевагу у властивостях, у порівнянні зі звичайними композитами, через істотно більшу питому поверхню нанорозмірних дисперсних наповнювачів, а отже через максимальну міжфазну адгезію [82].

Основна проблема, яка виникає в процесі підготовки і створення нанокompозитів, – агрегація часток наповнювача. Розмір частинок збільшується за рахунок їх агрегації внаслідок адгезійних взаємодій, через що зменшується питома поверхня частинок. Агрегація наповнювача негативно впливає на розподіл наповнювача у матриці, граничний шар наповнювача та взаємодію із матрицею. У випадку модифікації поверхні наповнювача біологічно активними сполуками (БАС) агрегація наповнювача впливає на вивільнення БАС, на антимікробні, лікувальні властивості полімерної системи [133, 134]. Для досягнення рівномірного розподілу частинок наповнювача у матриці використовують різні методи, зокрема оброблення реакційної суміші, що містить наповнювач, ультразвуком для надання потрібної додаткової енергії для розпорошення агрегатів наповнювача [135].

Протимікробна ефективність наноматеріалів залежить від концентрації наповнювача з антибактеріальними властивостями в нанокompозиті, який забезпечує широкі інтервали інгібування діяльності мікроорганізмів. Протимікробна ефективність наноматеріалів полягає у вивільненні антибактеріальних сполук з об'єму полімеру до поверхні, де антимікробний агент взаємодіє з клітинами мікроорганізмів. Вивільнення залежить від декількох факторів, а саме: від структури наноматеріалу, температури, вологості середовища тощо. Основна проблема наповнених композитів для біомедичного застосування це обмеженість їх антимікробної дії через недостатню кількість вивільнення антимікробного агента. Недоліком вивільнення антибактеріальних сполук у гідрогелів є те, що тривалість і ефективність антибактеріальної або лікувальної дії обмежуються можливостями кількісного наповнення полімерної системи і кінетикою її вивільнення [34].

Відома серія досліджень зі створення систем для доставки ліків на основі ВПС і вивільнення лікарських препаратів із ВПС. Kulkarni та ін.

[84] розробили й дослідили гідрогелеві мембрани на основі ВПС, що склалися з альгінату натрію і полівінілового спирту для трансдермальної доставки празозин гідрохлориду – гіпотензивного лікарського засобу, через шкіру [136]. Іншим успішним підходом було включення протиатсмагичних ліків, а саме препарату салбутамол сульфат у мембрану на основі ВПС, котра складалася з полівінілового спирту, хітозану та альгінату натрію з використанням глутарового альдегіду як зшиваючого агента [137]. Dinda та ін, вивчали ефективність антибіотиків, введених у ВПС, що склалися з полі-(акрилової кислоти) і желатину для лікування остеомієліту [138, 84]. Rao та ін. розробили гідрогелеві матриці на основі колагену та полі-(ГЕМА) для контрольованого вивільнення протипухлинних препаратів, таких як 5-фторурацил, блеоміцин і мітоміцин С [139, 84].

Останнім часом все частіше в медицині використовують наночастинки, діаметр яких набагато менший 1 мкм, їх застосовують для розроблення ефективних методів доставки лікарських препаратів до тканин людського організму [124]. А саме, зусилля концентрують на створенні наночастинок і наносистем для транспортування та векторної доставки лікарських речовин, розробленні методів впливу на уражені органи без негативної дії на інші органи і системи організму, що значно підвищує якість лікування та діагностики різних захворювань, розробленні нанотехнологій для створення біологічно сумісних імплантів [140]. Наночастинки, що рухаються в кровотоці, майже не створюють небезпеки закупорки капілярів і інших маленьких кровоносних судин (що, зазвичай, відбувається при використанні марлевих пов'язок, покриттів із недисперсними наповнювачами, порошоків), не створюють небезпеки набухання, кальцифікації й відторгнення тканин і проявляють більш виражену біологічну активність внаслідок високої питомої поверхні [84]. Ефективним і перспективним є створення комбінованих лікарських засобів на основі високодисперсного кремнезему [141].

Отже, огляд літературних даних показав, що дослідження наноконізитів для біомедичного застосування на цьому етапі має характер накопичення експериментальних фактів. Немає спроб пояснення загальних закономірностей

формування, не досліджені міжфазні взаємодії на границі полімерна матриця– наповнювач, не досліджені структурні особливості і їхній вплив на вивільнення біологічно активних сполук із наноконізитів у середовище. Це призводить до досить умовного пояснення багатьох експериментальних даних.

Наноконізити на основі поліуретан/полі(2-гідроксиетил-метакрилат)ної полімерної матриці та модифікованих наноконізидів для біомедичного застосування

У роботах [35, 135, 143–172] запропоновано новий підхід до створення біоматеріалів, що полягає у залученні багатоконізитних полімерних систем, що мають нанодоменну структуру та містять спеціальні нанонаповнювачі. ВПС на основі поліуретанів і гідроксиакрилатів можуть бути синтезовані з декількома ієрархічними рівнями фазового поділу, від нанорівня (3–5 нм) до мікрорівня (0,5 мкм). Введення у ВПС спеціальних нанонаповнювачів, таких як нанокремнезему, поверхня яких модифікована біологічно активними сполуками, дає додаткові можливості, а саме: поліпшити структурно-механічні властивості композиту за рахунок кращого з'єднання полімерних складових і, шляхом модифікування нанокремнезему біологічно активними сполуками (БАС), надати композиту специфічних фармакологічних властивостей.

У роботах [35, 135, 143–172] отримано нові наноконізити на основі поліуретан-полі(2-гідроксиетилметакрилат)ної матриці, синтезованої за принципом ВПС, і наноконізидів із механоактивованою поверхнею (денсил), й модифікованою біологічно активними сполуками, а саме: гліцином, триптофаном, нітратом срібла, сульфатом цинку, оксидом цинку, метронідазолом, декаметоксином. Денсил є продуктом модифікації нанокремнезему А-300 методом механоактивації, при якій змінюється насипна густина ($\rho_{\text{нас}}$) 325–330 г/дм³ і розмір наночастинок ($d_{\text{част.}}$) 20–27 нм.

Адсорбційне модифікування поверхні нанокремнезему дало змогу перевести БАС у високодисперсний стан і отримати як мономолекулярні, так і полімолекулярні шари на поверхні наночастинок кремнезему. При цьому істотно

знизилися міграція БАС у полімерних матеріалах і були створені умови для їх депонування та регуляції їх вивільнення.

Авторами роботи [135] досліджено структуру створених нанокомпозитів методами МКРРП і атомної силової мікроскопії. Виявлені структурні особливості бінарних нанокомпозитів поліуретан-денсил, які дали змогу зробити висновки про характер поведінки частинок нанопоповнювача в системі. Нанопоповнювач денсил за його мінімального вмісту (1 %) практично рівномірно розподіляється в полімерній матриці, а при підвищенні його вмісту відбувається агрегація у вигляді масово-фрактальних утворень, типових для вихідного нанопоповнювача. Введення другого полімерного компонента – ПГЕМА в матрицю сприяє розширенню діапазону гомогенізації розподілу нанопоповнювача у випадку матриці з вмістом 17 % ПГЕМА від 1 до 3 %, а у випадку матриці з вмістом 37 % ПГЕМА – від 1 до 5 %. На думку авторів, підвищення порогу гомогенізації є результатом реорганізації структури наповненого ПУ в процесі формування нанокомпозиту на основі багатокомпонентної полімерної матриці. При набуханні наповненого ПУ в мономері ГЕМА у процесі формування нанокомпозиту можливе руйнування частини пухких агрегатів нанопоповнювача і підвищення його рівномірного розподілу, яке в подальшому фіксується при фотополімеризації другого компонента.

При дослідженні структури нанокомпозитів, що містили наповнювачі, з поверхнею, модифікованою біологічно активними сполуками (гліцином, сульфатом цинку, нітратом срібла, амінокислотою триптофан), авторами показано [146, 147], що модифікація поверхні призводить до збільшення середнього розміру частинок за рахунок формування поверхневого шару модифікатора, який призводить до формування більш шорсткої поверхні наповнювача. В результаті модифікування на відносно гладкій поверхні частинок нанокремнезему утворюються шари товщиною 1,3 нм, при цьому значення ефективного діаметра частинок наповнювачів зростає до 15,5 нм. Введення модифікованого нанопоповнювача в полімерну матрицю істотно впливає на структуру матриці: спостерігається повне зникнення проявів структурних особливостей вихідних

напів-ВПС у нанокомпозитах за всіх досліджених концентрацій наповнювачів. Якщо при введенні денсилу за незначних кількостей наповнювача змінювалась інтенсивність дифракційного поліуретанового максимуму за $q^* = 0,8 \text{ nm}^{-1}$, а при подальшому зростанні вмісту наповнювача спостерігалось зникнення цього ефекту, то при введенні наповнювача, модифікованого гліцином, повне зникнення дифракційного поліуретанового максимуму спостерігали навіть за мінімальних концентрацій наповнювача. При введенні модифікованого наповнювача в полімерну матрицю масово-фрактальний характер просторового розподілу часток зберігається. Однак шорсткість поверхні частинок зростає через формування поверхневого шару на межі розділу з наповнювачем, що складається з фрагментів полімерної матриці.

В роботі [146] авторами досліджено термодинамічні параметри взаємодій в нанокомпозитах на основі ПУ/ПГЕМА матриці та наповнювачів із поверхнею, модифікованою біологічно активними сполуками. Експериментально досліджена ізотермічна сорбція парів хлористого метилену зразками нанокомпозитів та показано, що максимальну сорбційну здатність мають вихідні матриці. При введенні нанопоповнювача денсилу та нанокремнезему, з поверхнею, модифікованою БАС, сорбційна здатність зразків зменшується, що свідчить про формування щільноупакованих граничних шарів полімерів на поверхні нанопоповнювачів. На основі експериментальних ізотерм сорбції авторами [146] проведені розрахунки вільної енергії змішування полімерів і наповнювача з хлористим метиленом та вільної енергії взаємодії полімер-наповнювач залежно від концентрації останнього. При цьому встановлено, що вільна енергія взаємодії наповнювача денсилу з полімерною матрицею, яка містить невелику кількість ПГЕМА, має від'ємне значення для всіх концентрацій наповнювача. При збільшенні долі ПГЕМА в полімерній матриці значення вільної енергії взаємодії полімер-наповнювач стає додатнім, що є результатом конкуренції двох процесів: формування щільних поверхневих шарів на поверхні наповнювача та формування міжфазних прошарків з надлишковим вільним об'ємом у нанокомпозитах із полімерною матрицею, яка

містить значну кількість ПГЕМА. Авторами показано, що максимальні показники вільної енергії взаємодії з матрицею має нанонаповнювач денсил. При механо-сорбційному нанесенні біологічно-активних сполук на поверхню нанокремнезему відбувається відносно зниження показників вільної енергії взаємодії з матрицею, тобто зниження адгезії полімерних компонентів матриці до наповнювачів. Це спостерігали для наповнювачів, що модифіковані гліцином, триптофаном або оксидом цинку.

Дослідження динамічно-механічних властивостей синтезованих наноккомпозитів із застосуванням методу динамічного механічного аналізу (ДМА), вивчення особливостей динаміки переходів склування в наноккомпозитах та їх співвідношення із наноструктурою проведено авторами робіт [147, 148]. Дослідження показали, що наноккомпозити на основі ПУ та ПГЕМА за різного вмісту нанонаповнювача денсилу залишаються двофазними системами з незавершеним фазовим поділом, як і вихідні матриці, але ступінь мікрофазового поділу змінюється під впливом наповнювача. Розраховано ступінь сегрегації полімерних компонентів у ненаповнених напів-ВПС і в наноккомпозитах, що містять наповнювач денсил. Показано, що ступінь сегрегації полімерних компонентів у ненаповнених напів-ВПС зростає зі збільшенням вмісту ПГЕМА. Для напів-ВПС17 він становить 0,038, для напів-ВПС37 – 0,388. Тобто, у напів-ВПС із вмістом 17 % ПГЕМА фазовий поділ зупинений на початковій стадії, у напів-ВПС із вмістом 37 % ПГЕМА фазовий поділ більш істотний. При введенні нанонаповнювача денсилу в матрицю із вмістом 17 % ПГЕМА ступінь сегрегації полімерних компонентів зростає. Це означає, що введення нанонаповнювача денсилу призводить до поглиблення мікрофазового поділу на рівні полімерних компонентів матриці. Однак, при введенні нанонаповнювача денсилу в матрицю із вмістом 37 % ПГЕМА, ступінь сегрегації полімерних компонентів якої досить високий (0,389), відбувається протилежне явище – зменшення ступеня сегрегації полімерних компонентів. На думку авторів [147, 148], це може бути результатом утворення поверхневих шарів полімерів на поверхні наповнювача, які складаються не тільки з поліуретану, а й із ПГЕМА, що призводить до зміни співвідношення компонентів

в об'ємі матриці і, як результат, до зменшення ступеня сегрегації полімерних компонентів матриці із вмістом 37 % ПГЕМА.

Дослідження наноккомпозитів, що містили нанонаповнювач, модифікований триптофаном, проведені методом ДМА авторами роботи [147], показали, що має місце обмеження динаміки переходу склування у ПГЕМА в частині нанооб'ємів матриці під впливом нанонаповнювача. При введенні наночастинок наповнювача спостерігається зміщення піка релаксації ($\tan \delta$) ПГЕМА у бік вищих температур. "Обмежена динаміка" проявляється як підвищення значення температури склування (T_g) на 20–30°C та підвищення значення модуля пружності за високих температур. При дослідженні процесу формування наноккомпозитів, що містили нанонаповнювач, модифікований триптофаном, методом ІЧ-спектроскопії було показано, що має місце взаємодія між триптофаном і мономером ПГЕМА в процесі фотополімеризації останнього. В результаті на поверхні наповнювача формується поверхневий шар, який складається в основному з ПГЕМА. Це призводить до додаткового обмеження сегментального руху ПГЕМА в наноккомпозитах, що проявляється у збільшенні $T_{g, \text{ПГЕМА}}$ в наноккомпозитах із вмістом наповнювача.

В роботах [143–145] досліджено фізико-механічні властивості наноккомпозитів на основі матриці, що складається з ПУ та ПГЕМА, і встановлено, що в'язко-пружні й фізико-механічні властивості наноккомпозитів мають екстремальну залежність від вмісту наповнювачів. При введенні 3–5 % денсилу в матрицю із вмістом 17 % ПГЕМА наноккомпозити демонструють зростання модуля пружності в 1,5–3,0 рази та зростання напруження при розриві, подальше збільшення кількості наповнювача призводить до відносного спаду модуля пружності та погіршення фізико-механічних властивостей. Ймовірно, це пов'язано з рівномірним розподілом наночастинок наповнювача в об'ємі матриці за вмісту його невеликих кількостей (3–5 %) та агломерацією наночастинок денсилу при збільшенні його вмісту.

У випадку матриці з вмістом 37 % ПГЕМА відбувається, навпаки, спад фізико-механічних параметрів за концентрацій наповнювача денсилу 3–5 %, у порівнянні з вихідною матрицею. І лише за 15 %-ого вмісту наповнювача

покрощуються фізико-механічні параметри, оскільки, як показали термодинамічні дослідження, лише при 15 %-вого вмісту денсиду система стає термодинамічно стійкою і стабільною. При цьому ступінь сегрегації компонентів зменшується щодо вихідної матриці, що і позначається на зростанні фізико-механічних параметрів.

У роботах [143, 148, 159, 163] авторами проведено дослідження біосумісності нанокомпозитів на основі матриці, що складається з ПУ та ПГЕМА. Вивчено гідрофільні властивості нанокомпозитів, кінетику вивільнення БАС із нанокомпозитів, досліджено цитотоксичність і гістосумісність нанокомпозитів в експериментах на тваринах. У нанокомпозити вводили наповнювачі, модифіковані БАС, які використовуються для загоєння ран: амінокислоти (гліцин, триптофан), оксиди металів (оксид цинку, сульфат цинку, нітрат срібла), антибіотики (метронідазол, декаметоксин).

При дослідженні гідрофільності нанокомпозитів показано [148], що зі збільшенням вмісту наповнювачів гідрофільність нанокомпозитів зростає в порівнянні з вихідними матрицями. Найбільшу гідрофільність продемонстрували зразки нанокомпозитів на основі матриці з вмістом 17 % ПГЕМА, що містили 15 % нанокремнезему, модифікованого гліцином.

Дослідження вивільнення БАС із нанокомпозитів, які містили цинк і срібло, проведено екстракційно-фотометричним методом, заснованим на реакції відповідних іонів з дитизоном при дотриманні певного значення рН [151]. Для визначення концентрації амінокислот гліцину та триптофану у пробах контактного розчину використовували фотоколориметричний метод, заснований на реакції з нінгідрином. За даними авторів [148, 159, 163], найкращі результати з вивільнення отримано для зразків нанокомпозитів, що містили цинк. Іони цинку

Звивільняються з композиту на основі ПУ з досягненням 100 %-вого виходу цинку на 6 добу спостереження; нанокомпозити показали приблизно однакову кінетику вивільнення з виходом близько 90 % цинку на 14 добу. Лише для нанокомпозитів, які містили амінокислоту триптофан, встановлено, що ця амінокислота з нанокомпозитів не вивільняється.

В роботі [143] описано експериментальне випробовування вихідних матриць: ПУ, напів-ВПС із вмістом 17 і 37 % ПГЕМА, а також нанокомпозитів на аномальну токсичність. Досліджено реакцію оточуючих тканин на імплантований матеріал на щурах і проаналізовано мембранотропні властивості нанокомпозитів щодо клітин дріжджової культури. Показано, що видимих проявів інтоксикації тварин не виявлено, рана загоювалася без ускладнень, первинним натягом. Зразки нанокомпозитів менше пошкоджували мембрани дріжджових клітин, ніж порівняльний матеріал (латекс, силікон).

Висновки

Огляд робіт, присвячених дослідженням у сфері синтетичних матеріалів для біомедичного застосування, показав, що перспективним є напрям створення біоматеріалів на основі гетерогенних полімерних матриць, що містять наповнювачі з поверхнею, модифікованою біологічно активними сполуками. Такий підхід дає змогу створювати нові біоматеріали з пролонгованим та регульованим вивільненням біологічно активних сполук, із необхідним комплексом властивостей. Нанокомпозити, що створені за таким принципом, перспективні для використання в біомедичній галузі, а саме для виготовлення хірургічних покриттів, імплантатів, катетерів, дренажів та інших виробів хірургічного призначення.

REFERENCES

1. Karpenko O.S., Demchenko I.B. Biologichno aktyvni polimerni systemy z likarskymy rehovynamy. Polimernyi zhurnal. 2013. 35, no. 4: 333–342.
2. Yong Kiel Sung, Sung Wan Kim. Recent advances in polymeric drug delivery systems. Biomaterials Research. 2020. 24:12. <https://doi.org/10.1186/s40824-020-00190-7>.
3. Polyurethane Polymers. Blends and Interpenetrating polymer networks / Editor Sabu Thomas, Janusz Datta, Jozef T. Haponiuk, Arunima Reghunadhan. Amsterdam: Elsevier. 2017. 412.

4. Joseph J., Patel R.M., Wenham A., Smith J.R. Biomedical applications of polyurethane materials and coatings. The international journal of surface engineering and coatings 2018. **96**, no. 3: 121–129. <https://doi.org/10.1080/00202967.2018.1450209>.
5. Dzhenkins M.Dzh. Polymery v biologii i medytsyni. Moskva: Naukovyi svit, 2011: 247.
6. Avramenko V.L., Pidhorna L.P., Cherkashyna H.M., Blyzniuk O.V. Tekhnolohiia vyrobnytstva ta pererobky polimeriv medyko-biologichnoho pryznachennia. Kharkiv: Tekhnolohichniy tsentr, 2018: 356.
7. Magdalena Aflori Smart Nanomaterials for biomedical applications – a review /Editor Rosalia Bertorelli. Nanomaterials. 2021. **11**, no. 2: 396. <https://doi.org/10.3390/nano11020396>.
8. Gunatillake P.A., Adhigari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. European Cells and Materials. 2003. **5**: 1–16. <https://doi.org/10.22203/eCM.v005a01>.
9. Lendlein A. Polymers in biomedicine. Macromolecular Bioscience. 2010. **10**: 993–997. <https://doi.org/10.1002/mabi.201000300>.
10. Maitz M.F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. Biosurface and Biotribology. 2015. **1**: 161–176. <https://doi.org/10.1016/j.bsbt.2015.08.002>.
11. Kucinska-Lipka J., Gubanska I., Janikb H. Polyurethanes modified with natural polymers for medical application. Part 2. Polyurethane/gelatin, polyurethane/starch, polyurethane/cellulose. Polimery. Polimery. 2014. **59**, no. 3: 195–276. <https://doi.org/10.14314/polimery.2014.197>.
12. Antonio D'Amore, Tomo Yoshizumi, Samuel K. Luketich, Matthew T. Wolf, Xinzhu Gu, Marcello Cammarata, Richard Hoff, Stephen F. Badylak, William R. Wagner. Bi-layered polyurethane – Extracellular matrix cardiac patch improves ischemic ventricular wall remodeling in a rat model. 2016. Biomaterials. **107**: 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.07.039>.
13. Keane T.J., Badylak S.F. Biomaterials for tissue engineering applications. Seminars in Pediatric Surgery. 2014. **23**, no. 3: 112–118. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.010>.
14. Marshiana D., Vinothkumar C., Numa Greta D. Synthesis of copolymer hydrogel P(HEMA-MMA). Journal of chemical and pharmaceutical research. 2015. **7**, no. 2: 381–385.
15. Chen Q., Liang S., Thouas G. A. Elastomeric biomaterials for tissue engineering. Progress in Polymer Science. 2013. **38**: 584–671. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.05.003>.
16. Natural and synthetic biomedical polymers/edited by S. Kumbar, C. Laurencin, M. Deng. San Diego: Elsevier Science. First edition. 2014: 420.
17. Joanne E. McBane, Soroor Sharifpoor, Kuihua Cai, Rosalind S. Labow, J. Paul Santerre Biodegradation and *in vivo* biocompatibility of a degradable, polar/ hydrophobic/ionic polyurethane for tissue engineering applications. Biomaterials. 2011. **32**, no. 26: 6034–6044. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.04.048>.
18. Anuradha Subramaniam, Swaminathan Sethuraman. Biomedical Applications of Nondegradable Polymers. Natural and Synthetic Biomedical Polymers. 2014. Ch.18: 301–308. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396983-5.00019-3>.
19. Wenshou Wang, Chun Wang. Polyurethane for biomedical applications: A review of recent developments. In the design and manufacture of medical devices. New York: Elsevier Ltd. 2012: 115–151. <https://doi.org/10.1533/9781908818188.115>.
20. Rahimi A., Mashak A. Review on rubbers in medicine: natural, silicone and polyurethane rubbers Plastics, Rubber and Composites. Macromolecular Engineering. 2013. **42**: 223–230. <https://doi.org/10.1179/1743289811Y.0000000063>.
21. Puoci F. Advanced polymers in medicine. Bucher: Springer Link, 2014: 537. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-12478-0>.
22. Munoz-Bonilla A., Fernandez-Garcia M. Polymeric materials with antimicrobial activity. Progress in Polymer Science. 2012. **37**: 281–339. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.08.005>.
23. Hook A.L., Chang C.-Y., Yang J., Luckett J., Cockayne A., Atkinson S., Mei Y., Bayston R., Irvine D.J., Langer R., Anderson D.G., Williams P., Davies M.C., Alexander M.R. Combinatorial discovery of polymers resistant to bacterial attachment. Nature Biotechnology. 2012. **30**: 868–875. <https://doi.org/10.1038/nbt.2316>.
24. Mayet N., Choonara Y.E., Kumar P., Tomar L.K., Tyagi C., Du Toit L.C., Pillay V. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. J. Pharm. Sci. 2014. **103**: 2211–2230. <https://doi.org/10.1002/jps.24068>.
25. Ruso J.M., Messina P.V., Taylor C.R.C., Group F. Biopolymers for medical applications. New York: CRC Press, 2017: 300. <https://doi.org/10.1201/9781315368863>.
26. Kaali P. Antimicrobial polymer composites for medical applications: doctor's thesis. Sweden, 2011: 79.
27. Teo A.J.T., Mishra A., Park I., Kim Y.-J., Park W.-T., Yoon Y.-J. Polymeric biomaterials for medical implants and devices. ACS Biomater. Sci. Eng. 2016. **2**, no. 4: 454–472. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5b00429>.
28. Rahmani B., Tzamtzis S., Ghanbari H., Burriesci G., Seifalian A.M. Manufacturing and hydrodynamic assessment of an ovel aortic valve made of a new nanocomposite polymer. J.Biomech. 2012, **45**: 1205–1211. <https://doi.org/10.1016/j>

- jbiomech.2012.01.046.
29. Arslantunali D., Dursun T., Yucel D., Hasirci N., Hasirci V. Peripheral nerve conduits: technology update. *Med. Devices(Auckland)*. 2014. 7: 405–424. <https://doi.org/10.2147/MDER.S59124>.
 30. Zhao X., Courtney J.M., Qian H. *Bioactive materials in medicine 1st edition Design and Applications*. New York: Woodhead Publishing, 2011: 288. <https://doi.org/10.1533/9780857092939>.
 31. Ahmed El-Banna, Dalia Sherief, Amr S. Fawzy. Resin-based dental composites for tooth filling. *Advanced Dental Biomaterials*. 2019. 7: 127–173. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102476-8.00007-4>.
 32. Hryhorieva M.V. Polimerni systemy z kontrolovanym vyvinnenniam biolohichno-aktyvnykh rehovyn. *Biotekhnolohiia*. 2011. 4, no. 2: 9–23.
 33. Sevastianov V.Y. Biomaterialy, systemy dostavky likarskykh rehovyn ta bioinzhenieriia. *Visnyk transplantolohii ta shtuchnykh orhaniv*. 2009. 11, no. 3: 69–80.
 34. Mebert A.M., Villanueva M.E., Catalano P.N., Copello G.J., Bellino M.G., Alvarez G.S., Desimone M.F. Surface Chemistry of Nanobiomaterials Applications. /Editor Alexandru Grumezescu. *Applications of Nanobiomaterials*. 2016. 3, Ch.5: 135–162. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42861-3.00005-4>.
 35. Karbanova L.V., Herashchenko I.I., Voronin Ye.P., Nosach L.V., Bondaruk. O.M. Nanokompozytnyi material dlia biomedychnoho zastosuvannia: patent na korysnu model 97613U Ukraine, МПК C08K 5/16, C08L 33/12, C08K 3/36 / no. u 2014 10703; zaiavl. 30.09.2014; opubl. 25.03.2015, Biul. no. 6.
 36. Macocinschi D., Filip D., Vlad S. Natural-based polyurethane biomaterials for medical applications. *Rosario Pignatello (Ed.)*. 458 p. 2011. 3, 16: 309–332. <https://doi.org/10.5772/24219>.
 37. Trzaskowski M., Butruk B., Ciach T. Hydrogel coatings for artificial heart implants. *Biomedical Engineering*. n.d: 19–22.
 38. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002. 8: 256–264. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00418.x>.
 39. Alves P., Ferreira P., Gil M.H. Polyurethane: Properties, Structure and Applications. Chapter 1. *Biomedical polyurethanes-based materials*. New York: Nova Publishers, 2012: 1–26.
 40. Stuart Cooper, Bamford C.H., Tsuruta T. *Polymer biomaterials in Solution, as Interfaces and as Solids: a festschrift honoring the 60th birthday of Dr. Allan S. Hoffman*. New York: Taylor & Francis Group, CRC Press, 2014: 1134. <https://doi.org/10.1201/b12021>.
 41. Tanaka H., Kunimura M. Mechanical properties of thermoplastic polyurethanes containing aliphatic polycarbonate soft segments with different chemical structures. *Polym. Eng. Sci.* 2002. 42: 1333–1349. <https://doi.org/10.1002/pen.11035>.
 42. Oh S.Y., Kang M.S., Knowles J.C., Gong M.S. Synthesis of bio-based thermoplastic polyurethane elastomers containing isosorbide and polycarbonate diol and their biocompatible properties. *Journal of Biomaterials Applications*. 2015. 30, no. 3: 327–370. <https://doi.org/10.1177/0885328215590054>.
 43. Gunatillake P.A., Adhigari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *European Cells and Materials*. 2003. 5: 1–16. <https://doi.org/10.22203/eCM.v005a01>.
 44. Hryhoreva M.V. Poliuretanovi kompozyty yak nosii likiv: kharakterystyky vyvinnennia. *Biotechnologia Acta*. 2013. 6, no. 5: 41–48.
 45. Ali Rashti, Hossein Yahyaei, Saman Firoozi, Sara Ramezani, Ali Rahiminejad, Roya Karimi, Khadijeh Farzaneh, Mohsen Mohseni, Hossein Ghanbari. Development of novel biocompatible hybrid nanocomposites based on polyurethane-silica prepared by sol gel process. *Materials Science and Engineering: C*. 2016. 69: 1248–1255. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.08.037>.
 46. Yoon S.S., Kim J.H., Kim S.C. Synthesis of biodegradable PU/PEGDA IPNs having micro-separated morphology for enhanced blood compatibility polymer. *Bulletin*. 2005. 53, no. 5–6: 339–340. <https://doi.org/10.1007/s00289-005-0355-8>.
 47. Lu S., Anseth K.S. Photopolymerization of multilaminated poly(HEMA) hydrogels for controlled release. *Journal of Controlled Release*. 1999. 57: 291–300. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00125-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00125-4).
 48. Nguyen K., West J. Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications. *Biomaterials*. 2002. 23: 4307–4314. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00175-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00175-8).
 49. Kuroda K., Caputo G.A., DeGrado W.F. The role of hydrophobicity in the antimicrobial and hemolytic activities of polymethacrylate derivatives. *Chem. Eur. J.* 2009. 15: 1123–1133. <https://doi.org/10.1002/chem.200801523>.
 50. Peppas N., Bures P. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000. 50: 27–46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4).
 51. Honey Priya James, Rijo John, Anju Alex, Anoop K.R. Smart polymers for the controlled delivery of drugs – a concise overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2014. 4, no. 2: 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2014.02.005>.

52. Seidel J.M., Malmonge S.M. Synthesis of polyHEMA hydrogels for using as biomaterials. Bulk and solution radical-initiated polymerization techniques. *Material research*. 2000. **3**, no. 3: 79–83. <https://doi.org/10.1590/S1516-14392000000300006>.
53. Turov V.V., Gerashenko I.I., Karabanova L.V., Kukolevska O.S., Krupskaya T.V. The features of absorption of aqueous-organic mixtures by polyurethane-poly(2-hydroxyethyl methacrylate) matrix by the data of NMR spectroscopy. *Polymer Science*. 2017. Series A. **59**, no. 4: 524–532. <https://doi.org/10.1134/S0965545X17040125>.
54. Tavakoli J., Tang Y. Hydrogel based sensors for biomedical applications: an updated review. *Polymers*. 2017. **9**: 364–389. <https://doi.org/10.3390/polym9080364>.
55. Calo E., Khutoryanskiy V.V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*. 2015. **65**: 252–267. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>.
56. Hoffman A.S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002. **43**: 3–12. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00239-3](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00239-3).
57. Li Z., Guan J. Hydrogels for cardiac tissue engineering. *Polymers*. 2011. **3**: 740–761. <https://doi.org/10.3390/polym3020740>.
58. Biondi M., Borzacchiello A., Mayol L., Ambrosio L. Nanoparticles-integrated hydrogels as multifunctional composite materials for biomedical applications. *Gels*. 2015. **1**: 162–178. <https://doi.org/10.3390/gels1020162>.
59. Batich C., Leamy P. *Biopolymers / M. Kutz (Ed.). Standart handbook of biomedical engineering and design*. New York: Mc Graw-Hill companies, 2009. Vol. 1. Ed. 2. Part 3. Ch. 13: 1600.
60. Singh G., Lohani A., Bhattacharya S.S. Hydrogel as a novel drug delivery system: a review. *Journal of fundamental pharmaceutical research*. 2014. **2**, no. 1: 35–48. <https://doi.org/10.1155/2014/583612>.
61. Seal B.L., Otero T.C., Panitch A. Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. *Materials Science and Engineering*. 2001. **34**: 147–230. [https://doi.org/10.1016/S0927-796X\(01\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S0927-796X(01)00035-3).
62. Malmonge S.M., Arruda A.C. Artificial articular cartilage: mechano-electrical transduction under dynamic compressive loading. *Artificial Organs*. 2000. **24**, no. 3: 174–180. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2000.06538.x>.
63. Cretan M., Grigoras S., Hanganu L., Munteanu F. HEMA based copolymers as future materials in intervertebral disc replacements. *Materiale plastice*. 2008. **45**, no. 1: 109–112.
64. Gaharwar A.K., Peppas N.A., Khademhosseini A. Nanocomposite hydrogels for biomedical applications. *Biotechnology and bioengineering*. 2014. **111**, no. 3: 441–453. <https://doi.org/10.1002/bit.25160>.
65. Palza H. Antimicrobial polymers with metal nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. **16**: 2099–2116. <https://doi.org/10.3390/ijms16012099>.
66. Mehdi Erfani Jazi, Thualfeqar Al-Mohanna, Fatemeh Aghabozorgi. Synthesis and applications of isocyanate free polyurethane materials. *Global journal of science frontier research: Chemistry*. 2016. **16**, no. 3. Version 1.0. Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal. ISSN: 2249-4626 & Print ISSN: 0975-5896.
67. Babu C.A., Prabhakar M.N., Babu S.A., Mallikarjuna B., Subha M.C.S., Rao C.K. Development and characterization of semi-IPN silver nanocomposites hydrogels for antibacterial applications. *International Journal of Carbohydrate Chemistry*. 2013. P. 243695:1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/243695>.
68. Rodkate N., Wichai U., Boontha B., Rutnakornpituk M. Semi-interpenetrating polymer network hydrogels between polydimethylsiloxane/polyethylene glycol and chitosan. *Carbohydrate Polymer*. 2010. **81**: 617–625. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.03.023>.
69. Lynda M.D., Sivasankar B. Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polymer networks using biocompatible polyurethane and acrylamide monomer. *European Polymer Journal*. 2009. **45**: 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2008.10.012>.
70. US 20120045651 A1. Myung D., Jaasma Michael J., Kourtis L., Chang D., Frank Curtis W. Hydrophobic and hydrophilic interpenetrating polymer networks derived from hydrophobic polymers and methods of preparing the same. 2012.
71. Rani M., Agarwal A., Maharana T., Negi T.S. A comparative study for interpenetrating polymeric network (IPN) of chitosan-amino acid beads for controlled drug release. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010. **4**: 35–54.
72. US 20140120177. Ward R., McCrea K. Hydrophilic interpenetrating polymer networks derived from hydrophobic polymers. 2014.
73. US 20120142069 A1. Shea L.D., Woodruff T. K., Shikanov A. Interpenetrating biomaterial matrices and uses thereof. 2012.
74. US 20120052305 A1. Weber G.R. Composite structures using interpenetrating polymer network adhesives. 2012.
75. Aminabhavi T.M., Nadagouda M.N., More U.A., Joshi S.D., Kulkarni V.H., Noolvi M.N., Kulkarni P.V. Controlled release of therapeutics using interpenetrating polymeric networks. *Expert Opinion on drug delivery*. 2015. **12**, no. 4: 669–688. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.974871>.

76. Eschbach F.O., Huang S.J. Hydrophilic-hydrophobic interpenetrating polymer networks and semi-interpenetrating polymer networks. American Chemical Society. 1994. **239**, Ch. 9: 205–219. <https://doi.org/10.1021/ba-1994-0239.ch009>.
77. CA 2290743 A1. Robert L.S., Jennifer E.H., Kristi A.S. Semi-interpenetrating or interpenetrating polymer networks for drug delivery and tissue engineering. 2009.
78. Pohontu C., Popa M., Desbrieres J., Verestiuc L. Acrylates and methylcellulose based hydrogels. Synthesis, swelling properties and applications to inclusion and controlled release of bioactive matters. Cellulose chemistry and technology. 2016. **50**, no. 5–6: 609–620.
79. Gozzelino G., Dell'Aquila G.A., Tobar D.R. Polymer networks with antibacterial activity by UV photopolymerization. Journal Applied Polymer Science. 2009. **112**: 2334–2342. <https://doi.org/10.1002/app.29504>.
80. Banerjee S., Ray S., Maiti S., Sen K.K., Bhattacharyya U.K., Kaity S., Ghosh A. Interpenetrating polymer network(IPN): a novel biomaterial. International journal of applied pharmaceuticals. 2010. **2**, no. 1: 28–34.
81. Gratzl G., Paulik C., Hild S., Guqenbichler J.P., Lackner M. Antimicrobial activity of poly(acrylic acid)block copolymers. Materials Science Eng. C Mater. Biol. Appl. 2014. **38**: 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.01.050>.
82. Kudumula K.K. Scope of polymer nano-composites in bio-medical applications. IOSR Journal of mechanical and civil engineering. 2016. **13**, no. 2: 18–21. <https://doi.org/10.9790/1684-1305021821>.
83. Materials for biomedical applications (Sigma Aldrich materials science). Material Matters. 2010. **5**, no. 3: 55–89.
84. Jain N., Sharma P.K., Banik A., Gupta A., Bhardwaj V. Pharmaceutical and biomedical applications of interpenetrating polymer network. Current Drug Therapy. 2011. **6**: 263–270. <https://doi.org/10.2174/157488511798109547>.
85. Lohani A., Singh G., Bhattacharya S.S., Verma A. Interpenetrating polymer networks as innovative drug delivery systems. Publishing Corporation journal of drug delivery. 2014. **2014**: 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/583612>.
86. Myung D., Farooqui N., Zheng L.L., Koh W., Gupta S., Bakri A., Noolandi J., Cochran J.R., Frank C.W., Ta C.N. Bioactive interpenetrating polymer network hydrogels that support corneal epithelial wound healing. Journal Biomed. Mater. Res. A. 2009. **90**, no. 1: 70–81. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32056>.
87. Archana D., Manisha G., Divya J. A review on interpenetrating polymer network (IPN). World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2015. **4**, no. 12: 389–399.
88. Gupta S., Parvez N., Bhandari A., Sharma P. K. Interpenetrating polymer network-based drug delivery systems: emerging applications and recent patents. Egyptian Pharmaceutical Journal. 2015. **14**: 75–86. <https://doi.org/10.4103/1687-4315.161266>.
89. Myung D., Waters D., Wiseman M., Duhamel P.E., Noolandi J., Ta C.N., Frank C.W. Progress in the development of interpenetrating polymer network hydrogels. Polym. Adv. Technol. 2008. **19**, no. 6: 647–657. <https://doi.org/10.1002/pat.1134>.
90. Arya Soman, Flowerlet Mathew, Chacko A.J., Mini Alias, Vinoda G. Poosan. Interpenetrating polymer network (Ipn) – hydrogels. The Pharma Innovation. 2014. **3**, no. 8: 59–66.
91. Ortega A., Bucio E., Burillo G. New Interpenetrating polymer networks of N-isopropylacrylamide/N-acryloxysuccinimide: synthesis and characterization. New Polym. Bull. 2008. **60**: 515–524. <https://doi.org/10.1007/s00289-007-0870-x>.
92. Anzlovar A., Zigon M. Semi-Interpenetrating polymer networks with varying mass ratios of functional urethane and methacrylate prepolymers. Acta Chimica Slovenica. 2005. **52**: 230–237.
93. Sabu T., Grande D., Cvelbar U., Raju K.V.S.N., Narayan R., Selvin P. T., Akhina H. Micro-and Nano-structured interpenetrating polymer networks: from design to applications. New Jersey: John Wiley and Sons, 2016: 432.
94. Liechty W.B., Kryscio D.R., Slaughter B.V., Peppas N.A. Polymers for drug delivery systems. Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering. 2010. **1**: 149–173. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847>.
95. Gandhi K.J., Deshtane S.V., Biyani K.R. Polymers in pharmaceutical drug delivery system: a review. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2012. **14**: 57–66.
96. Jelacic A., Friedrich A., Jeremic K., Siekmeyer G., Taubert A. Polymer hydrogel/polybutadiene/Iron oxide nanoparticle hybrid actuators for the characterization of NiTi implants. Materials. 2009. **2**: 207–220. <https://doi.org/10.3390/ma2010207>.
97. Li S., Liu X. Synthesis, characterization and evaluation of semi-IPN hydrogels consisted of poly(methacrylic acid) and guar gum for colon-specific drug delivery. Polymers for Advanced Technologies. 2008. **19**: 371–376. <https://doi.org/10.1002/pat.1018>.
98. Bajpai A.K., Mishra A. Carboxymethyl cellulose (CMC) based semi-IPNs as carriers for controlled release of ciprofloxacin: an in-vitro dynamic study. Journal of Materials of Science: Mater. Med. 2008. **19**: 2121–2130. <https://doi.org/10.1007/s10856-007-3188-1>.
99. Karabanova L.V., Mikhailovsky S.V., Lloyd A.W., Boiteux G., Sergeeva L.M., Novikova T.I., Lutsyk E.D., Meikle S.

- Gradient semi-interpenetrating polymer networks based on polyurethane and poly(vinyl pyrrolidone). *Journal of Materials Chemistry*. 2005. **15**, no. 4: 499–507. <https://doi.org/10.1039/b410178b>.
100. *Risbud M.V., Hardikar A.A., Bhat S.V., Bhonde R.R.* pH-sensitive freeze-dried chitosan–polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *J. Control. Rel.* 2000. **68**: 23–30. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(00\)00208-X](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00208-X).
101. *Corneillie S., Lan P.N., Schacht E., Davies M., Shard A., Green R., Denyer S., Wassall M., Whitfield H., Choong S.* Polyethylene glycol-containing polyurethanes for biomedical applications. *Polymer International*. 1998. **46**, no. 3: 251–259. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0126\(199807\)46:3<251::AID-PI6>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0126(199807)46:3<251::AID-PI6>3.0.CO;2-Z).
102. *Pal K., Banthia A.K., Majumdar D.K.* Polymeric Hydrogels: Characterization and Biomedical Applications. *Designed Monomers and Polymers*. 2009. **12**, no. 3: 197–220. <https://doi.org/10.1163/156855509X436030>.
103. *Koul V., Mohamed R., Kuckling D., Adler H.-J.P., Choudhary V.* Interpenetrating polymer network (IPN) nanogels based on gelatin and poly (acrylic acid) by inverse miniemulsion technique: synthesis and characterization. *Colloids and Surfaces B*. 2011. **83**: no. 2: 204–213. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.11.007>.
104. *Sun J., Tan H.* Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications. *Materials*. 2013. **6**: 1285–1309. <https://doi.org/10.3390/ma6041285>.
105. *Pescosolido L., Vermonden T., Malda J., Censi R., Dhert W.J., Alhaique F., Hennink W.E., Matricardi P.* In situ forming IPN hydrogels of calcium alginate and dextran-HEMA for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*. 2011. **7**, no. 4: 1627–1633. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.11.040>.
106. *Bhattacharya S.S., Shukla S., Banerjee S., Chowdhury P., Chakraborty P., Ghosh A.* Tailored IPN hydrogels bead of sodium carboxymethyl cellulose and sodium carboxymethyl xanthan gum for controlled delivery of diclofenac sodium. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2013. **52**: 795–805. <https://doi.org/10.1080/03602559.2013.763361>.
107. *Suresh P.K., Suryawani S.K., Dewangan D.* Chitosan-based interpenetrating polymer network (IPN) hydrogels: A potential multicomponent oral drug delivery vehicle. *Pharmacie Globale (International journal of comprehensive pharmacy)*. 2011. **8**, no. 1: 1–8.
108. *Piozzi A., Francolini I., Occhiaperti L., Venditti M., Marconi W.* Antimicrobial activity of polyurethanes coated with antibiotics: a new approach to the realization of medical devices exempt from microbial colonization. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004. **280**, no. 1–2: 173–183. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.05.017>.
109. *Wilkes C.E., Summers J.W., Daniels C.A., Berard M.T.* PVC handbook. Munich, Cincinnati: Hanser. 2005: 723.
110. *Shadpour M., Vajiheh B.* Nanocomposites based on biosafe nano ZnO and different polymeric matrixes for antibacterial, optical, thermal, and mechanical applications. *European Polymer Journal*. 2016. **84**: 377–403. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.09.028>.
111. *Kaali P., Strömberg E., Aune R.E., Czel G., Momcilovic D., Karlsson S.* Antimicrobial properties of Ag+ loaded zeolite polyester polyurethane and silicone rubber and longterm properties after exposure to in-vitro ageing. *Polymer Degradation and Stability*. 2010. **95**: 1456–1465. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2010.06.024>.
112. *Patel J.M., Savani H.D., Turakhiya J.M., Akbari B.V., Goyani M., Raj H.A.* Interpenetrating polymer network (IPN): A novel approach for controlled drug delivery. *Uni. J. Pharm.* 2012. **1**, no. 1: 1–11.
113. *Ramaraj B., Radhakrishnan G.* Hydrogel capsules for sustained drug release. *J. Appl. Polymer Sci.* 1994. **51**: 979–988. <https://doi.org/10.1002/app.1994.070510602>.
114. *Mundargi R.C., Patil S.A., Kulkarni P.V., Mallikarjuna N.N., Aminabhavi T.M.* Sequential interpenetrating polymer network hydrogel microspheres of poly(methacrylic acid) and poly(vinyl alcohol) for oral controlled drug delivery to intestine. *J. Microencapsul.* 2008. **25**: 228–240. <https://doi.org/10.1080/02652040801896435>.
115. *Yue Y.M., Xu K., Liu X.G., Chen Q., Sheng X., Wang P.X.* Preparation and characterization of interpenetration polymer network films based on poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid) for drug delivery. *J. Appl. Polymer Sci.* 2008. **108**, no. 6: 3836–3842. <https://doi.org/10.1002/app.28023>.
116. *Bhardwaj V., Harit G., Kumar S.* Interpenetrating polymer network (IPN): novel approach in drug delivery. *Int. J. Drug Develop. Res.* 2012. **4**, no. 3: 41–54.
117. *Lohani A., Singh G., Bhattacharya S.S., Verma A.* Interpenetrating polymer networks as innovative drug delivery systems. *J. Drug Delivery*. 2014. **2014**: 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/583612>.
118. *Muruges S., Mandal B.K.* A review on interpenetrating polymer network. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012. **4**: 1–7.
119. *Singh P., Kumar S.K.S., Keerthi T.S., Mani T.T., Getyala A.* Interpenetrating polymer network (IPN) microparticles and advancement in novel drug delivery system: a review. *Pharm. Sci. Monitor*. 2012. **3**, no. 1: 1826–1837.
120. *Jeevanandam J., Barhoum A., Chan Y.S., Dufresne A., Danquah M.K.* Review on nanoparticles and nanostructured

- materials: history, sources, toxicity and regulations. *Journal Nanotechnology*. 2018. **9**: 1050–1074. <https://doi.org/10.3762/bjnano.9.98>.
121. DeLeon V.H., Nguyen T.D., Nar M., D'Souza N.A., Golden T.D. Polymer nanocomposites for improved drug delivery efficiency. *Materials Chemistry and Physics*. 2012. **132**, no. 2–3: 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2011.11.046>.
122. Jancar J., Douglas J.F., Starr F.W., Kumar S.K., Cassagnau P., Lesser A.J., Sternstein S.S., Buehler M.J. Current issues in research on structure and property relationships in polymer nanocomposites. *Polymer*. 2010. **51**: 3321–3343. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2010.04.074>.
123. Geraschenko I.I., Vasilchenko O.A. Nanotekhnolohii v medytsyni ta farmatsii. *Problemy ekolohichnoi biotekhnolohii*. 2012. **5**, no. 1: 1–13.
124. Mykytiuk M.V. Nanochastynky ta perspektyvy yikh zastosuvannia v biolohii i medytsyni. *Problemy ekolohii ta medytsyny*. 2011. **15**, no. 5–6: 41–49.
125. Bououdina M., Rashdan S., Bobet J.L. Nanomaterials for biomedical applications: synthesis, characterization and applications. Ichiyanagi Hindawi Publishing Corporation. *Journal of nanomaterials*. 2013. **2013**: 1–4. <https://doi.org/10.1155/2013/962384>.
126. Zare Y., Shabani I. Polymer/metal nanocomposites for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2016. **60**: 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.023>.
127. Mauricio M.D., Guerra-Ojeda S., Marchio P., Valles S.L., Aldasoro M., Escribano-Lopez I., Herance J.R., Rocha M., Vila J.M., Victor V.M. Nanoparticles in medicine: A focus on vascular oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018. **2018**: 1–20. <https://doi.org/10.1155/2018/6231482>.
128. Voronin Ye.P., Nosach L.V., Hunko V.M., Kharms B. Heometrychne ta mekhano-sorbttsiine modyfikuvannia vysokodispersnoho kremnezemu v umovakh hazovoho dyspersiinoho seredovshcha. *Fizyka i khimiia tverdogo tila*. 2019. **20**, no. 1: 22–26. <https://doi.org/10.15330/pcss.20.1.26>.
129. Kumar C.G., Pombala S., Poornachandra Y., Agarwal S.V. Synthesis, characterization, and applications of nanobiomaterials for antimicrobial therapy. In book: *Nanobiomaterials in Antimicrobial Therapy Applications of nanobiomaterials*. New York: William Andrew, 2016. **6**, Ch.4: 103–152. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42864-4.00004-X>.
130. Smith A.W. Biofilms and antibiotic therapy: Is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*. 2005. **57**, no. 10: 1539–1550. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.007>.
131. Nicholas D.S., Michelle A.O., Kathryn E.U. Antibiotic-containing polymers for localized, sustained drug delivery. *Adv. drug delivery reviews*. 2014. **78**: 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.04.006>.
132. Park S.-N., Kim J.K., Suh H. Evaluation of antibiotic-loaded collagen-hyaluronic acid matrix as a skin substitute. *Biomaterials*. 2004. **25**, no. 17: 3689–3698. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.072>.
133. Jeong S., Yeo S., Yi S. The effect of filler particle size on the antibacterial properties of compounded polymer/silver fibers. *Journal of materials science*. 2005. **40**: 5407–5411. <https://doi.org/10.1007/s10853-005-4339-8>.
134. Schmidt G., Malwitz M.M. Properties of polymer-nanoparticle composites. *Current Opinion in Colloid and interface science*. 2003. **8**: 103–108. [https://doi.org/10.1016/S1359-0294\(03\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S1359-0294(03)00008-6).
135. Karabanova L.V., Homza Yu.P., Bondaruk O.M., Nesin S.D., Voronin Ye.P., Nosach L.V. Nanokompozyty na osnovi poliuretan-poli(2-hidroksyetylmetakrylat)noi matrytsi ta nanonapovnuvacha densylu: termodynamika vzaiemodii ta osoblyvosti mikrostruktury. *Ukrainskyi khimichnyi zhurnal*. 2015. **81**, no. 9: 52–59.
136. Kulkarni R.V., Sreedhar V., Mutalik S., Setty C.M., Sa B. Interpenetrating network hydrogel membranes of sodium alginate and poly(vinyl alcohol) for controlled release of prazosin hydrochloride through skin. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2010. **47**: 520–527. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.07.009>.
137. Kulkarni P.V., Keshavayya J. Preparation and evaluation of polyvinyl alcohol transdermal membranes of salbutamol sulphate. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2010. **2**: 1–35.
138. Changez M., Koul V., Dinda A.K. Efficacy of antibiotics loaded interpenetrating network hydrogel based on poly(acrylic acid) and gelatin for treatment of experimental osteomyelitis: in vivo study. *Biomaterials*. 2005. **26**: 2095–2104. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.06.008>.
139. Jeyanthi R., Rao K.P. In vivo biocompatibility of collagen-poly(hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *Biomaterials*. 1990. **11**: 238–243. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(90\)90004-A](https://doi.org/10.1016/0142-9612(90)90004-A).
140. Ke Wang, Yuting Hao, Yingna Wang, Jinyuan Chen, Lianzhi Mao, Yudi Deng, Junlin Chen, Sijie Yuan, Tiantian Zhang, Jiaoyan Ren, Wenzhen Liao. Functional hydrogels and their application in drug delivery, biosensors, and tissue engineering. *International Journal of Polymer Science*. 2019. **2019**: 1–14. Article ID 3160732. <https://doi.org/10.1155/2019/3160732>.

141. Horbyk P.P., Pentiuk O.O., Shtatko O.I. Perspektyvy stvorennia kombinovanykh likarskykh zasobiv na osnovi vysokodispersnoho kremnezemu. *Nanosystemy, nanomaterialy, nanotekhnologii*. 2008. 6, no. 1: 315–330.
142. Uaitsaids Dzh., Eihler D., Anders R. Nanotekhnologii v naiblyzhche desiatylittia. Prohnoz napravlennosti doslidzhen / Pid. Red. M.K. Roko, R.S. Uyliamsa y P. Alyvysatora. Per.z anhl. – Moskva: Myr, 2002. 292.
143. Karabanova L.V., Homza Yu.P., Nesyn S.D., Bondaruk O.N., Herashchenko I.I., Voronyn E.F., Nosach L.V., Zarko V.I., Pakhlov Ye.M. Nanostrukturovani polimerni materialy i nanokompozyty na osnovi vzaiemopronykauchykh polimernykh sitok dlia biomedychnoho pryznachennia. [Rozdil v knyzi: «Nanorozmirni systemy i nanorozmirni materialy: doslidzhennia v Ukraini»] / pid red. A.H. Naumovtsa. Kiev: Akadempriodyka, 2014: 724–730.
144. Karabanova L.V., Gomza Yu.P., Nesin S.D., Bondaruk O.M., Voronin E.P., Nosach L.V. Nanocomposites based on multicomponent polymer matrices and nanofiller densil for biomedical application. [Chapter of Springer Book: Nanophysics, Nanophotonics, Surface Studies and Application]. Berlin: Springer, 2016: 451–475. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30737-4_38.
145. Klonos P., Chatzidogiannaki V., Roumpos K., Spyratou E., Georgiopoulos P., Kontou E., Pissis P., Gomza Y., Nesin S., Bondaruk O., Karabanova L. Structure-properties investigations in hydrophilic nanocomposites based on polyurethane/poly(2-hydroxyethyl methacrylate) semi-interpenetrating polymer networks and nanofiller densil for biomedical application. *Journal of Applied Polymer Science*. 2016: 43122–43137. <https://doi.org/10.1002/app.43122>.
146. Karabanova L.V., Homza Yu.P., Nesin S.D., Bondaruk O.M., Voronin E.P., Nosach L.V. Biosumisni nanokompozyty na osnovi poliuretan-poli(2-hidroksyetylmetakrylat)noi matrytsi ta napovniuvacha, modyfikovanoho biolohichno aktyvnoiu aminokyslotoiu hlitsyn: struktura i termodynamika vzaiemodii. *Polimernyi zhurnal*. 2016. 38, no. 3: 225–236.
147. Bershtein V., Pissis P., Sukhanova T., Karabanova L., Yakushev P., Bondaruk O., Klonos P., Spyratou E., Vylegzhanina M., Voronin E. Biocompatible nanocomposites based on semi-interpenetrating polymer networks and nanosilica modified by bioactive amino acid tryptophan: morphology, dynamics and properties. *European Polymer Journal*. 2017. 92, no. 2: 150–164. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.04.038>.
148. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Voronin Ye.F. Nanokompozyty na osnovi bahatokompnentnoi polimernoii matrytsi ta napovniuvacha densylu: relaksatsiini vlastyivosti ta morfolohiia. *Khimiia, fizyka i tekhnolohiia poverkhni*. 2020. 11, no. 2: 235–249. <https://doi.org/10.15407/hftp11.02.235>.
149. Karabanova L.V., Gun'ko V.M., Bershtein V.A., Yakushev P.N., Bondaruk O.M., Turova A.A., Zarko V.I., Pakhlov E.M., Vylegzhanina M.E., Mikhalovsky S.V. Effect of nanooxides surface functionalization on the structure and interfacial behavior of hybrid polyurethane-poly(2-hydroxyethyl methacrylate) – nanooxide composites. *Materials XIII Ukrainian-Polish Symposium Theoretical and Experimental Studies of Interfacial Phenomena and their Technological Applications simultaneously with 4-th COMPOSITUM conference “Hybride Nanocomposites and Their Application”*, 11-14 September, 2012: Kyiv, 2012: 43.
150. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Homza Yu.P., Nesin S.D., Voronin E.F., Nosach L.V. Nanokompozyty na osnovi poliuretan/ poli(2-hidroksyetylmetakrylatnoi) polimernoii matrytsi ta napovniuvacha densylu. *Materialy 7-moi vidkrytoi Ukrainskoi konferentsii molodykh vchenykh z vysokomolekuliarnykh spoluk (VMS-2012)*, 15-18 zhovtnia, 2012: Kyiv, 2012: 40. <https://doi.org/10.15407/orientw2012.04.015>.
151. Herashchenko I.I., Karabanova L.V., Voronin Ye.P., Nosach L.V., Zarko V.I., Pakhlov Ye.M., Bondaruk O.M., Markina A.I. Nanokompozyty na osnovi poliuretan/poli(2-hidroksyetylmetakrylatnykh) vzaiemopronykhnykh sitok ta modyfikovanoho kremnezemu yak depo bioaktyvnykh substantsii. *Materialy Vseukrains. konfer. z mizhnarodnoiu uchastiu “Khimiia, Fizyka i Tekhnolohiia Poverkhni”*, 15-17 travnia, 2013: Kyiv, 2013: 186.
152. Karabanova L., Gomza Yu., Nesin S., Bondaruk O., Voronin E., Nosach L. Nanocomposites based on multicomponent polymer matrix and nanofiller densil for biomedical application. *Materials All-Ukrainian conference with international participation «Chemistry, Physics and Technology of Surface»*, 15-17 travnia, 2013: Київ, 2013: 189.
153. Karabanova L., Gomza Yu., Nesin S., Bondaruk O., Mikhalovsky S. Nanocomposites based on Polyurethane /Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Polymer Matrix and Nanofiller Densil. *Materials International Soft Matter Conference*, 15-19 September, 2013: Roma, Italy, 2013: 162.
154. Karabanova L.V., Gomza Yu. P., Nesin S.D., Bondaruk O.M., Voronin E.F., Nosach L.V. Polyurethane / Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) semi-Interpenetrating Polymer Networks Matrix and Nanofiller Densil Composites for Biomedical Application. *Materials XIII Ukrainian conference on macromolecular compounds*, 7-10 October, 2013: Kyiv, (HMC-2013): 198–200.
155. Chatzidogiannaki Vasileia, Klonos Panagiotis, Kyritsis Apostolos, Spyratou Ellas, Bondaruk Oksana, Karabanova Lyudmyla, Pissis Polycarpos. Thermal and Hydration Study on Hydrophilic Nanocomposites based on Polymer/Silica for Biomedical Application. *Materials 11-th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis*, 12-15 June, 2013: Athens, Greece, (MEDICTA-2013).

156. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Gomza Yu.P., Nesin S.D., Voronin E.F., Nosach L.V. Nanocomposites based on polyurethane /poly(2-hydroxyethyl methacrylate) polymer matrix and nanofiller densil for biomedical application. Materials International Conference “Nanotechnology and Nanomaterials” (NANO-2014), 23-30 August, 2014: Lviv, 2014: 130.
157. Karabanova L.V., Gomza Yu.P., Nesin S.D., Bondaruk O.M., Voronin E.F., Nosach L.V. Nanocomposites based on polyurethane /poly(2-hydroxyethyl methacrylate) polymer matrix and nanofiller densil. Materials XIX Ukrainian conference on inorganic chemistry, 7-11 September, 2014: Odessa, 2014: 112.
158. Bondaruk O.M., Karabanova L.V., Homza Yu.P., Nesin S.D., Herashchenko I.I., Voronin E.F., Nosach L.V. Biosumisni nanokompozyty na osnovi VPS i nanonapovniuvachiv z poverkhniamy, modyfikovanyymi BAS: termodynamika i strukturni vlastyvyosti. Materialy Vseukrains. konferents. z mizhnarodnoiu uchastiu “Khimiiia, Fizyka i Tekhnolohiia Poverkhni”, 13-15 travnia, 2015: Kyiv, 2015: 82.
159. Herashchenko I.I., Karabanova L.V., Voronin Ye.P., Nosach L.V., Siora I.V., Kukolevska O.S., Bondaruk O.M., Chornopyshchuk R.M. Medyko-biolohichne doslidzhennia nanokompozytneho materialu na polimernii osnovi ”Polidens”. Materialy Vseukrains. konferents. z mizhnarodnoiu uchastiu “Khimiiia, Fizyka i Tekhnolohiia Poverkhni”, 13-15 travnia, 2015: Kyiv, 2015: 226.
160. Karabanova L.V., Gomza Yu.P., Nesin S.D., Bondaruk O.M., Geraschenko I.I., Voronin E.F., Nosach L.V. Nanocomposites based on multicomponent polymer matrix and nanofillers modified by biologically active substances for biomedical application. Materials International Conference “Nanotechnology and Nanomaterials”, 26-29 August, 2015: Lviv, (NANO-2015): 391.
161. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Homza Yu.P., Nesin S.D., Voronin E.F., Nosach L.V. Struktura i termodynamika vzaemodii v nanokompozytakh na osnovi PU/PHEMA VPS ta biolohichno-aktyvnykh napovniuvachiv. Materialy XV Vseukrains. nauково-praktychnoi konferentsii “Problemy mekhaniky ta fizyko-khimii kondensovanoho stanu rehovyny”, 17-19 veresnia, 2015: Mykolaiv, 2015: 128–132.
162. Bondaruk O.M., Karabanova L.V. Biosumisni nanokompozyty na osnovi VPS i napovniuvachiv z poverkhniamy, modyfikovanyymi BAS: termodynamika vzaemodii polimernykh komponentiv z napovniuvachamy. Materialy V Rehional. nauково-praktychn. konf. “Zhytomyrski khimichni chytannia 2016”, 18 travnia, 2016: Zhytomyr, 2016: 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.11.017>.
163. Karabanova L.V., Gomza Yu.P., Nesin S.D., Bondaruk O.M., Voronin E.F., Nosach L.V. Nanocomposites based on semi-IPN and nanofiller modified by aminoacid glycine for biomedical application. Materials International Conference “Nanotechnology and Nanomaterials” (NANO-2016), 24-27 August, 2016: Lviv, 2016: 99.
164. Karabanova L.V., Gomza Yu.P., Nesin S.D., Bondaruk O.M., Nosach L.V., Voronin E.P. Nanocomposites based on semi-IPN and nanofiller modified by aminoacid glycine for biomedical application. Materials Symposium ZU “Advanced composite materials: production, testing, applications” (EMRS FALL 2916, 2016), 19-22 September, 2016: Warsaw, Poland, 2016: 89.
165. Karabanova L.V., Gomza Yu.P., Nesin S.D., Bondaruk O.M., Geraschenko I.I., Voronin E.F., Nosach L.V. Nanocomposites based on polyurethane/poly(2-hydroxyethyl methacrylate) polymer matrix and nanofillers modified by biologically active substances for biomedical application. Materials 4-th International Conference “Nanotechnologies” (Georgia, NANO-2016), 24-27 October, 2016: Tbilisi, 2016: 93.
166. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Gomza Yu.P., Nesin S.D., Voronin E.P., Nosach L.V. Structure and thermodynamic of interactions in the nanocomposites based on PU/PHEMA matrix and nanofillers modified by aminoacids glycine and tryptophan. Materialy Vseukrains. konf. z mizhnarodnoiu uchastiu “Khimiiia, fizyka i tekhnolohiia poverkhni”, 24-25 travnia, 2017: Kyiv, 2017: 34.
167. Bershtein V.A., Pissis P., Sukhanova T.E., Karabanova L.V., Yakushev P.N., Bondaruk O., Klonos P., Spyratou E., Vylegzhanina M., Voronin E. Morphology, Dynamics and Properties of Biocompatible Nanocomposites based on PU-PHEMA semi-IPNs and Nanosilica modified by Amino acid Tryptophan. Materials 9th International Symposium “Molecular Mobility and Order in Polymer Systems”, 19-23 June, 2017: St-Petersburg, 2017: 322.
168. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Nesin S.D. Isothermal sorption and thermodynamic of interactions in the nanocomposites based on PU-PHEMA semi-IPN and nanosilica modified by amino acid tryptophan. Materials 3 rd Ukrainian-Polish scientific conference “Membrane and sorption processes and technologies”(the National University of Kyiv-Mogyla Academy), 12-14 December, 2017: Kyiv, 2017: 116–119.
169. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Homza Yu.P., Nesin S.D., Babkina N.V., Voronin Ye.F., Nosach L.V. Nanokompozyty na osnovi poliuretana/poli(2-hidroksyetylmetakrylat)noi polimernoii matrytsi i napovniuvacha densylu dlia biomedychnoho zastosuvannia. Materialy XIV Ukrain. konf. z vysokomolekul. spoluk (VMS–2018), 15-18 zhovtnia, 2018: Kyiv, 2018: 40–42.
170. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Nesin S.D., Geraschenko I.I., Voronin E.F., Nosach L.V. Nanocomposites based

- on PU/PHEMA interpenetrating polymer networks and different nanofillers for biomedical and other applications. *Materialy XIV Ukrain. konf. z vysokomolekul. spoluk (VMS-2018)*, 15-18 zhovtnia, 2018: Kyiv, 2018: 124-126.
171. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Babkina N.V. Dynamichno-mekhanichni vlastyvoli nanokompozytiv na osnovi poliuretan/poli(2-hidroksymetakrylat)noi matrytsi ta napovniuvacha densylu dlia biomedychnoho zastosuvannia. *Materialy konferentsii «Aktualni zadachi khimii 2019: doslidzhennia ta perspektyvy»*, 17 kvitnia, 2019: Zhytomyr, 2019: 344-346.
172. Karabanova L.V., Bondaruk O.M., Bershtein V.A., Sukhanova T.E., Voronin E.F., Klonos P., Pissis P. Nanocomposites based on PU/PHEMA semi-interpenetrating polymer networks and nanosilica modified by amino acid tryptophane: morphology and properties. *Materials Ukrainian Conference with International Participation "Chemistry, Physics and Technology of Surface" and workshop "Metal-based biocompatible nanoparticles: synthesis and applications"*, 15-17 May, 2019: Kyiv, 2019: 42.

Received 02.02.2022

O.M. Bondaruk,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine,
e-mail: bondarukoksanam@i.ua

L.V. Karabanova,

Institute of Macromolecular Chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine,
e-mail: lyudmyla_karaban@ukr.net

NANOCOMPOSITES BASED ON SINGLECOMPONENT AND MULTICOMPONENT POLYMER MATRICES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

The review is devoted to analysis of the publications in the area of polymers of biomedical applications. Different types of the polymer matrices for drug delivery are analyzed, including polyurethanes, hydroxyacrylates, and multicomponent polymer matrices, which created by method of interpenetrating polymer networks. Particular attention is paid to description of synthesized and investigated nanocomposites based on polyurethane / poly (2-hydroxyethyl methacrylate) polymer matrix and nanooxides modified by biologically active compounds.

Keywords: polyurethanes, hydroxyacrylates, nanocomposites, IPN's, nanofillers, biologically active compounds, biomedical applications.