

УДК 678.665:678.744.7:615.281.9

Т. В. Руденчик, Р. А. Рожнова, Н. А. Галатенко, Т. О. КісельоваІнститут хімії високомолекулярних сполук НАН України,
Харківське шосе, 48, м. Київ, 02160, Україна,
e-mail: Rudenchyk@yandex.ua**ПЛІВКОВІ МАТЕРІАЛИ З ТІАМУЛІН ФУМАРАТОМ
НА ОСНОВІ ПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН З ФРАГМЕНТАМИ
КОПОЛІМЕРУ N-ВІНІЛПІРОЛІДОНУ З ВІНІЛОВИМ
СПИРТОМ У ЇХ СТРУКТУРІ**

Синтезовано ряд гідрофільних плівкових матеріалів з тіамулін фумаратом на основі поліуретансечовин (ПУС), які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом за різного співвідношення компонентів. Методом ІЧ-спектроскопії досліджено структуру отриманих полімерних матеріалів та встановлено, що іммобілізація тіамулін фумарату відбувається за рахунок фізичних зв'язків. Введення до складу ПУС тіамулін фумарату приводить до підвищення фізико-механічних властивостей, які знаходяться в межах 3,0-7,3 МПа. Полімерні матеріали з тіамулін фумаратом синтезовані за співвідношення ГМДА:ВП-ВС = 70:30 володіють найвищими значеннями міцності (7,3 МПа) та відносного подовження при розриві (100 %) та можуть бути запропоновані для проведення медико-біологічних випробувань.

Ключові слова: поліуретансечовини, кополімер N-вінілпіролідону з вініловим спиртом, гідрофільність, тіамулін фумарат.

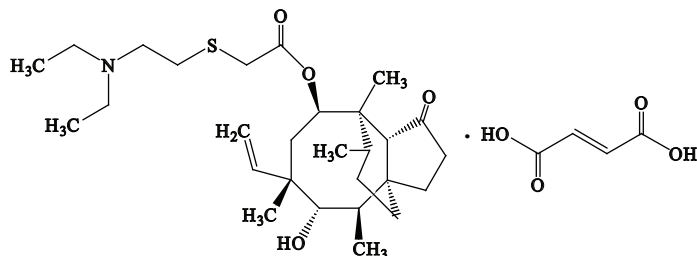
На сьогодні створення гідрофільних поліуретансечовин (ПУС) є перспективним напрямом в області полімерів медичного призначення, оскільки завдяки гідрофільності полімерні матеріали мають здатність пролонговано вивільняти лікарські речовини (ЛР). Ефективним шляхом в цьому напрямі є введення до їх структури гідрофільних ланцюгів кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом (ВП-ВС), який широко використовується в медицині [1–3].

Так, на основі ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ВП-ВС розроблено плівкові матеріали з декаметоксином, які проявляють протимікробну дію та запропоновані для лікування ран та опіків [4–6] та плівкові матеріали з циклосерином, який проявляє бактерицидні властивості [7].

Проте питання отримання плівкових матеріалів на основі гідрофільних ПУС з покращеними властивостями залишається актуальним.

Оскільки полімерна матриця на основі ПУС, що містить у своїй структурі кополімер ВП-ВС задовільняє вимоги до полімерів медичного призначення за фізико-механічними властивостями, є біосумісною та здатною пролонговано вивільняти ЛР здається доцільним створення на її основі полімерних матеріалів іншої біологічної дії.

З цієї точки зору заслуговує на увагу тіамулін фумарат – антибіотик, який являє собою напівсинтетичне похідне природного походження антибіотика плевромутіліна та використовується в медичній практиці як гідрофумарат:



Тіамулін фумарат активний по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів і мікоплазми [8]. Він відносно швидко всмоктується в шлунку, метаболізується в печінці та виводиться з організму протягом 72 год [9]. Введенням тіамулін фумарату до складу полімерних матеріалів можна отримати матеріали з антимікробною активністю, які можуть бути використані для виготовлення дренажів в абдомінальній хірургії.

Метою роботи є синтез ряду гідрофільних ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом за різного співвідношення компонентів та отримання на їх основі полімерних матеріалів з тіамулін фумаратом, дослідження їхньої структури та властивостей.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

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

1,6-гексаметилендіамін (ГМДА) $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2$ (Fluka, 99,9 %) застосовували без додаткового очищення. N,N'-диметилацетамід (ДМАА) (Merck, Німеччина, 99,7 %) (ММ = 87,12; $\rho = (0,940\text{--}0,942) \text{ г/см}^3$) переганяли з сумішшю бензол-вода у вакуумі ($T_{\text{кип}} = (52 \pm 1)^\circ\text{C}$ / 14 мм рт.ст.) [10].

Потрійний кополімер ВП-ВА-ВС (ОН = 6,3), який у подальшому буде мати абrevіатуру ВП-ВС, попередньо синтезований з кополімеру N-вінілпіролідону з вініацетатом (ВП-ВА) (Sigma-Aldrich) (ММ 50000) шляхом лужного алкоголізу [4] за умов неповного омилення [11].

Лікарська речовина – тіамулін фумарат $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{NO}_8\text{S}$ (Sigma-Aldrich, 99,9 %) (ММ = 609,81; $T_{\text{пл}} = 145,2\text{--}149,8^\circ\text{C}$) застосовували без додаткового очищення.

Методи дослідження. ІЧ-спектри поглинання в області $650\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$ були зняті на ІЧ-спектрометрі з Фур'є перетворенням «Tensor-37» фірми «Bruker» методом порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ), з використанням призми-трапеції кристалу алмаза (число відображень $N = 1$, кут падіння $\varphi = 39^\circ$). Віднесення смуг поглинання зроблено відповідно до [12].

Фізико-механічні показники, такі як міцність при розриві (σ , МПа) та відносне подовження при розриві (ϵ , %) синтезованих ПУС знімали на модернізованій розривній машині 2166 P5 зі швидкістю руху захватів $50 \pm 5 \text{ мм/хв}$ за ГОСТ 18299-72.

Гідрофільність досліджували визначенням водопоглинання ПУС після їх витримки в дистильованій воді за температури 37 °С протягом 24 годин [13]. Водопоглинання W (%) розраховували за формулою:

$$W = \frac{m_1 - m_0}{m_0} \cdot 100\%$$

де m_1 – маса зразка після інкубації у воді протягом 24 годин, г;
 m_0 – початкова маса сухого зразка, г.

Метод синтезу ПУС. Гідрофільні ПУС отримували у чотири стадії за методикою описаною в [6] за різного співвідношення ГМДА:ВП-ВС (40:60; 50:50; 60:40 та 70:30). Схема реакції синтезу полімерних матеріалів зображено на рис. 1.

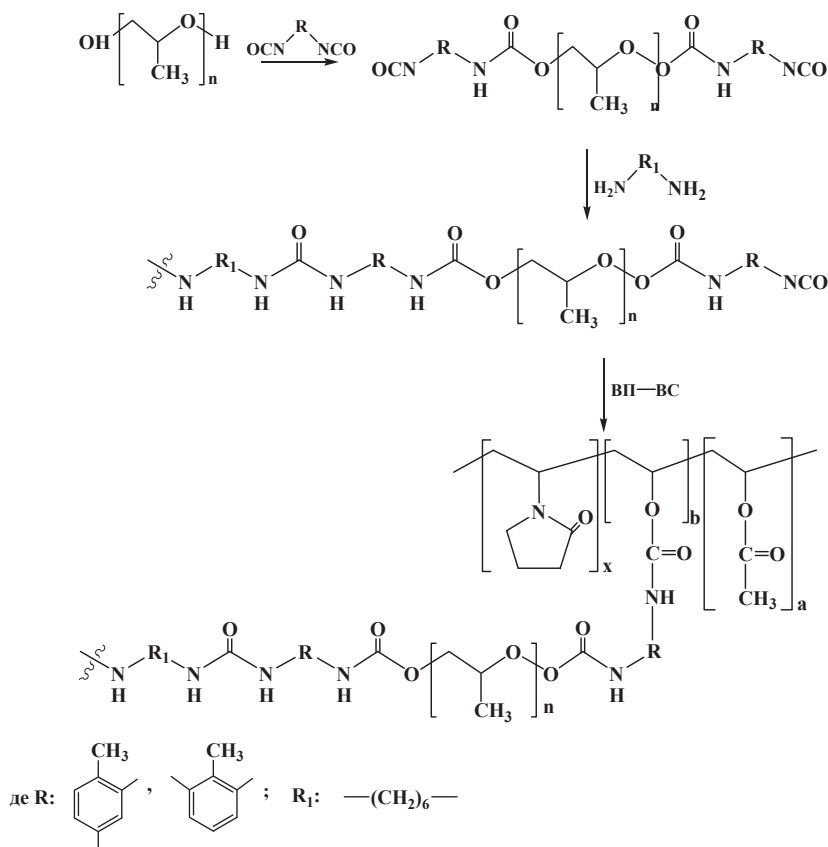


Рис. 1. Схема реакції синтезу ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ВП-ВС.

Наповнення синтезованих ПУС тіамулін фумаратом у кількості 1 % мас. здійснювали шляхом механічного перемішування полімерної основи та розчину тіамулін фумарату в ДМАА.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Задля вибору оптимального складу полімерного матеріалу, якому будуть властиві покращені фізико-механічні властивості, отримано ряд ПУС за різного співвідношення подовжувача полімерного ланцюга ГМДА до кополімеру ВП-ВС (40:60; 50:50; 60:40; 70:30).

ІЧ-спектроскопічними дослідженнями проведено вивчення структури ПУС та ПУС з тіамулін фумаратом синтезованих за різного співвідношення ГМДА:ВП-ВС (рис. 2).

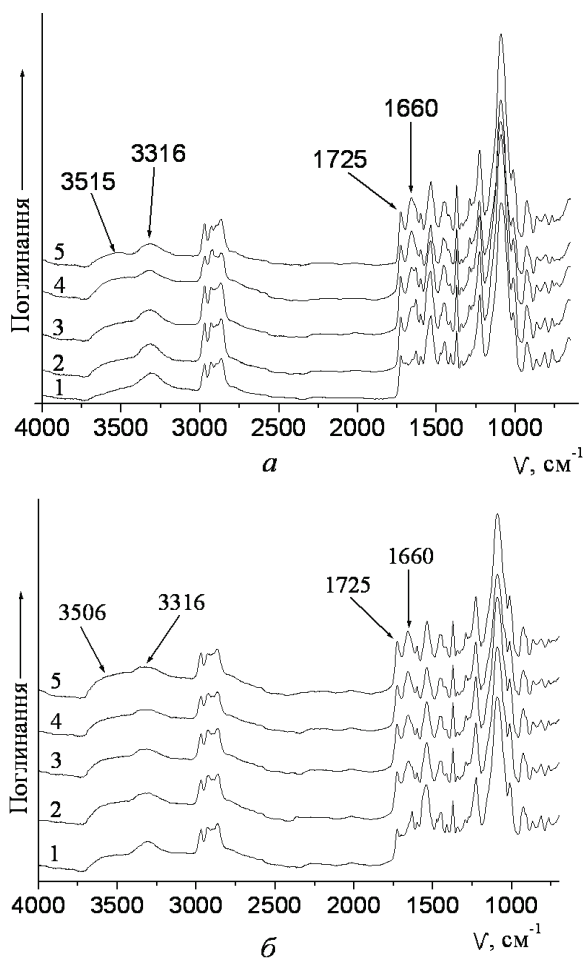


Рис. 2. ІЧ-спектри ПУС (а) та ПУС з тіамулін фумаратом (б) за різного співвідношення ГМДА:ВП-ВС:
1 – МДІ+ГМДА; 2 – ПУС (70:30); 3 – ПУС (60:40); 4 – ПУС (50:50); 5 – ПУС (40:60)

На ІЧ-спектрах ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ВП-ВС (рис. 2а, крива 2, 3, 4, 5) спостерігається поява смуги поглинання $\nu_{C=O}$ вінілпі-

ролідонного кільця 1660 см^{-1} . Із збільшенням вмісту кополімеру у структурі досліджуваних полімерних матеріалів відбувається збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}} 1725\text{ см}^{-1}$ COO-груп, що пов'язано з підсумуванням двох смуг поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ кополімеру та $\nu_{\text{C=O}}$ полімерної матриці, а також збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ вінілпіролідонного кільця 1660 см^{-1} .

В діапазоні частот валентних коливань NH-груп $3000\text{--}3700\text{ см}^{-1}$ спостерігається перерозподіл міжмолекулярних водневих зв'язків NH-груп у структурі ПУС різного складу (рис. 2а). Із появою кополімеру ВП-ВС у структурі ПУС та із збільшенням його вмісту спостерігається перерозподіл інтенсивностей смуг поглинання вільних та зв'язаних NH-груп (слабке зниження інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз.}} - 3316\text{ см}^{-1}$, а також збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-вільн.}} 3515\text{ см}^{-1}$).

На ІЧ-спектрах наповнених тіаmulін фумаратом ПУС, синтезованих за різного співвідношення компонентів (рис. 2 б) спостерігаються ідентичні зміни ІЧ-спектрам ПУС ненаповнених (рис. 2 а): збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}} 1725\text{ см}^{-1}$ COO-груп і смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ вінілпіролідонного кільця 1660 см^{-1} , а також перерозподіл міжмолекулярних водневих зв'язків NH-груп (слабке зниження інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-зв'яз.}} - 3316\text{ см}^{-1}$ та збільшення інтенсивності смуги поглинання $\nu_{\text{NH-вільн.}} 3506\text{ см}^{-1}$).

Для ІЧ-спектроскопічних досліджень впливу тіаmulін фумарату на структуру синтезованих матеріалів проведено порівняння ІЧ-спектрів ПУС ненаповнених та наповнених лікаською речовиною (рис. 3). Оскільки наповнення ПУС тіаmulін фумаратом у кількості 1 % мас. є незначним для виявлення змін, було синтезовано ПУС наповнені 10 % мас. тіаmulін фумарату (рис. 3, крива 4).

При дослідженні ІЧ-спектрів ПУС та ПУС, наповнених тіаmulін фумаратом різної концентрації (1 та 10 %) було підтверджено відсутність нових смуг поглинання на ІЧ-спектрах ПУС з тіаmulін фумаратом (рис. 3, крива 3, 4), що дає змогу зробити висновок про відсутність хімічної взаємодії ЛР з полімерною матрицею.

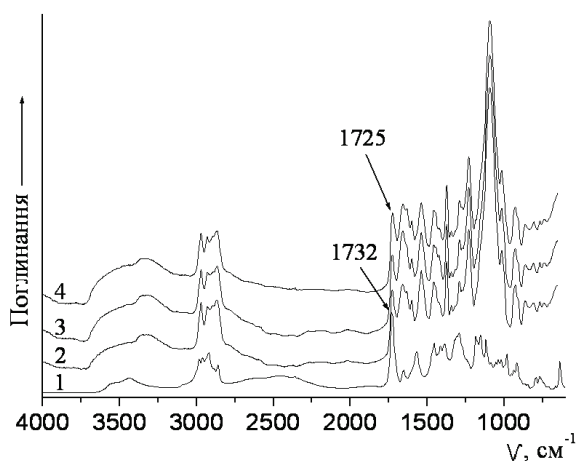


Рис. 3. ІЧ-спектри ПУС і тіаmulін фумарату:
 1 – тіаmulін фумарат; 2 – ПУС; 3 – ПУС з тіаmulін фумаратом (1 % мас.);
 4 – ПУС з тіаmulін фумаратом (10 % мас.)

Порівнюючи ІЧ-спектри тіаmulін фумарату та композитів, що містять його у своєму складі, на ІЧ-спектрах наповнених ПУС спостерігали зсув максимуму смуги поглинання $\nu_{\text{C=O}}$ 1732 cm^{-1} СОО-груп тіаmulін фумарату у низькочастотний діапазон 1725 cm^{-1} , що свідчить про появу більш зв'язаних водневими зв'язками С=О-груп.

В діапазоні частот валентних коливань NH- та OH- груп 3000–3700 cm^{-1} (рис. 4) при введенні до складу ПУС тіаmulін фумарату у кількості 1 % мас. та із збільшенням його концентрації до 10 % мас. спостерігали зміщення смуги з приблизним максимумом 3515 cm^{-1} у діапазон менших частот (3472 cm^{-1}) та збільшення її інтенсивності, що свідчить про збільшення кількості груп більш зв'язаних водневими зв'язками за рахунок введення додаткових міжмолекулярних водневих зв'язків, які з'являються між С=О-, OH-, СООH- групами молекул тіаmulін фумарату та С=О-, NH- групами полімерної матриці.

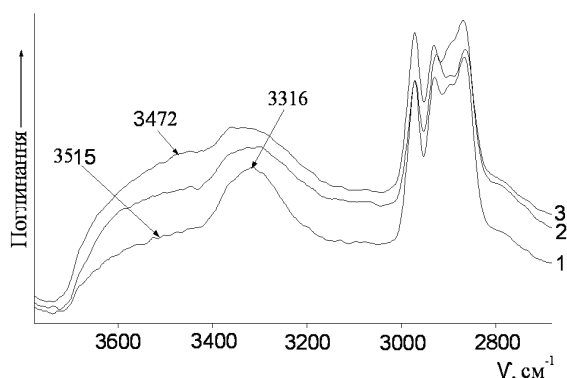


Рис. 4. ІЧ-спектри ПУС і ПУС з тіаmulін фумаратом різної концентрації: 1 – 0; 2 – 1 % мас.; 3 – 10 % мас.

Отже, за даними ІЧ-спектроскопії введення до складу ПУС молекул тіаmulін фумарату приводить до перерозподілу існуючої сітки міжмолекулярних водневих зв'язків. Таким чином, можна зробити висновок, що іммобілізація тіаmulін фумарату відбувається за рахунок фізичних зв'язків (фізична іммобілізація).

Дослідження фізико-механічних властивостей показали, що введення до складу отриманих ПУС кополімеру ВП-ВС та варіювання його вмісту спричиняє зміни фізико-механічних властивостей. Встановлено, що із зменшенням кількості кополімеру ВП-ВС у структурі ПУС спостерігається збільшення міцності та відносного подовження при розриві (табл. 1).

Таблиця 1

Фізико-механічні властивості ПУС, синтезованих за різного співвідношення ГМДА:ВП-ВС

Зразки ПУС	ГМДА/ВП-ВС	σ , МПа	ϵ , %	W , %
МДІ+ГМДА+ ВП-ВС	40:60	1,9	38	38,5
	50:50	1,6	27	34,5
	60:40	2,0	37	27,6
	70:30	2,8	46	21,0
МДІ+ГМДА	–	6,6	544	3,0

Введення до складу отриманих полімерних матеріалів різної структури тіамулін фумарату також приводить до підвищення міцності та відносного подовження при розриві (табл. 2).

Таблиця 2

Фізико-механічні властивості ПУС з тіамулін фумаратом, синтезованих за різного співвідношення ГМДА:ВП-ВС

Зразки ПУС	ГМДА/ВП-ВС	σ , МПа	ϵ , %
МДІ+ГМДА+ ВП-ВС+ тіамулін фумарат	40:60	5,7	72
	50:50	3,0	43
	60:40	4,1	61
	70:30	7,3	100
МДІ+ГМДА+ тіамулін фумарат	–	8,5	444

Найвищими значеннями фізико-механічних показників характеризуються ПУС, що не містять у своїй структурі кополімеру ВП-ВС ($\sigma = 6,6$ МПа, $\epsilon = 544$ %) (табл. 1) та ($\sigma = 8,5$ МПа, $\epsilon = 444$ %) для ПУС такого ж складу з тіамулін фумаратом (табл. 2). Але, оскільки дані зразки не можуть володіти необхідною гідрофільністю і як наслідок пролонговано вивільняти ЛР через відсутність у їх складі гідрофільної складової, вони не представляють інтересу для використання в медичній практиці.

Найбільшими значеннями фізико-механічних властивостей серед ПУС з кополімером ВП-ВС у своїй структурі характеризуються зразки, синтезовані за співвідношення ГМДА:ВП-ВС = 70:30 ($\sigma = 2,8$ МПа, $\epsilon = 46$ % для ПУС та $\sigma = 7,3$ МПа, $\epsilon = 100$ % для ПУС з тіамулін фумаратом).

Дослідження гідрофільності методом вивчення водопоглинання підтвердили очікувані результати щодо впливу присутності та різної концентрації у структурі ПУС кополімеру ВП-ВС. Згідно отриманих результатів водопоглинання ПУС, що не містять у своїй структурі кополімеру ВП-ВС становить 3 % для ПУС (табл. 1). Введення кополімеру ВП-ВС до структури ПУС, а також збільшення його вмісту приводить до підвищення водопоглинання, яке для ПУС(40:60) становить 38,5 %.

ПУС синтезовані за співвідношення ГМДА:ВП-ВС = 70:30 з найбільшими значеннями фізико-механічних показників характеризуються водопоглинанням, яке становить 21 %, що є достатнім для пролонгованого вивільнення ЛР з полімерної матриці.

ВИСНОВКИ

Таким чином, синтезовано ряд гідрофільних ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом за різного співвідношення подовжувача полімерного ланцюга (ГМДА) та кополімеру ВП-ВС, а також ряд гідрофільних плівкових матеріалів на їх основі з тіамулін фумаратом. Методом ІЧ-спектроскопії досліджено структуру отриманих полімерних матеріалів та встановлено, що іммобілізація тіамулін фумарату відбувається за рахунок фізичних зв'язків. За даними фізико-механічних випробувань ПУС характеризуються міцністю 1,9-2,8 МПа та відносним подовженням при розриві 27-46 %, а також достатньою гідрофільністю 21,0-38,5 %. Введення до складу ПУС тіамулін фумарату приводить до підвищення фізико-механічних властивостей, які знаходяться в меж-

ах 3,0-7,3 ПМа. Полімерні матеріали з тіаmulін фумаратом, синтезовані за співвідношення ГМДА:ВП-ВС = 70:30 володіють найвищими значеннями міцності (7,3 МПа) та відносного подовження при розриві (100 %) та можуть бути запропоновані для проведення медико-біологічних випробувань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кири Ю.Э. Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды: Синтез и физико-химические свойства. – М.: Наука, 1998. – 252 с.
2. Суберляк О.В., Кошкуль Ю.М., Мельник Ю.Я. Модифікація поліаміду полівінілпіролідом і біологічно сумісні матеріали для імплантації // Вопросы химии и химической технологии. – 2002. – № 6. – С. 100-104.
3. Романовская И.И. Потенциальное раневое покрытие с трипсином, иммобилизованным в модифицированный поли-N-винилпирролидон // Доповіді НАН України. – 2009. – № 9. – С. 182-187.
4. Карпенко О.С., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Кисельова Т.О., Нечаева Л.Ю. Синтез новых полиуретансечовин медичного призначення, наповнених декаметоксином // Полімерний журнал – 2015. – Т. 37, № 2. – С. 200-204.
5. Карпенко О.С., Кисельова Т.О., Галатенко Н.А. Створення нових поліуретансечовин з декаметоксином, що містять фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом // Доповіді Національної академії наук України. – 2014. – № 9. – С. 92-96.
6. Рожнова Р.А., Карпенко О.С., Руденчик Т.В., Галатенко Н.А., Кисельова Т.О. Розробка плівкових матеріалів з декаметоксином на основі поліуретансечовин, які містять у своєму складі фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом в макроланцозі // Наукові записки НаУКМа. – 2016. – Т. 183. – С. 54-59.
7. Руденчик Т.В., Кисельова Т.О., Стащенко К.В. Властивості гідрофільних поліуретансечовин з циклосеріном, які містять у структурі фрагменти кополімеру N-вінілпіролідону з вініловим спиртом // Збірник тез доповідей дев'ятої Української наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення». – Вінниця, 2016. – С. 253.
8. Stipkovits L., Varga Z., Laber G., Bockmann J. A comparison of the effect of tiamulin hydrogen fumarate and tylosin tartrate on mycoplasmas of ruminants and some animal ureaplasmas // Veterinary Microbiology. – 1984. – Vol. 9, № 2. – P. 147-153. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-1135\(84\)90030-0](http://dx.doi.org/10.1016/0378-1135(84)90030-0)
9. Islam K.M.S., Klein U., Burch D.G.S. The activity and compatibility of the antibiotic tiamulin with other drugs in poultry medicine – A review // Poultry Science. – 2009. – Vol. 88, N 11. – P. 2353-2359.
10. Беккер Г. Бергер В., Доміше Г. Органикум. Практикум по органической химии в 2-х томах. Т. 2. – Москва: Мир, 1979, – 900 с.
11. Николаев А.Ф., Ржехина Е.К. Вода в поливиниловом спирте // Пластические массы. – 2001. – № 10. – С. 10-17.
12. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1963. – 591 с.
13. Практикум по полимерному материаловедению / Под ред. П.Г. Бабаевского. – М.: Химия, 1980. – 254 с.

Стаття надійшла до редакції 13.09.2016

Т. В. Руденчик, Р. А. Рожнова, Н. А. Галатенко, Т. А. Кисельова

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины,
Харьковское шоссе, 48, г. Киев, 02160, Украина
e-mail: Rudenchyk@yandex.ua

ПЛЕНОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ С ТИАМУЛИН ФУМАРАТОМ НА ОСНОВЕ ПОЛИУРЕТАНМОЧЕВИН С ФРАГМЕНТАМИ СОПОЛИМЕРА N-ВИНИЛПИРОЛИДОНА С ВИНИЛОВЫМ СПИРТОМ В ИХ СТРУКТУРЕ

Синтезирован ряд гидрофильных пленочных материалов с тиамулин фумаратом на основе полиуретанмочевин (ПУМ), которые содержат в своей структуре фрагменты сополимера N-винилпирролидона с виниловым спиртом при различном соотношении

компонентов. Методом ИК-спектроскопии исследована структура полученных полимерных материалов и установлено, что иммобилизация тиамулин фумарата происходит за счет физических связей. Введение в состав ПУМ тиамулин фумарата приводит к повышению физико-механических свойств, которые находятся в пределах 3,0-7,3 МПа. Полимерные материалы с тиамулин фумаратом синтезированные при соотношении ГМДА:ВП-ВС как 70:30 обладают наиболее высокими значениями прочности (7,3 МПа) и относительного удлинения при разрыве (100 %) и могут быть предложены для проведения медико-биологических испытаний.

Ключевые слова: полиуретанмочевины, сополимер N-винилпирролидона с виниловым спиртом, гидрофильность, тиамулин фумарат.

T. V. Rudenchyk, R. A. Roznova, N. A. Galatenko, T. O. Kiselova

Institute of Macromolecular Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Kharkivske shausse 48, Kyiv, 02160, Ukraine,
e-mail: Rudenchyk@yandex.ua

FILM MATERIALS WITH TIAMULIN FUMARATE ON THE BASIS OF POLYURETHANEUREAS, WHICH CONTAINING IN THE STRUCTURE FRAGMENTS OF A COPOLYMER OF N-VINYLPYRROLIDONE WITH VINYL ALCOHOL

A series of hydrophilic film materials with tiamulin fumarate based on polyurethaneureas (PUU) which contain in its structure fragments of the copolymer N-vinylpyrrolidone and vinyl alcohol at various ratios of components. The structure of the obtained polymer materials was investigated by the method of IR-spectroscopy. It was established that immobilization of tiamulin fumarate occurs due to physical bonds. The introduction of the tiamulin fumarate in to PUU leads to increased physical and mechanical properties which are within the 3,0-7,3 MPa. Polymeric materials with tiamulin fumarate synthesized at ratio GMDA to VP-VA as 70 to 30 characterized by most high values of strength (7.3 MPa) and the relative elongation at break (100%) and can be offered for medical and biological tests.

Keywords: polyurethaneureas, copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol, hydrophilicity, tiamulin fumarate

REFERENCES

1. Kirsh YU.E. *Poli-N-vinilpirrolidon i drugie poli-N-vinilamidy: Sintez i fiziko-himicheskiye svoystva*. Moscow, Nauka, 1988, 252 p. (in Russian).
2. Suberliak O.V., Koshkul Yu.M., Melnyk Yu.YA. Modification of polyamide by polyvinylpyrrolidone and biocompatible materials for implants Issues of Chemistry and Chemical Technology. 2002, no 6, pp. 100–104. (in Ukrainian).
3. Romanovskaya Y.Y. *The potential wound coating with trypsin immobilized in modified poly-N-vinylpyrrolidone*. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine, 2009, no 9, pp. 182–187. (in Ukrainian).
4. Karpenko O.S., Galatenko N.A., Rozhnova R.A., Kiselova T.O., Nechaeva L.U. *Synthesis of new polyurethaneureas of the medical using filled by decametoxine*. Polymer journal, 2015, Vol. 37, no 2, pp. 200–204. (in Ukrainian).
5. Karpenko O.S., Kiseleva T.O., Galatenko N.A. *Synthesis of new polyurethaneureas with decametoxine containing fragments of copolymers of N-vinyl pyrrolidone with vinyl alcohol*. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine, 2014, no 9, pp. 92–96. (in Ukrainian).
6. Roznova R.A., Karpenko O.S., Rudenchyk T.V., Galatenko N.A., Kiselova T.O. *Synthesis film materials with decametoxine on the basis of polyurethaneureas, which containing in the structure fragments of a copolymer of N-vinylpyrrolidone with vinyl alcohol*. Naukovi zapysky NaUKMa, 2016, Vol. 183, pp. 54–59. (in Ukrainian).

7. Rudenchyk T.V., Kiselova T.O., Stashenko K.V. Vlastyvoli hidrofilynykh poliuretansechovyn z tsykloserynom, yaki mistiat u strukturi frahmenty kopolimeru N-vinilpirolidonu z vinilovym spyrptom. Zbirnyk tez dopovidey deviatoi Ukrainskoi naukovoï konferentsii studentiv, aspirantiv i molodykh uchenykh z mizhnarodnoiu uchastiu «Khimichni problemy sohodennia» Vinnitsa, 2016, pp. 253. (in Ukrainian).
8. Stipkovits L., Varga Z., Laber G., Bockmann J. *A comparison of the effect of tiamulin hydrogen fumarate and tylosin tartrate on mycoplasmas of ruminants and some animal ureaplasmas*. Veterinary Microbiology, 1984, Vol. 9, no 2, pp. 147–153. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-1135\(84\)90030-0](http://dx.doi.org/10.1016/0378-1135(84)90030-0)
9. Islam K.M.S., Klein U., Burch D.G.S. *The activity and compatibility of the antibiotic tiamulin with other drugs in poultry medicine — A review*. Poultry Science, 2009, Vol. 88, no 11, pp. 2353–2359.
10. Bekker G. Berger V., Domshke G. Organikum. *Praktikum po organicheskoy khimii v 2-h tomakh*. T. 2. Moscow, Mir, 1979, 900 p. (in Russian).
11. Nikolayev A.F., Rzhexina E.K. Voda v polivinilovom spirte // *Plasticheskiye massy*, 2001, no 10, pp. 10–17. (in Russian).
12. Bellami L. *Infrakrasnyye spektry slozhnykh molekul*. Moscow, Izdatelstvo inostrannoy literatury, 1963, 591 p. (in Russian).
13. *Praktikum po polimernomu materialovedeniiu*. Pod red. P.G. Babayevskogo. Moscow, Khimiia, 1980, 254 p. (in Russian).