

OBTAINING AND STUDY OF THE PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF HYDROGEL OINTMENTS BASED ON THE COMPLEX OF POLY (2-ETHYL-2-OXAZOLINE) WITH IODINE AND CARBOPOL

S. Yestemes, D.N. Makhayeva, G.S. Irmukhametova

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
e-mail: galiya.irm@gmail.com

Abstract. *Introduction.* Iodine is a universal antimicrobial and antiseptic agent. Unlike antibiotics, which act on specific microbes, iodine has a broad spectrum of antimicrobial activity. The limited use of iodine is associated with irritation, staining and increased sensitivity of the skin, as well as its poor solubility in water. The ability of iodine to form the charge-transfer complexes with some polymers has made it possible not only to increase the solubility, but also to prolong its release and reduce the equilibrium concentration in the free form. *The goal* of this study is the creation of new hydrogel compositions based on poly-(2-ethyl-2-oxazoline) (POZ) iodophor for the treatment of wounded skin areas, and study their physicochemical properties. *Methodology* of the work has included the preparation of hydrogels, the study of the rheological properties, kinetics of iodine release and the study of the adhesive properties of hydrogels. *Results and discussion.* From the analysis of the rheological properties of the obtained hydrogel ointments, it follows that the viscosity characteristics of hydrogel ointments depend only on the concentration of the thickener - carbopol, and the presence of iodophor does not affect their rheological properties. The study of the release of iodine from the obtained hydrogels, using the Franz cell diffusion device has shown that the samples of hydrogel ointments based on carbopol-POZ 50 kDa - iodine/iodide release the smallest amount of iodine and show a prolonging effect. A possibility of using the obtained hydrogel ointments as the dosage forms for the treatment of skin diseases has been studied. *Conclusion.* Hydrogel ointments have been obtained based on POZ with the molecular weights of 50 and 500 k, diiodophores and carbopol of various concentrations. The study of the rheological properties of the obtained hydrogel ointments have shown that they have thixotropic properties. The kinetics of iodine release from the polymer matrix has been studied. It has been established that hydrogel ointments containing the POZ-iodine/iodide complexes release iodine for a long time as compared to pure iodine and carbopol-iodine. The experiment on flushing from the skin surface has shown that hydrogel ointments are able to stay on the surface for 40 minutes and wash out without staining the skin with iodine. The resulting hydrogels can be used as the antimicrobial dosage forms for the treatment of various skin diseases.

Key words: hydrogel ointments, carbopol, iodophores, poly(2-ethyl-2-oxazoline), antimicrobial systems

Citation: S. Yestemes, D.N. Makhayeva, G.S. Irmukhametova. Obtaining and study of the physicochemical properties of hydrogel ointments based on the complex of poly (2-ethyl-2-oxazoline) with iodine and carbopol. *Chem. J. Kaz.*, **2022**, 4(80), 26-36. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2022-3/2710-1185.91>

<i>Yestemes Sanzhar</i>	<i>Master`s student, junior researcher, e-mail: sanzharpro1998@gmail.com</i>
<i>Makhayeva Danelya Nurlanovna</i>	<i>PhD student, researcher, e-mail: danelya.1993@gmail.com</i>
<i>Irmukhametova Galiya Serikbayevna</i>	<i>Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, e-mail: galiya.irm@gmail.com</i>

ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГИДРОГЕЛЕВЫХ МАЗЕЙ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ПОЛИ (2-ЭТИЛ-2-ОКСАЗОЛИНА) С ИОДОМ И КАРБОПОЛОМ 940

С. Естемес, Д.Н. Махаева, Г.С. Ирмухаметова

*Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан
E-mail: galiya.irm@gmail.com*

Резюме. *Введение.* Иод является универсальным антимикробным и антисептическим средством. В отличие от антибиотиков, которые действуют на определенные микробы, иод обладает широким спектром атимикробного действия. Ограниченность применения иода связана с раздражением, окрашиванием и слабой растворимостью в воде. Способность иода образовывать комплексы с переносом заряда с некоторыми полимерами позволило не только увеличить растворимость, но и пролонгировать его высвобождение и снизить равновесную концентрацию в свободном виде. *Целью* настоящего исследования является создание новых гидрогелевых композиций на основе иодофора поли-(2-этил-2-оксазолина) (ПОЗ) для обработки раневых участков кожи и изучение их физико-химических свойств. *Методология* работы включала получение гидрогелевых мазей, изучение реологических свойств, кинетики высвобождения иода из мазей и изучение адгезивных свойств гидрогелевых мазей. *Результаты и обсуждение:* Из анализа реологических свойств полученных гидрогелевых мазей следует, что вязкостные характеристики гидрогелевых мазей зависят лишь от концентрации загустителя - карбопола и присутствие иодофора не влияет на их реологические свойства. Исследование высвобождения иода из полученных гидрогелевых мазей с помощью диффузионной установки Frans cell показало, что образцы гидрогелевых мазей на основе карбопол-ПОЗ 50 кДа - иод/иодид выделяют наименьшее количество иода и показывают пролонгирующее действие. Изучена возможность применения полученных гидрогелевых мазей в качестве лекарственных форм для лечения кожных заболеваний. *Заключение.* Были получены гидрогелевые мази на основе ПОЗ 50 и 500 кДа с иодом и карбополом различной концентрации. Изучение реологических свойств полученных гидрогелевых мазей показало, что гидрогели обладают тиксотропными свойствами. Исследована кинетика высвобождения иода из полимерной матрицы. Установлено, что гидрогелевые мази, содержащие комплексы ПОЗ-иод/иодид пролонгированно выделяют иод по сравнению с чистым иодом и карбопол-иодом. Эксперимент на смыв с поверхности кожи показал, что гидрогелевые мази способны удерживаться в течении 40 минут на поверхности и вымываться без окрашивания кожи иодом. Полученные гидрогели могут быть использованы в качестве антимикробных лекарственных форм для лечения различных кожных заболеваний.

Ключевые слова: гидрогелевые мази, карбопол, иодофоры, поли(2-этил-2-оксазолин), антимикробные системы

<i>Естемес Санжар</i>	<i>магистрант, младший научный сотрудник</i>
<i>Махаева Данэля Нурлановна</i>	<i>PhD докторант, научный сотрудник</i>
<i>Ирмухаметова Галия Серикбаевна</i>	<i>к.х.н., ассоциированный профессор</i>

1. Введение

Антимикробные свойства иода были известны человечеству издавна [1]. Первым препаратом, который нашел практическое применение, является раствор Люголя [2]. Он использовался для обработки ран во время Гражданской войны в Америке и Первой Мировой войны для снижения случаев заболевания гангреной [3]. Основными недостатками первых иодных препаратов являлись раздражение, боль и окрашивание кожи. В середине XX века были разработаны иодофоры – комплексы иода с полимерами, которые делают иод менее токсичным и медленно высвобождают его из комплекса в течение длительного времени. Это позволяет свести к минимуму побочные эффекты использования свободного иода [4]. В мире известно около 400 наименований фармацевтических препаратов на основе иода и различных полимеров (иодофоров) [5], которые применяются для первичной обработки кожи, открытых ран, участков инфицирования и дезинфицирования приборов и участков организма перед хирургическими операциями.

Полиоксазолины – неионные, гидрофильные, биоразлагаемые полимеры, и менее токсичные, чем полиэтиленгликоль [6]. Полиалкилоксазолины используются как вспомогательные вещества при доставке лекарств и служат матрицей для улучшения профиля растворимости и диспергирования активного лекарственного вещества. Целью настоящего исследования является создание новых гидрофильных гелевых композиций на основе иодофора поли-(2-этил-2-оксазолина) для обработки раневых участков кожи и изучение их физико-химических свойств.

2. Экспериментальная часть

2.1. Материалы

Карбопол 940 (Acros Organics), поли(2-этил-2-оксазолин) (ПОЗ) молекулярной массы 50 и 500 кДа («Sigma Aldrich», США), молекулярный иод («Sigma Aldrich», США) и иодид калия (KI).

2.2. Получение раствора иодофора

Для приготовления раствора I_2/KI смешивали 0.16 г кристаллического иода и 3.2 г KI в воде и после полного растворения доводили объем колбы до 1000 мл. Иодофоры на основе ПОЗ 50 и 500 кДа (ПОЗ- I_2/KI) готовили путем растворения 0.0622 г полимера в некотором объеме раствора I_2/KI и доводили объем колбы до 100 мл раствором I_2/KI . Мольное соотношение компонентов в полученном растворе $[ПОЗ]/[иод]= 1:1$. Все растворы хранились в темном месте, при комнатной температуре.

2.3. Получение гидрогелевых мазей на основе иодофора

Для получения мазей к 20 мл раствора иодофора с соответствующей молекулярной массой ПОЗ добавляли карбопол в качестве загустителя при pH 6.5 и постоянном перемешивании до однородной консистенции. pH

раствора иодофора регулировали добавлением NaOH. Концентрацию карбопола варьировали от 0.5 мас.% до 1.25 мас.%.

2.4. Реологические свойства гидрогелевых мазей

Изучение реологических свойств полученных образцов мазей проводили на Anton Paar Modular Compact Rheometer 102 (Anton Paar GmbH, Австрия) с применением вращающегося измерительного диска. Измерения проводились при температуре 25°C и 37°C. Прибор позволял измерить касательное напряжение сдвига геля при скорости сдвига 1.5 – 1312 с⁻¹.

2.5. Выделение иода из гидрогелевых мазей

Изучение высвобождения I₂ *in vitro* через диализную мембрану проводилось с помощью установки Franz Diffusion Cell, погруженной в термостатируемую баню (36–37°C). Эксперимент проводился в фосфатном буферном растворе (ФБР) (рН 6.0-6.5). Объем ФБР в акцепторной части установки составлял 37 мл, скорость перемешивания 100 об/мин при постоянной температуре. 0.35 г образца мази помещали в донорную часть установки на диализную мембрану. Через каждые 10 мин в течение 5 часов отбирались пробы объемом 1 мл из акцепторной части и измеряли на УФ-спектрофотометре Analytuc Jena Specord 200 при длине волн 286 и 350 нм. После каждого отбора пробы доливали 1 мл свежего ФБР в систему для поддержания объема. Процент высвобождения I₂ в каждый момент времени рассчитывали с использованием калибровочной кривой для I₂ (R²=0.99).

2.6. Изучение адгезивных свойств гидрогелевых мазей

Исследование проводилось для оценки степени удержания гидрогелевой мази на поверхности кожи свиных ушек при постоянном потоке воды с использованием методики, описанной в работе [7]. Свиные ушки были приобретены на рынке г. Алматы и разделены на квадратики размером 2*2 см. Разделанные образцы кожи хранили при 0 °С и использовали на следующий день. Каждый эксперимент был воспроизведен три раза с использованием разных образцов биологической ткани. Эксперимент проводили в инкубаторе при постоянной температуре 37 °С. На специальной подложке устанавливали образец кожи под наклоном 45°. Перед каждым экспериментом образец свиных ушей промывали 1 мл дистиллированной воды для удаления грязи и записывали изображения фона на оптическом микроскопе. После нанесения образца мази на кожу начинали его промывание дистиллированной водой шприцевым насосом со скоростью потока 1 мл/мин. Через каждые 5 минут фотографировали поверхность кожи с помощью оптического микроскопа. Полученные изображения анализировали с помощью программного обеспечения Image J.

3. Результаты и их обсуждение

Преимуществами использования карбопола в качестве трансдермальных средств являются отличные реологические свойства [8], хорошая альтернатива масляным мазевым препаратам, высокая вязкость и биоадгезивные свойства [9]. В отличие от антибиотиков, действующих на

определенные микробы, иод обладает широким спектром антимикробного действия [10]. Ранее в работе [11] было изучено комплексообразование иода с ПОЗ 50 и 500 кДа и было показано, что комплекс обладает улучшенными антимикробными свойствами против *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* по сравнению с чистым иодом.

Были получены гидрогелевые мази на основе карбопола и комплекса иода с ПОЗ (ПОЗ- I₂/KI), состав которых представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Состав исследуемых мазей на основе карбопола и ПОЗ-₂/KI

Обозначение	№1	№2	№3	№4
Карбопол	1.0 %	0.5 %	1 %	1.25 %
ПОЗ	0	0.311 %	0.311 %	0.311 %
Иод/иодид /вода	0	0.16 %	0.16 %	0.16 %
pH	6.0-6.5	6.0-6.5	6.0-6.5	6.0-6.5
цвет	бесцветный. прозрачный	темно- бордовый	темно- бордовый	темно-бордовый

Гидрогелевые мази обладают обратимой деформацией. Изменение основных переменных факторов, влияющих на систему, таких как напряжение сдвига, температура, градиент скорости сдвига и степень гомогенизации, влияет на величину вязкости гелей. С данной целью проведен ряд анализов по определению реологических свойств гидрогелевых мазей на основе ПОЗ- I₂/KI 50 и 500 кДа и карбополом различной концентрации.

По результатам экспериментальных данных полученные образцы мазей имеют свойства упругого тела благодаря наличию вогнутого участка кривых течения. Упругие тела по своей природе имеют обратимую деформацию. Во время приложения нагрузки, превышающей предельный показатель, мазь способна течь. На рисунках 1 и 2 изображены графики деформации при температурах 25 и 37 °С.

Исходя из полученных кривых течения, представленных на рисунках 1 и 2, можно говорить о том, что изменение температуры незначительно влияет на текучесть гидрогелей за исключением образца №1 (карбопол в отсутствии ПОЗ-иод/иодид). Для образца №1 наблюдается увеличение вязкоупругих свойств с ростом температуры. Рост концентрации карбопола также приводит к увеличению вязкоупругих свойств гелей. Наибольшими значениями и интервалом изменения напряжения сдвига закономерно обладают гели с концентрацией карбопола 1.2 % для ПОЗ 50- I₂/KI и ПОЗ 500- I₂/KI. При данной концентрации карбопола мази обладают большей устойчивостью к внешним факторам и при высоких скоростях сдвига гидрогелевый каркас не разрушается и переходит в пластичное состояние (участок «вогнутого сегмента»). Для гидрогеля ПОЗ 500-I₂/KI-карбопол-1.2 % значение напряжения сдвига увеличивается в три раза по сравнению с ПОЗ 50- I₂/KI. Вероятно, из-за влияния длины цепи макромолекулы ПОЗ

происходит укрепление трехмерной структуры карбопола более длинными цепями ПОЗ 500 кДа. Таким образом, мази на основе карбопола и ПОЗ- I₂/KI обладают тиксотропными свойствами.

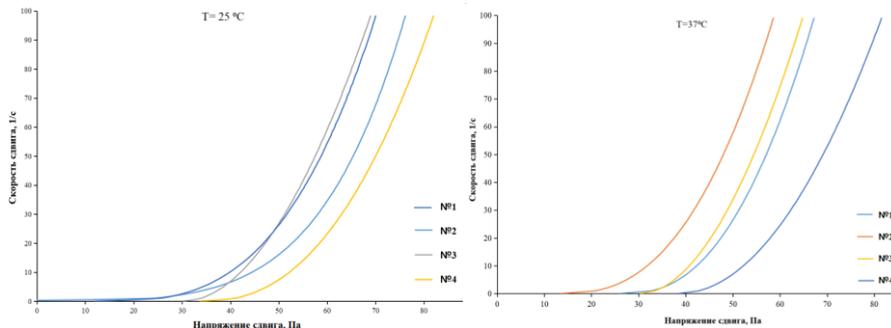


Рисунок 1 - Кривая течения (зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига) мазей на основе ПОЗ 50 - I₂/KI и карбопола различной концентрации и температурах 25 и 37 °C

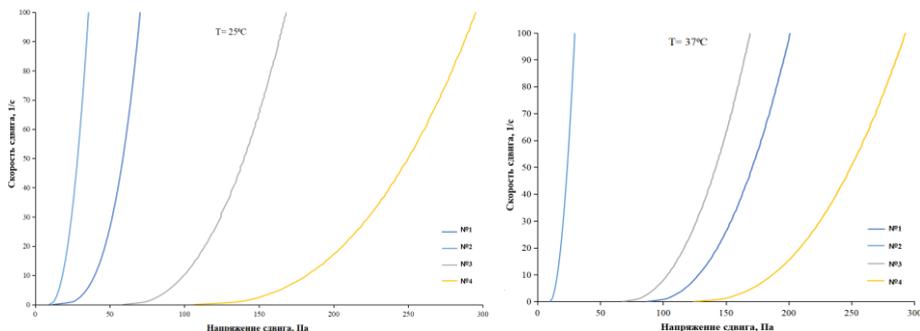


Рисунок 2 - Кривая течения (зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига) мазей на основе комплекса ПОЗ 500- I₂/KI и карбопола различной концентрации и температурах 25 и 37 °C

С ростом скорости сдвига (рис.3) вязкость образца уменьшается, из-за разрушения изначальной упаковки макромолекул, которая не успевает восстановиться, т.е. образец переходит в вязкотекучее состояние. При этом, макромолекулы ПОЗ ориентированы в сторону направления течения. Интервал изменения вязкости и величины скорости сдвига для на основе ПОЗ 500 кДа закономерно лежит в области более высоких значений, увеличиваясь с ростом концентрации карбопола. Значительного влияния присутствия комплекса ПОЗ-иод на вязкое течение гидрогелей не установлено.

Методом *in vitro* была изучена кинетика высвобождения иода из гидрогелевых мазей в буферную среду (ФБР с pH 6.0–6.5), через полупроницаемую целлюлозную мембрану. Водный раствор KI добавляется в систему иод-полимер для улучшения растворимости I₂, при этом может наблюдаться образование ионов I⁻, I₃⁻ и I₅⁻, участвующих в

комплексообразовании. Основной реакцией, протекающей в данной системе, является реакция комплексообразования с образованием триодид-иона по следующей схеме:

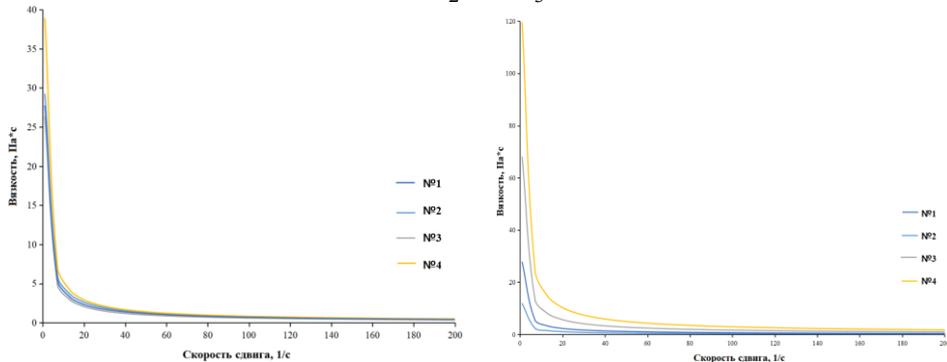
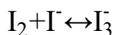


Рисунок 3 - Кривая изменения вязкости гидрогелевых мазей на основе комплексов ПОЗ- I_2/KI молекулярной массы 50 и 500 кДа и карбопола различной концентрации и температуре 25 °С

Измерения на УФ-спектрофотометре проводили при $\lambda=286-290$ нм, что принадлежит области поглощения триодида I_3^- [12]. Из кумулятивного профиля высвобождения иода, показанного на рис. 4, видно, что гидрогели, содержащие комплексы ПОЗ- I_2/KI (кривые 2 и 3) показывают меньшее количество высвобождения иода вследствие частичного его связывания с ПОЗ. При этом, образец с ПОЗ 500 кДа высвобождает больше иода по сравнению с ПОЗ 50 кДа. Ранее в работе [11] было показано отсутствие взаимодействия между полиакриловой кислотой и иодом, а также образование комплекса между молекулами ПОЗ и иодом. Чистый раствор иода (кривая 1) высвобождает иод с большей скоростью и большим количестве из-за отсутствия связывания с полимером. В результате, можно сделать вывод о пролонгированном выделении иода из гидрогелей благодаря присутствию ПОЗ.

В работе была изучена способность гидрогелевых мазей удерживаться на поверхности свиных ушей, которые используются в качестве аналога человеческой кожи при трансдермальных исследованиях. На поверхность биологических образцов подавалась дистиллированная вода с постоянной скоростью в течение 30 минут и каждые 5 минут делались фотографии поверхности кожи с нанесённой на нее гидрогелем с помощью оптического микроскопа. На рисунке 5 представлены результаты эксперимента для образцов, содержащих комплексы ПОЗ- I_2/KI 50 и 500 кДа. Установлено, что молекулярная масса ПОЗ на влияет на удерживающую способность гидрогелевой мази, при этом полный смыв с кожи наблюдается после 40 минут. Полученные в работе гидрогели смываются водой, не окрашивая кожу иодом.

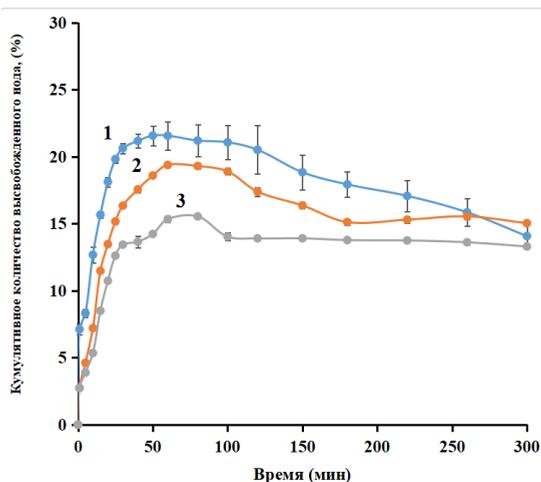


Рисунок 4 - Кумулятивные профили высвобождения йода: водный раствор I₂/KI (1); карбопол -ПОЗ 500- I₂/KI (2); карбопол -ПОЗ 50- I₂/KI (3)

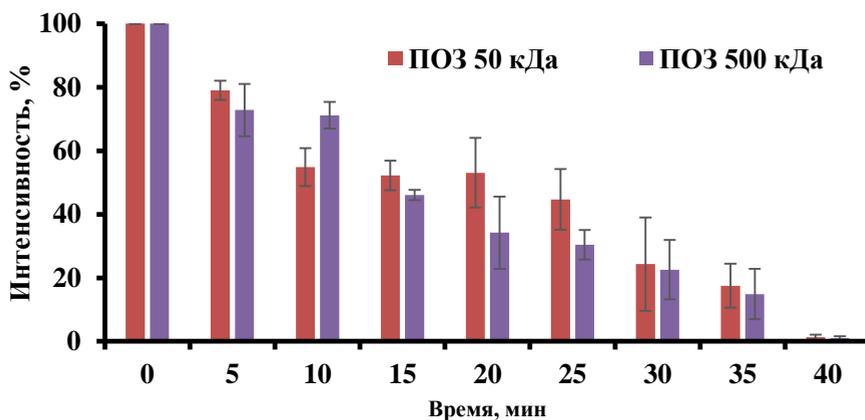


Рисунок 5 - Удерживающая способность гидрогелей карбопол-ПОЗ- I₂/KI 50 и 500 кДа

5. Заключение

Таким образом, были получены гидрогелевые мази на основе поли(2-этил-2-оксазолина) молекулярной массой 50 и 500 кДа с иодом и карбополом различной концентрации. Изучение реологических свойств полученных гидрогелевых мазей показало, что гидрогели обладают тиксотропными свойствами. Исследована кинетика высвобождения йода из полимерной матрицы. Установлено, что гидрогелевые мази, содержащие комплексы ПОЗ-йод/йодид пролонгированно выделяют йод по сравнению с чистым йодом и карбопол-йодом. Эксперимент на смыв с поверхности кожи показал, что гидрогелевые мази способны удерживаться в течении 40 минут на поверхности и вымываться без окрашивания кожи йодом. Полученные

гидрогели могут быть использованы в качестве антимикробных лекарственных форм для лечения различных кожных заболеваний.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке проекта Министерства образования и науки Республики Казахстан АР08052780.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов между авторами, требующего раскрытия в данной статье.

ИОД ҚОСЫЛҒАН ПОЛИ (2-ЭТИЛ-2-ОКСАЗОЛИН) КЕШЕНІ ЖӘНЕ КАРБОПОЛ НЕГІЗІНДЕ ГИДРОГЕЛЬДІ ЖАҚПА МАЙЛАРЫН АЛУ ЖӘНЕ ФИЗИКА-ХИМИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІН ЗЕРТТЕУ

С. Естемес, Д.Н. Махаева, Г.С. Ирмухаметова

*әл - Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Университеті, Алматы, Қазақстан
E-mail: galiya.irm@gmail.com*

Түйіндемесі: *Kіріспе.* Иод эмбебап микробқа қарсы және антисептикалық құрал болып табылады. Белгілі бір микробтарға әсер ететін антибиотиктерден айырмашылығы, иодтың микробқа қарсы әсері кең. Иодты қолданудың шектелуі терінің тітіркенуімен, боялуымен және сезімталдығының жоғарылауымен, сондай-ақ оның суда әлсіз ерігіштігімен байланысты. Иодтың кейбір полимерлермен зарядты тасымалдайтын кешендер түзу қабілеті ерігіштігін арттырып қана қоймай, оның шығарылуын ұзартуға және еркін түрде тепе-теңдік концентрациясын төмендетуге мүмкіндік берді. Бұл зерттеудің мақсаты терінің жараланған жерлерін өңдеу және олардың физика-химиялық қасиеттерін зерттеу үшін поли-(2-этил-2-оксазолин) (ПОЗ) иодофоры негізінде жаңа гидрофильді гель композицияларын жасау болып табылады. *Жұмыс әдістемесі* гидрогельді жақпа алуды, реологиялық қасиеттерін, жақпадаг иодтың бөліну кинетикасын зерттеуді және гидрогельді жақпаның жабысқақ қасиеттерін зерттеуді қамтыды. *Нәтижелер және талқылау.* Гидрогельді жақпаларының тұтқырлық сипаттамалары тек қоюландырғыш - карбопол - концентрациясына тәуелді және полимерлі иодофор кешенінің болуы олардың реологиялық қасиеттеріне әсер етпейді екені алынған гидрогельді жақпаларының реологиялық қасиеттерін талдаудан белгілі болды. *Frans cell* диффузиялық қондырғысы арқылы алынған гидрогельді жақпалардан иодтың бөлінуін зерттеу карбопол -ПОЗ 50 қДа - иод/иодид негізіндегі гидрогельді жақпалардың үлгілері иодтың ең аз мөлшерін бөліп, ұзақ әсер ететінін көрсетті. Алынған гидрогельді жақпаларды тері ауруларын емдеуге арналған дәрілік формалар ретінде қолдану мүмкіндігі зерттелді. *Қорытынды.* Әр түрлі концентрациядағы иод пен карбополы бар ПОЗ 50 және 500 қДа молекулалық салмағы бар негізіндегі гидрогельді жақпа алынды. Алынған гидрогель жақпалардың реологиялық қасиеттерін зерттеу гидрогельдердің тиксотропты қасиеттерге ие екендігін көрсетті. Полимер матрицасынан иодтың бөліну кинетикасы зерттелді. Құрамында ПОЗ-иод/иодид кешендері бар гидрогельді жақпа таза иодпен және карбопол-иодпен салыстырғанда ұзақ уақыт бойы иод бөлетіні анықталды. Тері бетінен жуу эксперименті гидрогельді жақпа тері бетінде 40 минут ұстай алатынын және теріні иодпен боямай жууға болатындығын көрсетті. Алынған гидрогельдерді әртүрлі тері ауруларын емдеу үшін микробқа қарсы дәрілік формалар ретінде пайдалануға болады.

Түйінді сөздер: гидрогельді жақпа майлар, карбопол, йодофорлар, поли(2-этил-2-оксазолин), микробқа қарсы жүйелер

Естемес Санжар

магистрант

Махаева Данэля Нурлановна

докторант, ғылыми қызметкер

Ирмухаметова Галия Серикбаевна

х. г. к., қауымдастырылған профессор

Список литературы:

1. Selvaggi G, Monstrey S, Van Landuyt K, Hamdi M, Blondeel P. The role of iodine in antisepsis and wound management: a reappraisal. *Acta Chir Belg.*, 2003, No.103(3), 241-248. <https://doi.org/10.1080/00015458.2003.11679417>.
2. Hugo W.B. A brief history of heat and chemical preservation and disinfection. *J Appl Bacteriol.*, 1991, No. 71(1), 9-18.
3. Fleming A. The action of chemical and physiological antiseptics in a septic wound. *BJS*, No. 25(7), 1919, 99–129. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800072508>.
4. Kaiho T. Iodine chemistry and applications // *Iodine Chemistry and Applications*. Wiley Blackwell, 2014. Vol. 9781118466. 1–636 p.
5. www.drugbank.ca [Электронный ресурс]
6. Hoogenboom R., Schlaad H. Bioinspired Poly(2-oxazoline)s. *Polymers*, 2011. No. 3(1), 467–488. <https://doi.org/10.3390/polym3010467>
7. Ta L.P., Bujna E., Kun S., Charalampopoulos D., Khutoryanskiy V. V. (2021) Electrospayed mucoadhesive alginate-chitosan microcapsules for gastrointestinal delivery of probiotics. *Int. J. Pharm.*, 2021, No. 597, 120342. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120342>.
8. Barry B.W., Meyer M.C. The rheological properties of carbopol gels II. Oscillatory properties of carbopol gels. *Int. J. Pharm.*, 1979, No. 2(1), 27–40.
9. Ruiz-Rubio L., Alonso M.L., Pérez-álvarez L., Alonso R.M., Vilas J.L., Khutoryanskiy V. V. Formulation of Carbopol®/poly(2-ethyl-2-oxazoline)s mucoadhesive tablets for buccal delivery of hydrocortisone. *Polymers*, 2018, No. 10(2), 175. <https://doi.org/10.3390/polym10020175>
10. Lundin J.G., McGann C.L., Weise N.K., Estrella L.A., Balow R.B., Streifel B.C., Wynne J.H. Iodine binding and release from antimicrobial hemostatic polymer foams. *React. Funct. Polym.*, No. 135, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2018.12.009>
11. Makhayeva D.N., Filippov S.K., Yestemes S.S., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V. V. Polymeric iodophors with poly(2-ethyl-2-oxazoline) and poly(N-vinylpyrrolidone): optical, hydrodynamic, thermodynamic, and antimicrobial properties. *Eur Polym J.*, 2022, No. 165, 111005. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111005>
12. Мохнач В.О. Иод и проблемы жизни. М.: Наука, 1974, 48 с.
13. Moustafine R.I., Viktorova A.S., Khutoryanskiy V. V. Interpolymer complexes of carbopol® 971 and poly(2-ethyl-2-oxazoline): Physicochemical studies of complexation and formulations for oral drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 2019, No. 558, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.002>.

References

1. Selvaggi G, Monstrey S, Van Landuyt K, Hamdi M, Blondeel P. The role of iodine in antisepsis and wound management: a reappraisal. *Acta Chir Belg.*, 2003, No.103(3), 241-248. <https://doi.org/10.1080/00015458.2003.11679417>.
2. Hugo W.B. A brief history of heat and chemical preservation and disinfection. *J Appl Bacteriol.*, 1991, No. 71(1), 9-18.
3. Fleming A. The action of chemical and physiological antiseptics in a septic wound. *BJS*, No. 25(7), 1919, 99–129. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800072508>.
4. Kaiho T. Iodine chemistry and applications // *Iodine Chemistry and Applications*. Wiley Blackwell, 2014. Vol. 9781118466. 1–636 p.
5. www.drugbank.ca [Electronic resource]
6. Hoogenboom R., Schlaad H. Bioinspired Poly(2-oxazoline)s. *Polymers*, 2011. No. 3(1), 467–488. <https://doi.org/10.3390/polym3010467>
7. Ta L.P., Bujna E., Kun S., Charalampopoulos D., Khutoryanskiy V. V. (2021) Electrospayed mucoadhesive alginate-chitosan microcapsules for gastrointestinal delivery of probiotics. *Int. J. Pharm.*, 2021, No. 597, 120342. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120342>.
8. Barry B.W., Meyer M.C. The rheological properties of carbopol gels II. Oscillatory properties of carbopol gels. *Int. J. Pharm.*, 1979, No. 2(1), 27–40.
9. Ruiz-Rubio L., Alonso M.L., Pérez-álvarez L., Alonso R.M., Vilas J.L., Khutoryanskiy V. V. Formulation of Carbopol®/poly(2-ethyl-2-oxazoline)s mucoadhesive tablets for buccal delivery of hydrocortisone. *Polymers*, 2018, No. 10(2), 175. <https://doi.org/10.3390/polym10020175>
10. Lundin J.G., McGann C.L., Weise N.K., Estrella L.A., Balow R.B., Streifel B.C., Wynne J.H. Iodine binding and release from antimicrobial hemostatic polymer foams. *React. Funct. Polym.*, No. 135,

44–51. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2018.12.009>

11. Makhayeva D.N., Filippov S.K., Yestemes S.S., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V. V. Polymeric iodophors with poly(2-ethyl-2-oxazoline) and poly(N-vinylpyrrolidone): optical, hydrodynamic, thermodynamic, and antimicrobial properties. *Eur Polym J.*, 2022, No. 165, 111005. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.111005>

12. Mokhnach V.O. *Yod i problemy zhizni*. M.: Nauka, 1974. 48 p. [In Rus]

13. Moustafine R.I., Viktorova A.S., Khutoryanskiy V. V. Interpolymer complexes of carbopol® 971 and poly(2-ethyl-2-oxazoline): Physicochemical studies of complexation and formulations for oral drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 2019, No. 558, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.002>.