

Казахский национальный университет имени аль-Фараби

УДК 547:615:23

На правах рукописи

МАХАЕВА ДАНЭЛЯ НУРЛАНОВНА

**Разработка новых иодсодержащих полимерных композиций на основе
поли(2-оксазолинов) для применения в медицине**

8D07105 – «Химическая технология органических веществ»

Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD)

Отечественный научный консультант:
кандидат химических наук,
ассоциированный профессор
Ирмухаметова Галия Серикбаевна

Зарубежный научный консультант:
Professor, PhD
Vitaliy V. Khutoryanskiy
(University of Reading, UK)

Республика Казахстан
Алматы, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
1 АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Полимерные иодофоров: получение, свойства и биомедицинские применения	10
1.1.1 Получение иодофоров: основные способы получения и механизм образования комплексов	10
1.1.2 Области применения полимерных иодофоров	17
1.2 Полиоксазолины: получение, свойства и применение	28
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	40
2.1 Характеристика исходных веществ	40
2.2 Синтез поли(2-метил-2-оксазолина) и поли(2-пропил-2-оксазолина)	41
2.3 Физико-химические характеристики полученных полимеров	41
2.4 Приготовление растворов	41
2.5 УФ-спектрофотометрические исследования	42
2.6 Изучение распределения молекулярного иода	42
2.7 Вискозиметрические исследования	44
2.8 Исследование гидродинамического радиуса методом динамического светорассеяния	45
2.9 Изотермические калориметрические исследования	45
2.10 Исследования антимикробных свойств	46
2.11 Получение гидрогелевых композиций на основе иодофоров	46
2.12 Реология гидрогелевых композиций	46
2.13 Изучение высвобождения иода из композиций	46
2.14 Исследования <i>in vivo</i> на кроликах	47
2.15 Статистический анализ	47
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	48
3.1 Получение и характеристика иодофоров на основе поливинилпирролидона и поли(2-оксазолинов)	48
3.1.1 Синтез поли(2-метил-2-оксазолина) и поли(2-пропил-2-оксазолина)	49
3.1.2 Сравнительная характеристика иодофоров на основе поливинилпирролидона и поли(2-оксазолинов)	52
3.2 Разработка и характеристика гидрогелевых лекарственных форм на основе иодофоров	69
4. ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	84
4.1 Разработка технологии получения гидрогелевых композиций	84
4.2 Материальный баланс производства композиций	88
4.3 Техничко-экономический расчет	89
4.3.1 Определение производственной мощности установки смесителя-гомогенизатора	89

4.3.2 Расчет численности персонала и фонда оплаты труда	90
4.3.3 Расчет себестоимости гидрогелевых композиций	92
4.3.4 Расчет затрат на сырье и материалы	93
4.3.5 Себестоимость и рентабельность производства гидрогелевых композиций	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	100

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:
ГОСТ 6.38-90 Унифицированные системы документации. Система организационно-распорядительной документации. Требования к оформлению документов.

ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращения слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.32–2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.9–95 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 8.417–2002 Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы физических величин.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ПВП – поливинилпирролидон
ПЭОЗ – поли(2-этил-2-оксазолин)
ПМОЗ – поли(2-метил-2-оксазолин)
ППОЗ – поли(2-пропил-2-оксазолин)
ПиПОЗ- поли(2-изопропил-2- оксазолин)
ПВС – поливиниловый спирт
ДСК – дифференциально-сканирующая калориметрия
ПЭГ – полиэтиленгликоль
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ХБА – хлорид бензалкония
ХБТ – хлорид бензетония
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
SARS-Cov – наименование вируса
ТЦД₅₀ / мл – тканевая и цитопатическая доза
ПЭИ – полиэтиленимин
ПАОЗ – полиалкилоксазолины
НКТР – нижняя критическая точка растворения
НЧ – наночастицы
ИПК – интерполимерный комплекс
ПАК – полиакриловая кислота
ТЭА – триэтиламин
ДМА – N, N- диметилацетамид
КР – коэффициент распределения
ИТК – изотермическая титрационная калориметрия
УФ-спектроскопия – ультрафиолетовая спектроскопия
ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия
ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

ВВЕДЕНИЕ

Общая характеристика работы. Диссертационная работа посвящена созданию новых полимерных композиций на основе комплексов поли(2-оксазолинов) с иодом, установлению основных закономерностей межмолекулярного взаимодействия иода с поли(2-оксазолинами), исследованию основных физико-химических свойств, возможности их использования в качестве вагинальных гидрогелевых полимерных композиций и расчету основных технико-экономических показателей получения гидрогелевых композиций на основе комплекса поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом.

В работе были использованы следующие физико-химические методы анализа: УФ-спектроскопия, ^1H ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия с Фурье преобразованием, метод динамического светорассеяния, изотермическая калориметрия, метод горизонтальной диффузионной ячейки Ussing Chamber, вискозиметрия, метод серийных разбавлений, диско-диффузионный метод и *in vivo* исследования на экспериментальных кроликах.

Актуальность темы исследования. Особый интерес исследователей за последние пять лет представляет направление создания эффективных антимикробных средств в связи с риском распространения вирусов и микробов в общественных местах и транспорте, в том числе и вспышка COVID-19 в мире, а также резистентность микроорганизмов к большинству антибиотиков. Воздействие иода приводит к быстрому разрушению микробных биомембран и цитоплазмы, а комплексообразование с полимерными носителями не только увеличивает растворимость иода, но также способствует его пролонгированному высвобождению и снижению равновесной концентрации в свободном виде. Комплексы иода с полимерами (иодофоры) проявляют бактерицидную, фунгицидную и вирулицидную активности. Согласно литературным данным исследованы комплексы иода со многими водорастворимыми полимерами, такими, как поливиниловый спирт, крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), хитозан, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и циклодекстрины. В настоящее время ПВП-иод наиболее широко используется в качестве антимикробного препарата для наружного применения и для дезинфицирования поверхностей различных приборов. При этом особое значение с практической точки зрения приобретает расширение ассортимента иодофоров, путем исследования неизученных комплексов иода с перспективными полимерами, такими как поли(2-оксазолины).

Поли(2-оксазолины) – класс полимеров, обладающих биосовместимостью, цито- и гемосовместимостью, и неиммуногенностью. Некоторые поли(2-оксазолины), такие как поли(2-метил-2-оксазолин) (ПМОЗ), поли(2-этил-2-оксазолин) (ПЭОЗ) и поли(2-пропил-2-оксазолин) (ППОЗ) и поли(2-изопропил-2-оксазолин) (ПиПОЗ) растворимы в воде. Поли(2-оксазолины) имеют в своей структуре карбонильную группу и амидную связь, напоминаящие ПВП, и представляют собой потенциальные альтернативы ПВП и ПЭГ во многих биомедицинских применениях. При этом, насколько известно, в настоящее

время в литературе нет исследований, посвященных иодоформам на основе поли(2-оксазолинов).

На кафедре химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров КазНУ им. аль-Фараби на протяжении многих лет успешно проводятся исследования по изучению полимерного комплексообразования, что отражено в многочисленных публикациях в высокорейтинговых журналах. Ранее на кафедре проводились исследования по изучению комплексообразования гомо- и сополимеров винилового эфира моноэтаноламина с иодом. На основе научных результатов кафедры были также созданы новые прототипы мукоадгезивных пленочных материалов на основе хитозана и ПЭОЗ для окулярной доставки лекарств и гидрогели на основе пентаэритритол тетраакрилата, триметилпропантриакрилата, пентаэритритол тетракис(3-меркаптопропионат)а и поли(этиленгликоль) диакрилата для вагинальной доставки лекарственных веществ.

Данная диссертационная работа является продолжением научно-исследовательской работы кафедры и направлена на создание новых иодсодержащих композиций основе поли(2-оксазолинов) с антимикробными свойствами для лечения вагинальных инфекций.

Целью работы является исследование новых комплексов иода с поли(2-оксазолинами) для создания иодсодержащих полимерных композиций с антимикробными свойствами для применения в медицине и разработка технологии их получения.

Задачи:

1) синтез ПМОЗ, ППОЗ, изучение комплексообразования полиалкилоксазолинов (ПАОЗ) с иодом и сравнительная характеристика иодоформов на основе ПВП и ПАОЗ различными физико-химическими методами;

2) создание иодсодержащих полимерных гидрогелевых композиций на основе ПЭОЗ, исследование их физико-химических характеристик, антимикробных свойств *in vitro*, мукоадгезивных свойств *in vivo*, местнораздражающего действия на животных для установления возможности применения в качестве вагинальных лекарственных форм;

3) разработка технологии получения иодсодержащих гидрогелевых полимерных композиций на основе ПЭОЗ: расчет материального баланса производства, основного технологического оборудования и экономическое обоснование.

Объекты исследования: иодсодержащие полимерные композиции на основе поли(2-оксазолинов) и ПВП.

Предмет исследования: комплексы на основе полимерных иодоформов полиоксазолинов и ПВП, антибактериальные и мукоадгезивные свойства, местнораздражающее действие и разработка технологии получения гидрогелевых композиций.

Научная новизна и основные результаты исследования

1. Были синтезированы ПМОЗ и ППОЗ химической модификацией коммерчески доступного ПЭОЗ, исследованы их структура методами ИК-, ЯМР-

спектроскопии. Впервые было изучено комплексообразование ПМОЗ, ПЭОЗ, ППОЗ с иодом в сравнении с ПВП и установлены основные закономерности межмолекулярного взаимодействия с иодом комплексом современных физико-химических методов анализа, таких как изотермическая титрационная калориметрия, динамическое светорассеяние, капиллярная вискозиметрия, УФ-спектроскопия и метод горизонтальной диффузионной ячейки Ussing Chamber. Установлено, что поли(2-оксазолины) проявляют большую способность к связыванию иода по сравнению с ПВП, которая зависит от структуры поли(2-оксазолинов). Впервые в работе был применен метод горизонтальной диффузионной ячейки для исследования комплексообразования полимеров с иодом.

2. Впервые были созданы гидрогелевые полимерные композиции на основе комплексов ПЭОЗ с иодом и исследованы их антимикробные свойства *in vitro*, реологические и мукоадгезивные свойства, местно-раздражающее действие *in vivo*, выделение иода из полученных гелей. Установлено, что содержание ПЭОЗ в гидрогелевой композиции улучшает реологические характеристики и способствует пролонгированному выделению иода. При этом гели не оказывают раздражающего действия на влагалищную среду самок экспериментальных кроликов и удерживаются во влагалище в течение 48 часов.

3. Впервые разработана принципиальная технологическая схема получения гидрогелевых композиций на основе карбопола и комплекса поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом, разработан лабораторный регламент их получения, рассчитаны материальный баланс производства для 1000 штук продукции в год, производительность основного оборудования и основные экономические показатели производства. Установлено, что стоимость производимой продукции, срок окупаемости и рентабельность составляют 12 369,25 тенге, 2,9 лет и 23,9%, соответственно.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ образуют комплексы с иодом при мольном соотношении [полимер]:[иод], равном 1:1, 5:1 и 10:1, характеризующиеся наличием батохромного сдвига на УФ-спектрах и изменением оптической плотности, уменьшением характеристической вязкости и увеличением константы Хаггинса растворов иодофоров, уменьшением гидродинамического радиуса макромолекул ПЭОЗ с 7,6 нм до 4,8 нм и образованием мономолекулярного комплекса ПЭОЗ с иодом при мольном соотношении [полимер]:[иод], равном 2:1.

2. ПЭОЗ характеризуется большей способностью к комплексообразованию с иодом по сравнению с ПВП, что подтверждается большей величиной константы связывания иода с ПЭОЗ (на 30 % выше) и значением коэффициента распределения иода (для иодофора ПЭОЗ – 1,47 и иодофора ПВП – 1,1). При этом оба иодофора проявляют близкую антимикробную активность против штаммов *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*.

3. Взаимодействие полиалкилоксазолинов ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ с иодом усиливается с повышением электронодонорных свойств алкильного заместителя в ряду $-\text{CH}_3 < -\text{C}_2\text{H}_5 < -\text{C}_3\text{H}_7$ и характеризуется увеличением значений коэффициента распределения иода в системах иодофоров и констант Хаггинса.

Теоретическая значимость работы

Установленные основные закономерности комплексообразования поли(2-оксазолинов) с иодом могут быть использованы для разработки новых иодсодержащих полимерных композиций с антимикробными свойствами и развитию направления межмолекулярного комплексообразования поли(2-оксазолинов) с высоко- и низкомолекулярными соединениями.

Практическая значимость исследования

Полученные в работе иодофоры на основе поли(2-оксазолинов) перспективны для создания новых лекарственных форм антисептического и антибактериального назначения (накожные, мукоадгезивные, буккальные, вагинальные и др.)

Соответствие направлениям развития науки или государственным программам

Диссертационная работа выполнялась в рамках программы грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан АР08052780 «Разработка технологии получения новых вагинальных лекарственных форм на основе гидрофильных полимеров» 2020–2022 гг.

Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на Шестнадцатой Санкт-Петербургской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы науки о полимерах» (РФ, 2022 г.).

Личный вклад автора заключается в непосредственном выполнении экспериментальной части работы, участии в анализе, обобщении и интерпретации полученных экспериментальных данных.

Публикации. В результате проведенных исследований в рамках диссертационной работы было опубликовано в соавторстве 6 научных работ, в том числе 1 статья в международном рецензируемом журнале European Polymer Journal (Q1, перцентиль 90 %), 1 обзорная статья в журнале Review Journal of Chemistry (новое наименование Reviews and Advances in Chemistry, издательство Pleiades Publishing, Ltd., распространяется Springer Nature), 1 статья в журнале «Химический Журнал Казахстана», входящих в перечень журналов, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, а также материалы и тезисы 3 докладов на международных научных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертации изложена на 113 страницах машинописного текста и включает введение, 4 раздела, заключение, 21 таблицу, 56 рисунков, список использованных источников из 203 наименований.

1 АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Полимерные иодофоры: получение, свойства и биомедицинские применения

Иод с давних пор использовался в качестве антисептика для профилактики и лечения широкого спектра инфекций. Но применение иода ограничивалось такими нежелательными факторами, как раздражение, повышение чувствительности, окрашивание как биологических, так и искусственных поверхностей, низкая растворимость в воде и высокое давление паров. В начале 1950-х годов «покорение» иода началось с изучения комплексообразования с некоторыми полимерами, что привело к появлению нового класса соединений под названием «иодофоры» [1].

Иодофоры – химические комплексы, содержащие смесь молекулярного иода, ионов иодида и солубилизирующего вещества [2]. Распространенное применение в качестве солубилизаторов находят некоторые природные и синтетические водорастворимые полимеры, и неионогенные поверхностно-активные вещества. Комплексообразование с полимерными носителями не только увеличивает растворимость молекулярного иода, но также способствует его пролонгированному высвобождению [3] и снижению его равновесной концентрации в свободном виде [4 стр. 379].

Иод обладает антимикробными и антисептическими свойствами. В отличие от антибиотиков, которые локализуются в определенном месте, иод одновременно воздействует на все органы микробных клеток. Воздействие иода приводит к быстрому разрушению мембран и цитоплазмы [4 стр.384-385]. При исследовании влияния иодофора поливинилпирролидон-иод (ПВП-иод) на микробные клетки методами электронной микроскопии и биохимического анализа наблюдались быстрое разделение цитоплазмы, коагуляция нуклеотидов и потеря ферментативной активности. Клетки разрушались не полностью, но образование пор в их стенках приводило к утечке клеточных компонентов [5].

Широкий спектр применения иодофоров открывает возможности для получения нескольких видов лекарственных форм на основе иод-полимерных комплексов, таких как растворы, мази, пенки, пленки, мукоадгезивные таблетки и др. Иодофоры стабильны при длительном хранении и побочные реакции крайне редки [6]. В последнее время возрастает интерес к созданию новых иодсодержащих полимерных систем. Например, комплексы полиакрилонитрила (ПАН) изучались для создания новых функциональных материалов [7–9], полиуретановых мембран как эффективных антимикробных систем [10, 11], водоочистителей [12], нанокомпозитов [13], комплексов с поли(L-молочная кислота) как молекулярные переключатели в нанотехнологии [14].

1.1.1 Получение иодофоров: основные способы получения и механизм образования комплексов

Иодофоры могут быть получены несколькими способами, такими как растворение полимера в водном растворе I_2/KI , взаимодействием с парами иода

и путем полимеризации мономеров в присутствии иода. Водный раствор KI обычно добавляют в систему иод-полимер для улучшения растворимости I₂ и образования ионов I⁻, I₃⁻ и I₅⁻, участвующих в комплексообразовании. Комплексообразование проходит по следующим уравнениям реакций (1-3) [4 стр. 379]:



где R - структурные участки иодофора, способного к комплексообразованию благодаря стерическим и электронным факторам.

Иод, как кислота Льюиса, легко реагирует с донорами электронов, образуя комплексы с переносом заряда [16]. Данный механизм был подтвержден результатами электронно-спиновой спектроскопии [17]. К богатым электронами молекулам, именуемым основаниями Льюиса, относятся соединения, содержащие π-связи (в том числе ароматические и гетероциклические соединения), особенно если их донорная способность усилена электронодонорными заместителями.

Циклодекстрины (ЦД) – циклические олигосахариды, полученные из крахмала с помощью ферментативной реакции с цикломальтодекстрин-глюкотрансферазой, обладают способностью образовывать комплексы с «гостевыми» молекулами в водных растворах за счет гидрофобного взаимодействия, водородных связей и ван-дер-ваальсовых сил [18]. Установлено [19], что α-ЦД значительно повышали интенсивность поглощения раствора иода по сравнению с чистым водным раствором иода, тогда как β- и γ-ЦД незначительно увеличивали поглощение. α-ЦД образует более прочные комплексы с I₂ и/или I₃⁻, чем β- и γ-ЦД [20]. Основной механизм комплексообразования: включение ионов I⁻, I₃⁻ в структуру ЦД [21].

Комплексы поливинилового спирта (ПВС) с иодом были достаточно подробно изучены многими авторами. Методом дифракции рентгеновских лучей показано, что прямая полииодидной цепочки с периодичностью в 3,1 Å лежит параллельно направлению ориентации ПВС. Количество атомов иода в полииодидной цепочке зависит от метода приготовления иодофора. На основе ширины дифракции рентгеновских лучей было предположено, что полииодидные цепи состоят из 15 и больше атомов иода, и в результате комплексообразования ПВС с иодом образуются ионы I₅⁻. Heyde с соавторами установили, что причиной резонанса Раман-спектров является формирование комплексов ПВС-иод и предположили, что в результате комплексообразования ПВС с молекулярным иодом образуется I₃⁻ [22].

Синдиотактическая форма образует комплекс с иодом при 30°C и при более низкой концентрации полимера в растворе, тогда как атактический полимер

вовсе не образует комплексов при таких условиях. Предполагается, что комплексы образуются путем включения полииодидных цепочек в агрегаты синдиотактического поливинилового спирта (рисунок 1) [23]. При помощи квантово-химических расчетов было выявлено существование водородных взаимодействий между атомом водорода гидроксильной группы поливинилового спирта и ионом иода [24]. Методами мало- и широкоуглового рассеяния рентгеновских лучей изучены фибрилляция и комплексообразование в процессе одноосновного растяжения пленки ПВС в растворе, содержащем I/I_2 ионы. Результаты показали, что во время растяжения образуются нанофибрилы, которые на последней стадии растяжения периодически упаковываются с расстоянием 10 нм. В целом, присутствие иода снижает кристалличность ПВС, что является следствием комплексообразования [25].

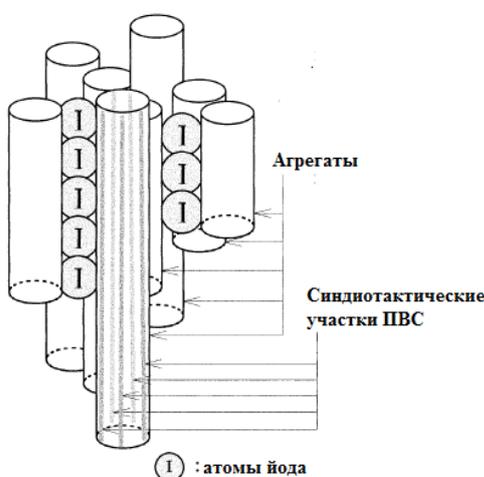


Рисунок 1 - Агрегатная модель комплекса ПВС-иод. Перепечатано из [29] с разрешением John Wiley and Sons

Повидон-иод представляет собой комплекс ПВП с иодом, который содержит 1-12 % свободного иода [26]. ПВП взаимодействует с иодом по N-карбонильной группе пиррольного кольца по схеме, приведенной на рисунке 2. Структура повидон-иода состоит из протонированных ПВП звеньев, связанных между собой водородными связями с включениями трииодидных анионов [27]. Взаимодействие полимера с иодом происходит в две стадии: 1) сначала иод, обладающий выраженными акцепторными свойствами, образует связь со свободной электронной парой кислородного атома пирролидонового кольца; 2) при диссоциации комплекса, освобождающиеся атомы иода реагируют с молекулами иода, образуя ионы трииодида, которые, в свою очередь, могут связываться с иодом, присоединенным к атому кислорода пирролидона, что приводит к образованию внутри- и межмолекулярных связей с помощью ионных мостиков [28]. Методом Раман-спектроскопии показано, что характерные колебания иода и его полииодидных производных (I_3^- и I_5^-) вызывают сильные пики в спектре комбинационного рассеяния в области ниже 300 см^{-1} в зависимости от способа приготовления исходных образцов комплекса повидон-

иод. Небольшие сдвиги в положении карбонильной полосы в сторону увеличения являются следствием конформационных изменений структуры полимера из-за действия галогена [29]. Повидон-иод получают тремя методами: действием парообразного иода [30], смешиванием растворов ПВП и иода [31], а также выдерживанием смеси сухих ПВП и иода при 80-90°C до достижения постоянной концентрации титруемого иода [29].

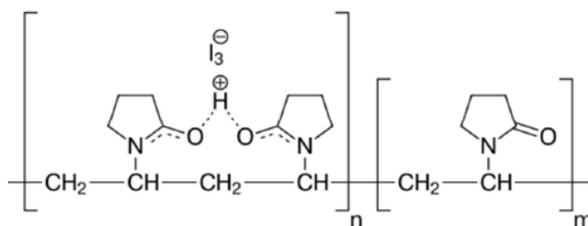


Рисунок 2 - Комплекс иод-ПВП. Перепечатано из [33] с разрешением American Chemical Society

Взаимодействие крахмала с иодом известно с 1814 года, когда сотрудники *Colin* и *de Claubry* [3] изучали влияние иода на различные виды крахмала. С тех пор эта реакция стала одной из основных в качественном и количественном анализе для определения иода, амилозы и соединений амилопектина [33], в лечении женских гинекологических заболеваний [15], иодной недостаточности организма [34], определения решений по лечению гипергидроза [35] и др. Глубокий сине-черный осадок образуется при смешивании растворов иода и крахмала. Крахмал состоит из линейной и спиралевидной амилозы (10–20 %) и разветвленного амилопектина (80–90 %) (рисунок 3). Темно-синий цвет иод-крахмала связан с максимумом поглощения комплекса иода-амилозы при $\lambda_{\max}=650$ нм, потому что сродство иода к амилозе составляет 20 %, а к амилопектину <1 %. Комплекс амилопектина с иодом окрашен в красно-фиолетовый цвет с максимумом поглощения при 540 нм [17]. Структура комплекса крахмал-иод представляет собой левовращающую спираль с полииодидной цепью, которая изучена титриметрией [36-38]. Методами Раман-спектроскопии и УФ-спектроскопии показано, что упорядоченная структура крахмал-иодного комплекса присутствует не только в кристаллическом состоянии, но и в растворе [39]. Методом атомно-силовой микроскопии [40] изучено, что макромолекулы крахмала агрегируют в присутствии паров иода или в растворе содержащем иод, образуя при этом тонкодисперсные (сети, цепочки) и сложные спиральные структуры в зависимости от количества адсорбированного иода. Спектроскопические данные показывают, что комплекс с переносом заряда образуется между кислородом гликозидной и гидроксильной групп амилозы и иодом [41]. Сшитые катионные производные крахмала, полученные реакциями с эпихлоргидрином или 2,3-эпоксипропилтриметиламмонием хлорида [2], показали высокую степень адсорбции анионов иода из растворов. В работе [42] получены комплексы иода и сшитых катионных производных крахмала: N-(2-гидроксил)пропил-3-триметиламмоний хлористый крахмал и N-(2-гидроксил)пропил-3-

триметиламмоний-иодид крахмал. В результате ионообменной реакции производных крахмала и иода образовались ионные комплексы, которые показали сильную антибактериальную активность в отношении патогенных микроорганизмов загрязненной воды.

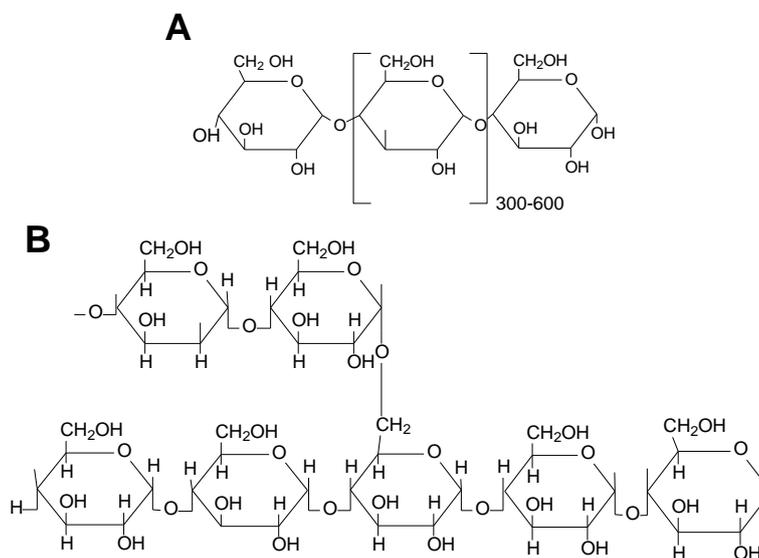


Рисунок 3 - Структура амилозы (А) и амилопектина (В)

Авторы [43] иодировали в растворе этанола натуральную камедь, гуммиарабику, природный полимер после ацилирования. Результаты работы показывают, что иод взаимодействует с $-C=O$ группой ацилированной камеди и количество доступного иода из комплекса составляет около 17,08%, тогда как повидон-иод содержит его 13,5 %. Полученный иодофор проявляет антимикробную активность в отношении *E.coli*.

Хитозан это катионный полисахарид, получаемый N-деацетилированием хитина, являющегося основным компонентом экзоскелета членистоногих и ряда других беспозвоночных, а также входящего в состав клеточной стенки грибов [44, 45]. В этой связи в его структуре практически всегда присутствуют остаточные ацетилированные звенья (рисунок 4).

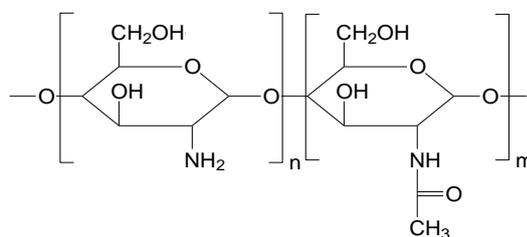
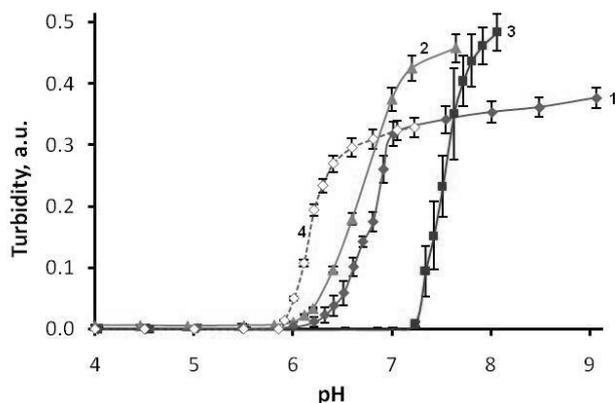


Рисунок 4 - Структура хитозана

Растворимость хитозана в воде существенно зависит от pH раствора и от степени деацетилирования и кристалличности его макромолекул. На рисунке 5

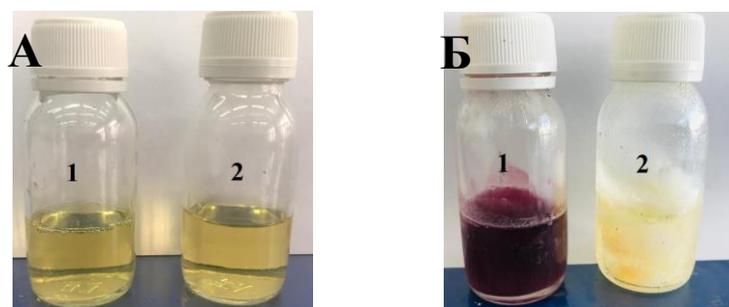
приведена зависимость мутности растворов хитозана с различными степенями деацетилирования от pH среды. Видно, что хитозан с высокой степенью деацетилирования [46] растворим только в кислых средах, а при повышении $pH > 6,5$ его растворы мутнеют [47]. Такое поведение хитозана связано с его полукристаллической природой, а также возможностью протонирования его аминогрупп в кислых средах и депротонирования при повышении pH. Полуацетилированный хитозан со степенью деацетилирования $\sim 50\%$ проявляет растворимость в воде уже в более широком интервале изменения $pH < 7,2$, что связано с частичной потерей его кристалличности из-за менее регулярного распределения ацетильных звеньев. А полностью деацетилированный хитозан является наименее растворимым из-за большей кристалличности.



1 – хитозан; 2 - деацетилированный хитозан; 3 – полуацетилированный хитозан; 4 – повторное растворение осаденного хитозана.

Рисунок 5 - Влияние pH на мутность водных растворов хитозана.
Перепечатано из [52] с разрешения Wiley and Sons

В работе [48] показано, что комплекс хитозана с иодом дает максимум поглощения при 500 нм. По результатам ЯМР-спектроскопии установлено, что иод связывается с гидроксильными группами и гликозидными атомами кислорода N-ацетил-D-глюкозамина. Хитозан не образует цветных комплексов с иодом при комнатной температуре и выше. Однако, при замораживании образуется фиолетовый раствор (рисунок б) из-за конформационных изменений.



1 – комплекс хитозан-иод; 2 – раствор иода

Рисунок 6 – Изменения окраски растворов до (А) и после (Б) замораживания

В работе [49] взаимодействие иода с хитозаном было исследовано методом Раман-спектроскопии. Установлено, что иод взаимодействует с хитозаном по аминогруппам. Основным видом иода, участвовавшим в комплексообразовании, является I_3^- (интенсивность полосы при 110 см^{-1} намного сильнее, чем при 169 см^{-1}). Аминогруппы, расположенные с наружной стороны двойной спиралевидной конформации макромолекул хитозана, могли взаимодействовать с иодом методом физической адсорбции, окружая себя I_3^- . Также возможно частичное окисление хитозана молекулярным иодом. Поскольку хитозан растворим в воде только в кислых средах, это затрудняет исследование комплексообразования с молекулярным иодом из-за присутствия посторонних веществ. В работе [50] сухой хитозан выдерживали в герметично закрытом сосуде, заполненном парами кристаллического иода или иодсодержащего раствора. При этом сорбция полимером паров иода над водно-спиртовыми растворами по величине максимального значения степени и скорости сорбции значительно превышает сорбцию паров над водно-солевыми растворами иода. Полученные образцы показали устойчивость во времени. Комплексы иода можно получить также с производными хитозана. Так *Yang Tang* с соавторами [51] получили новый комплекс смешением N-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хлорида и хитозана с иодом в этаноле. Методом ИК-спектроскопии показано, что взаимодействие иода с производным хитозана осуществляется по типу комплекса с переносом заряда, где отрицательно заряженный ион иода взаимодействует с положительным атомом азота.

Целлюлоза и некоторые её производные, представленные на рисунке 7, не образуют цветных комплексов с иодом [17, 52]. Дифракцией рентгеновскими лучами изучена структура комплексов целлюлозы с иодом [53]. В отличие от амилозы макромолекулы целлюлозы имеют вытянутую стержневую конформацию. Рентгеноструктурный анализ показал, что комплекс состоит из столбчатой структуры иода, зажатой между вытянутыми цепями целлюлозы. Иод образует с гидроксильными группами целлюлозы комплекс с переносом заряда. *Wang* с соавторами [54] исследовали взаимодействие между иодом и этилцеллюлозой. Установлено, что взаимодействие приводит к образованию комплекса с переносом заряда между кислородом эфирной группы этилцеллюлозы и иодом. Методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии показано, что иод присутствует в двух формах: I_3^- и I_2 . По результатам дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) в структуре этилцеллюлозы происходит переход кристалл - жидкий кристалл под воздействием иода. Существование жидкокристаллической фазы в комплексе было показано и по данным спектроскопии кругового дихроизма. Диффузия иода в аморфные участки полимера может приводить к комплексообразованию с полимерными цепями. Образование комплекса характеризуется появлением новой полосы поглощения или смещением, как и в случае этилцеллюлозы [55].

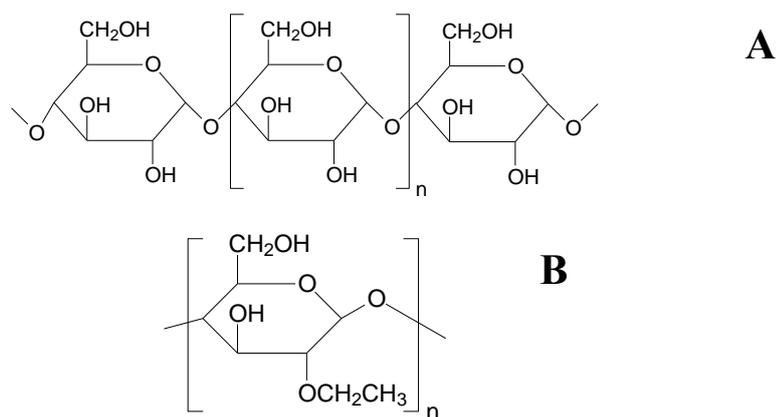


Рисунок 7 – Структурные формулы целлюлозы (А) и этилцеллюлозы (В)

Линейный ПЭГ способен образовывать комплексы с молекулярным иодом в растворе и в твердом состоянии [56]. Было изучено влияние молекулярной массы ПЭГ на его взаимодействие с иодом [57]. ПЭГ с молекулярной массой 200 и степенью полимеризации, равной 5, не взаимодействовал с иодом. При увеличении молекулярной массы ПЭГ в спектрах комплексов наблюдаются полосы поглощения при 295 и 365 нм. Таким образом для комплексообразования ПЭГ с иодом необходимым условием является степень полимеризации выше 6. Взаимодействие иода с ПЭГ происходит с образованием комплекса с переносом заряда, которое индуцируется между атомами иода и кислорода, содержащимся в полимере. Цвет комплекса зависит от длины цепи полиоксиэтилена [58] и может изменяться от светло-красного до темно-коричневого. Водные растворы ПЭГ могут экстрагировать иод из растворов хлороформа и четыреххлористого углерода [59]. Давление паров иода над системой ПЭГ-иод было значительно ниже, чем над чистым иодом.

1.1.2 Области применения полимерных иодофоров

Иод-полимерные комплексы активно используются в фармацевтике, ветеринарии, медицине, в производстве дезинфицирующих веществ и в охране окружающей среды. Как было отмечено ранее, иод - универсальный антисептик, применение которого было ограничено раздражающим действием при контакте с кожей. Иод-полимеры лишены этих недостатков и находят применение в качестве дезинфицирующих средств, антимикробных и антибактериальных препаратов. Антибактериальная активность ПВП-иод проявляется в диапазоне рН 2,5-7,0. Исследования *in vivo* показали, что в течение 60 секунд после контакта со слизистой глаза ПВП-иод убивает 96,7% бактерий [60]. Иод-ПВП обладает многими характеристиками, необходимыми для лечения ран, проявляя широкий спектр антимикробного действия [61], включая вирусы [62], грибки [63] и паразиты, отсутствие резистентности, эффективность по сравнению с биопленками, хорошая переносимость, и действие на воспаленные участки кожи, а также отличную способность образовывать пленки [46]. Поэтому данный

йодофор является идеальным антисептиком для кожи и слизистых оболочек в процессе подготовки к операциям.

В работе [64] исследованы вируцидная активность и цитотоксичность в клеточной культуре двух лекарственных форм повидон-иода: водный раствор и липосомальная композиция. Вируцидная активность против вирусов гриппа А, простого герпеса типа 1, аденовируса и человеческого риновируса водного раствора и липосомальной формы повидон-иода оказалась одинаковой. Цитотоксическая концентрация для водного раствора повидон-иода составила 0,01–0,07 % и 0,03–0,27 % для липосомальной формы. Определение высвобождения лактатдегидрогеназы, фрагментации ДНК (иммуноферментный анализ) и обрыв нити ДНК (TUNEL-анализ) после действия повидон-иода в течение 24 часов на фибробласты легких человеческого эмбриона показало, что в клетках, обработанных 0,08–0,32 % водным раствором повидон-иода, преобладает некроз, а в клетках, обработанных липосомальной композицией эквивалентной концентрации - апоптоз. Апоптотический путь гибели клеток является регулируемым процессом, тогда как некроз осуществляется под действием внутренних и внешних сил. Поэтому липосомальная форма повидон-иода является более перспективной лекарственной вещью для местного применения в профилактике и лечении инфекции глаз и верхних дыхательных путей.

Препарат «Бетадин» на основе повидон-иода использовался для исследования влияния йодофора на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Минимальная эффективная концентрация препарата для полной инактивации ВИЧ составила 0,25 %. Этот результат позволяет использовать повидон-йод в качестве местного антисептика против ВИЧ в клиниках и лабораториях [65]. В другом исследовании [66] 6 видов препаратов на основе повидон-иода с концентрацией от 0,23 % до 2,0 % были использованы для определения влияния на поведение клетки вируса птичьего гриппа типа А. Влияние исследовалось смешением 0,25 мл препарата ПВП-йод с 0,25 мл тестируемого вируса и инкубированием при 25°C в течение 10 сек. Реакцию останавливали добавлением фосфатного буферного раствора, содержащего 0,5 % тиосульфата натрия. Как показали результаты, вирусные штаммы были снижены до уровня ниже предела обнаружения путем инкубации только за 10 сек. со всеми препаратами ПВП-йод, что показывает эффективность повидон-иода при профилактике и борьбе с вирусами птичьего гриппа типа А. Группой японских ученых в работе [62] изучалась инактивация ряда таких штаммов вирусов, таких как адено-, рота-, паротита, полиомиелита (тип 1 и 3), Коксаки, простого герпеса, краснухи, кори, гриппа и ВИЧ повидон-йодом и другими коммерчески доступными антисептиками в соответствии со стандартизированными методиками *in vitro*. В исследовании использовались следующие антисептики: раствор повидон-иода, жидкость для полоскания горла на основе повидон-иода, крем повидон-йод, глюконат хлоргексидина, гидрохлорид алкилдиаминоэтил глицина, хлорид бензалкония (ХБА) и хлорид бензетония (ХБТ). В результате препараты на основе повидон-иода полностью инактивировали вирусы герпеса,

краснухи, паротита, гриппа, безоболочечного рота- и оболочечного ВИЧ, тогда как вирусы оболочечной кори, адено-, безоболочечного рино- и полиомиелита были частично чувствительны к максимальной дозе препарата. Вирусы краснухи, кори, паротита и ВИЧ были чувствительны ко всем антисептикам, ротавирус был инактивирован ХБА и ХБТ, а адено-, полио- и риновирусы не реагировали на коммерческие антисептики. Таким образом, повидон-йод обладает широким спектром антивирусного действия, охватывающим вирусы как с оболочкой, так и без, по сравнению с другими коммерческими антисептиками.

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом (SARS-CoV), впервые был зарегистрирован в ноябре 2002 г. в г. Гандун, Китай. В период с ноября 2002 г. по июль 2003 г. вирус унес жизни 774 человек [67]. Антивирусная активность повидон-йода против коронавируса была исследована в работе [68]. Обработка SARS-CoV препаратами на основе повидон-йода в течение 2-х минут снизила инфекционный титр с $1,17 \cdot 10^6$ ТЦД₅₀/мл (50%-ная тканевая и цитопатическая доза) ниже предела определяемого уровня. Эффективность повидон-йода была эквивалентна действию 70 % этилового спирта. Применение спреев и растворов для полоскания горла на основе повидон-йода имеет важное профилактическое значение. В последней декаде 2019 г. появился новый коронавирус SARS-CoV-2 в провинции Ухань, Китай. 11 марта 2020 г. SARS-CoV-2 признан Всемирной Организацией Здравоохранения пандемией. В исследовании [69] предлагают использовать спреи с 0,5% повидон-йодом в дозировке 0,28-0,30 мл в каждую ноздрю для пациентов и медработников. Общая доза йода при этом составит около 0,33 мг, что не должно вызывать побочных эффектов. Для полоскания ротовой полости авторы [67] предлагают использовать 9 мл 0,5% раствора повидон-йода в течение 30 сек. Общая доза йода при этом должна составить около 0,05 мг. Показано, что одно применение повидон-йода способно уменьшить патогенную микрофлору полости рта в течение 3 часов.

В мире известно около 400 наименований фармацевтических препаратов (дженериков) на основе йод-полимерных комплексов [70]. Наиболее распространенными действующими веществами являются комплексы йода с ПВП и ПВС. Как видно из таблицы 1 препараты в основном применяются для первичной обработки кожи, открытых ран, участков инфицирования и дезинфицирования приборов и участков организма перед хирургическими операциями.

Неадгезивная повязка INADINE представляет собой вязкую ткань с низкой адгезией, пропитанную полиэтиленгликолем и содержащую 10 % повидон-йода с 1%-ной концентрацией свободного йода. Повязки зарекомендовали себя как хорошие неприлипающие антисептики при первичной обработке раневых участков кожи. В работе [71] проведен тщательный обзор результатов клинических испытаний повязок с соединениями йода. Было найдено, что йод-содержащие повязки превосходят сульфадиазин-содержащие повязки, но уступают повязкам с рифамицином. При использовании йод-содержащих

повязок не наблюдалось нарушений функций щитовидной железы и ухудшения процесса заживления ран. 5 %-ная мазь иод-ПВП также превосходит сульфадиазин серебра в заживлении ран [72]. Показано, что данный препарат эффективен и хорошо переносится и в педиатрии [73].

Таблица 1 - Промышленно выпускаемые иод-полимер содержащие препараты. Данные взяты из источников [74–77].

Препарат	Действующее вещество, концентрация	Производитель	Форма выпуска	Действие препарата
1	2	3	4	5
Betadine	Повидон-иод (0,25%–10%)	Avrio Health (США), MundiPharma (Великобритания)	Раствор для местного и наружного применения, суппозитории вагинальные, мазь для наружного применения, вагинальный гель	Антибактериальные, антисептические средства, используемые, как для людей, так и для животных
Recuro Vaginal	Повидон-иод (0,30%)	Iona Pharmacy LLC (США)	Раствор для спринцевания	
Аквазан	Повидон-иод (10%)	ООО Иодные технологии и маркетинг (Россия)	Раствор для местного и наружного применения	
Иодовидон	Повидон-иод (0,50%)	Алтайвитамины (Россия)	Спрей для наружного и местного применения	
Йовидокс	Повидон-иод (200 мг)	Тульская фармацевтическая фабрика ООО (Россия)	Суппозитории вагинальные	
Иодосепт	Повидон-иод (200 мг)	ЮжФарм (Россия)	Суппозитории вагинальные	
Иодиол (Синий иод)	ПВС-иод (1 %)	Ивановская фармфабрика (Россия), Троицкий иодный завод ОАО (Россия)	Раствор для наружного применения	
Йокс	Аллантоин + Повидон-Иод (8,5 %)	АЙВЭКС Фармасьютикалс с.р.о. (Чехия)	Спрей для местного применения	Противовоспалительное средство

1	2	3	4	5
Inadine	Повидон-йод (10 %)	Kinetic Concepts, Inc. (США)	Неадгезивная повязка	Антибактериальная повязка
Iodosorb, Iodoflex	Кадексомер+йод (0,9 %)	Smith & Nephew (Великобритания)	Гель и повязка	Антибактериальное средство для лечения инфицированных ран и язв
Iodozyme	Полимерный гель+йод. Содержание свободного йода 0,20 масс. % [78]	Archimed LLP (Великобритания)	Ранозаживляющая повязка	Антибактериальное средство для лечения инфицированных ран и язв

Влияние микробной инфекции при ожоговых ранах может быть очень существенным, так как микроорганизмы могут способствовать прогрессированию частичного ожога до полного с серьезными последствиями. В исследовании [79] пациенты с различными размерами ожогов проходили курс лечения мазями, содержащими йод-ПВП в сочетании с антибиотиками, системными витаминами Е и С для облегчения оксидантного стресса ожоговых ран. В результате лечения йод-ПВП содержащими мазями эффективность составила 15,3% и время заживления - 4 дня, что способствует понижению больничных расходов на содержание больных в стационаре. Кроме того, никаких неблагоприятных эффектов не наблюдалось. Действие йод-ПВП на нейтрофилы и радикалы кислорода важно для пациентов с сопутствующими травмами кожи (например, открытое кровотечение). *Landsman* с соавторами [80] получили полимерные гемостатические материалы с памятью формы на основе гидрогеля полиэтиленгликольдиакрилат-ПВП-йод для остановки кровотечения ран. Гидрогели показали увеличение поглощаемости в 19 раз по сравнению с гидрогелями без повидон-йода и высокую антибактериальную активность. В работе [81] были получены гемостатические макропористые полимерные пены по типу эмульсий с большим объемом дисперсной (внутренней) фазы на основе ПЭГ и акрилата натрия. Полимерные пены были погружены в раствор йода для придания антимикробной активности. Замедленное высвобождение йода в течение 48 часов достигается при высокой его концентрации в растворе, в то время как низкая концентрация приводит к быстрому выбросу. Данные комплексы показали активность по отношению к бактериям *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Лецитин – это поверхностно-активное вещество, которое также очень хорошо связывается с йодом. Его применяют при изготовлении полимерных пленок (повязок) для обеспечения однородного распределения йода. Авторы работы [82] использовали гидроксिलированный лецитин для улучшения

комплексообразующей способности композитной пленки на основе карбоксиметилцеллюлозы и альгината натрия с иодом. Такие композитные пленки показали высокое содержание иода, хорошие набухающие свойства, рН-контролируемое высвобождение иода (рисунок 8) и отличные антибактериальные свойства. Процесс высвобождения иода из композитной пленки подчинялся законам диффузии и модели Хигучи. Скорость высвобождения иода увеличивалась по мере увеличения рН. С увеличением рН происходит диссоциация -COOH групп лецитина, разрыв водородных связей и электростатическое отталкивание отрицательно заряженных карбоксильных групп, что приводит к более быстрому высвобождению иода из композитной пленки.

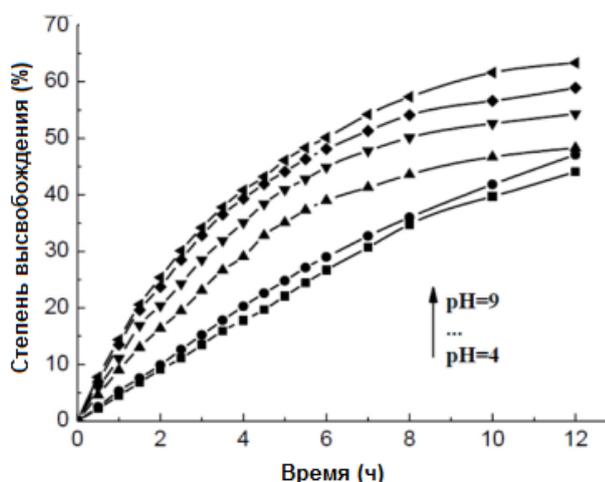


Рисунок 8 – Влияние рН на степень высвобождения иода. Перепечатано из [82] с разрешения издательства Elsevier

Для предотвращения послеоперационных последствий лечения вагинальных инфекций в исследовании [83] использовали комплекс иода с сополимерами акрилат натрия-N-винилпирролидон и карбоксиметилхитозаном. Результаты клинических испытаний показали эффективность лечения с помощью полученной композиции по сравнению со стандартной методикой лечения.

В работе [84] использовали 10 % раствор иод-ПВП различной концентрации для полевой дезинфекции воды против кишечной палочки *E. coli*. В результате исследования оптимальными условиями для подавления образования колоний кишечной палочки являются: соотношение разбавления 10 % раствора иод-ПВП 1:1000, время контакта - 15 мин и диапазон температуры 10-30°C. Соотношение 10 % раствора иод-ПВП 1:1000 содержит около 10 мг свободного иода на 1 л воды. Это количество свободного иода является наиболее безопасным для экстренной полевой очистки воды.

Для решения проблемы прилипания бактерий к поверхности мембранных фильтров авторы работы [85] предложили использовать полимерные композитные мембраны на основе системы хитозан/ПЭГ/многослойные углеродные нанотрубки, пропитанные иодом. Мембраны были приготовлены

смешением подкисленного раствора хитозана и раствора, содержащего ПЭГ и коммерческие многослойные углеродные трубки, отливанием мембраны и включением иода методом обращения фаз. Включение иода в мембрану приводит к усилению гидрофильности и пористости. Содержание свободного иода в данных композитных мембранах составило от 0,00 до 0,31 мас. % (КМ-0, КМ-0,10, КМ-0,17 и КМ-0,31). Эти композитные мембраны показали большую эффективность в борьбе с кишечной палочкой (*Escherichia coli*) и золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) при концентрации иода 0,31 мас. % с коэффициентом эффективности бактерицидного действия 99,2 и 100,0 %, соответственно (рисунок 9).

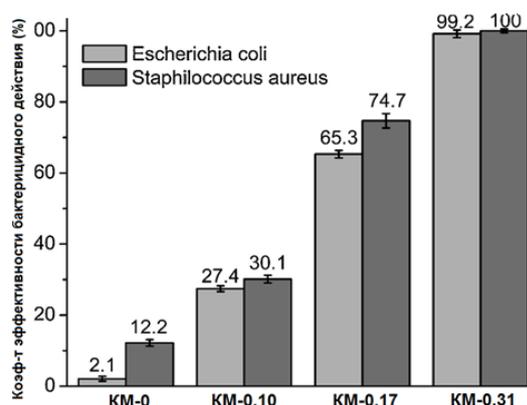


Рисунок 9 – Бактерицидное действие композитных мембран на основе хитозан/ПЭГ/многослойные углеродные нанотрубки, пропитанных иодом (КМ-0, КМ-0,10, КМ-0,17 и КМ-0,31) против *E. coli* и *S. aureus*. Перепечатано из [85] с разрешения издательства Elsevier

Согласно данным [86] широкое применение иод и его соединения находят в качестве контрастного агента в компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В основном, разработанные контрастные вещества представляют собой ионные и неионные комплексы иода. Актуальным является создание иодированных контрастных веществ с длительным пребыванием в крови. Иодополимеры могут отвечать данным требованиям, так как многие биомедицинские полимеры являются гемосовместимыми. Так, в работе [87] были получены многослойные микрочастицы, состоящие из ядра CaCO_3 и иод-полимерных слоёв, адсорбированных на нем. В качестве комплексообразователя с иодом был выбран нетоксичный и биоразлагаемый хитозан. Максимальное количество загруженного иода составило 450 мкг на 1 г карбоната кальция. Уникальные наночастицы иода, ковалентно связанные с ПЭГ, с временем полураспада в крови равным 40 часов были получены в работе [88]. Это позволяет использовать их для визуализации микрососудов и опухолевой массы. Исследование токсичности наночастиц с иодом проводили на мышах, внутривенно вводя 4 г иода на 1 кг наночастиц. В роли контрольных образцов выступали мыши, которым вводили физиологический раствор. В результате мыши, которым вводили 4 г иода на 1 кг наночастиц, показали нормальный

прирост веса в сравнении с контрольными образцами и жили больше одного года без каких-либо неблагоприятных клинических эффектов. Полный анализ крови и метаболические исследования после 40 дней внутривенного введения наночастиц с иодом продемонстрировали результаты в пределах нормы и отсутствие токсичности наночастиц.

Для лечения иодной недостаточности в исследовании [89] предлагают погружать помидоры в раствор хитозан-иод. В результате образуется съедобная хитозан-иодная пленка с суточной нормой потребления иода (около 0,4 мкг иода на вес 1 помидора). Пленка увеличивает срок хранения помидоров и помогает их дольше держать свежими.

Перспективным является направление поиска новых лекарственных форм для целенаправленной доставки иода в труднодоступные места организма и увеличение времени его действия. Так, в работе [90] показано, что повидон-иод может применяться для лечения конъюнктивальных инфекций. Другое исследование показало эффективность повидон-иода при уничтожении патогенных вагинальных бактерий [91].

В некоторых случаях иод-ПВП находит ограниченное применение из-за короткого времени пребывания на слизистой оболочке, что не полностью способствует борьбе с микробными инфекциями. Сам по себе ПВП как неионный полимер не обладает высокой адгезивной способностью к слизистым обочкам [92]. Поэтому в работе [93] для улучшения мукоадгезивных свойств ПВП и иод-ПВП были синтезированы тиолированные частицы радикальной сополимеризацией N-винилпирролидона с 2-(2-акрилоилэтилдисульфанил)-никотиновой кислотой. Полученные тиолированные частицы показали хорошую способность к образованию гелей со свиным желудочным муцином в условиях увеличения вязкости. Показано, что тиолированные комплексы ПВП-иод обладали большей способностью к удерживанию на слизистых обочках, поэтому они могут быть рекомендованы для применения в качестве дезинфицирующего средства для защиты от микробных инфекций. Для изучения степени высвобождения иода из полимер-иодных комплексов (ПВП-иод и комплексы с вариантами тиолированного ПВП: ПВП-1, ПВП-2 и ПВП-3) были проведены эксперименты на слизистой оболочке кишечника свиньи в течение 3 часов при рН 6,8 в присутствии фосфатного буферного раствора. Результаты показали более длительное высвобождение иода из комплексов с тиолированным ПВП (50–70 %) по сравнению с комплексом ПВП-иод (более 90 %) (рисунок 10).

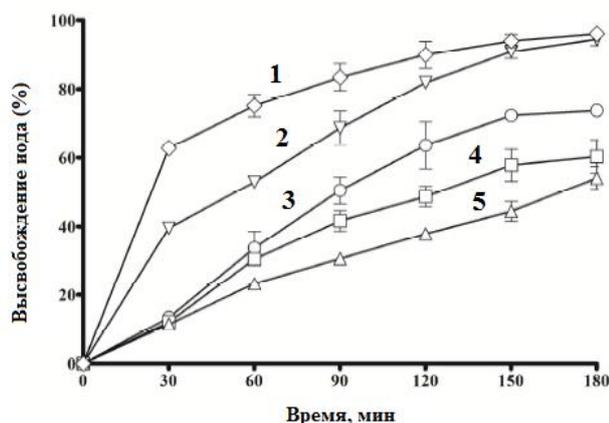


Рисунок 10 – Высвобождение йода из комплексов ПВП-йод (2) и комплексов йода с тиолированными ПВП-1 (3), ПВП-2 (3) и ПВП-3 (4). Свободный йод (1) - кривая контроля. Перепечатано из [93] с разрешения American Chemical Society

Для улучшения мукоадгезивных свойств и применения йода для обеззараживания слизистых участков организма в работе [94] была проведена модификация окисленного α -циклодекстрина цистеин-2-меркаптотикотиновой кислотой. Тиолированный α -циклодекстрин обладает хорошими мукоадгезивными свойствами из-за образования дисульфидных связей с богатыми цистеином субдоменами гликопротеинов муцина и уникальной способностью к образованию комплексов включения с гидрофобными лекарствами [95]. Кроме того, α -циклодекстрин хорошо растворим в воде и образует более стабильные комплексы с йодом, по сравнению с другими циклодекстринами [96]. В результате работы высвобождение йода *in vitro* составило 15 % в час, а мукоадгезивные свойства увеличились в 38 раз.

В патенте [97] описано получение гидрогеля на основе подкисленного уксусной кислотой раствора хитозана и раствора йода в присутствии глицерина по типу комплексов с переносом заряда. Данные комплексы хитозана и йода обладали высокой вязкостью и образовывали гель, который исчезал при встряхивании. Цвет комплекса изменялся от темно-коричневого до оранжевого и желтого цветов в зависимости от концентрации исходных веществ. При использовании данных комплексов для лечения ран заживление происходило довольно быстро, и кожа не окрашивалась. Гель, состоящий из наночастиц хитозана, повидон-йода и альгината, был получен также методом ионного гелеобразования [98]. Наночастицы хитозана с ванкомицином были получены ионным гелеобразованием в присутствии триполифосфата пентанатрия по методике, описанной в работе [99]. Затем раствор альгината, содержащий повидон-йод, наночастицы хитозана с ванкомицином сшивали в присутствии хлорида кальция для получения геля. Антибактериальные свойства, гемосовместимость и пролонгированное высвобождение ванкомицина и повидон-йода в течение 10–15 суток открывают возможности для применения полученного геля при лечении осложнений протезной пластики. Изучение гемосовместимости гелей альгината с повидон-йодом и наночастицами хитозана

проводили инкубированием с эритроцитами в физиологическом растворе. Было обнаружено, что процент гемолиза для всех составов составляет 5 %, что указывает на хорошую гемосовместимость. Некоторое незначительное количество гемолиза связано с положительным значением ζ -потенциала наночастиц хитозана. Также результаты по изучению изменения морфологии эритроцитов в контакте с гелями различных составов показали отсутствие изменений, за исключением нескольких эритроцитов с разрывом мембраны. Исследование жизнеспособности клеток показало 80 % через 24, 48 и 72 часа в присутствии экстрактов, полученных из гелей альгината с повидон-йодом и наночастицами хитозана. Морфология клеток осталась без изменений. Все это свидетельствует о безопасном применении разных составов гелей для клинических и доклинических исследований.

Новая композиционная повязка, полученная смешением растворов альгината натрия и повидон-иода, показала хорошие терапевтические результаты в заживлении ран [100]. Обработка клеток фибропласта крайней плоти человека в течение 24 часов экстрактом альгинат натрия - повидон-йод не повлияла на их жизнеспособность: 93,2 % клеток остались живыми (рисунок 11). Все процедуры *in vitro* проводились согласно стандартам ISO 10993. Полное заживление раны было достигнуто в течение 12 дней. Повязки на основе альгината натрия и повидон-иода являются биосовместимыми.

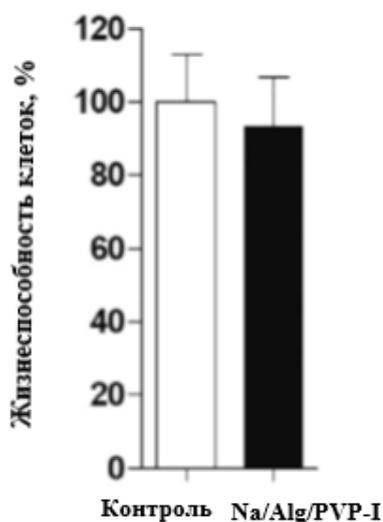


Рисунок 11 – Жизнеспособность фибробластов крайней плоти человека, обработанных экстрактом альгината натрия / повидон-иода в течение 24 часов по сравнению с контрольным образцом (100%). Перепечатано из [100] с разрешения Elsevier

Sai и другие [101] получили гель на основе привитого сополимера хитозан-ПВП с йодом путем смешения раствора комплекса ПВП-хитозан-йод с желатином. Привитой сополимер ПВП-хитозан был приготовлен прививкой хитозана к ПВП в местах защиты N_2 с диметил 2,2' - азобис (2-

метилпропионатом) в качестве инициатора. Комплекс данного полимера был получен добавлением небольшого количества раствора иода в этаноле. Свойства данного комплекса были изучены методами УФ-спектроскопии, ИК-спектроскопии и термогравиметрического анализа. Результаты эксперимента по высвобождению иода соответствуют кинетической модели высвобождения – законам диффузии Фика: в начале наблюдается взрывной эффект, ускоренное выделение лекарственного вещества вначале его высвобождения, затем процесс оставался постоянным в течение некоторого времени, демонстрируя замедленное высвобождение иода. Диаметры зоны подавления *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* гелем хитозан-ПВП-иод-желатин были более 16 мм, что демонстрирует значительную антибактериальную активность. Вышеперечисленные преимущества этой системы позволяют применить ее в качестве новых биомедицинских материалов для стерилизации. В другом исследовании [102] была получена мембрана, состоящая из смеси желатина, ПВП и сополимера гидроксипропил бигуанид хлорида и хитозана. Мембрана показала хорошие результаты по сорбции иода и длительно высвобождала его при уменьшении температуры.

Иодофоры широко применяются не только в медицине, но и в других сферах. Пленки комплексов ПВС-иод широко используются в качестве пластин для жидкокристаллических дисплеев благодаря своим превосходным поляризационным свойствам [103, 104]. В промышленности такие пластины получают путем погружения растянутой пленки поливинилового спирта в водный раствор KI-I₂.

Основная проблема современных производств – это загрязнение промышленными отходами, которые представляют опасность и серьезную угрозу жизнедеятельности окружающей среды. Разработка эффективной стратегии по захвату и удалению иода из промышленных сточных вод имеет большое государственное значение. Для этой цели в исследовании [105] был получен сополимер на основе N-винилпирролидона и винилацетата радикальной одностадийной сополимеризацией с регулированием состава исходной мономерной смеси. Сополимер N-винилпирролидона и винилацетата (N-ВП-ВА) использовался в качестве адсорбента иода из различных растворителей, таких как вода, этанол, циклогексан и петролейный эфир. Иод из сополимера легко высвобождался в присутствии крахмала и бактерий. На рисунке 12 показана зависимость антибактериальной активности от концентрации комплекса сополимера (N-ВП-ВА) с иодом против *E. coli* и *S. aureus*. Чистый сополимер (N-ВП-ВА) не способен убивать бактерии в области концентраций 0,01-0,5 мг/л, тогда как степень стерилизации для комплекса сополимера (N-ВП-ВА) с иодом достигла 24 % против *E. coli* и 32 % против *S. aureus* при концентрации образца, равной 0,01 мг/л. Степень стерилизации составила 100 % против *E. coli* и *S. aureus* при концентрации выше 0,05 мг/л (рисунок 12 А и В). Это открывает новые перспективы для безопасного удаления иода и его антибактериального применения. Данный сополимер в комплексе с иодом может найти широкое применение в восстановлении окружающей среды.

Микросферы сшитого хитозана [106] и хитозана с хлоридом серебра [107] также показали высокую эффективность по удалению радиоактивного иода из сточных вод. После нескольких регенераций микросферы не теряли высокой адсорбционной способности.

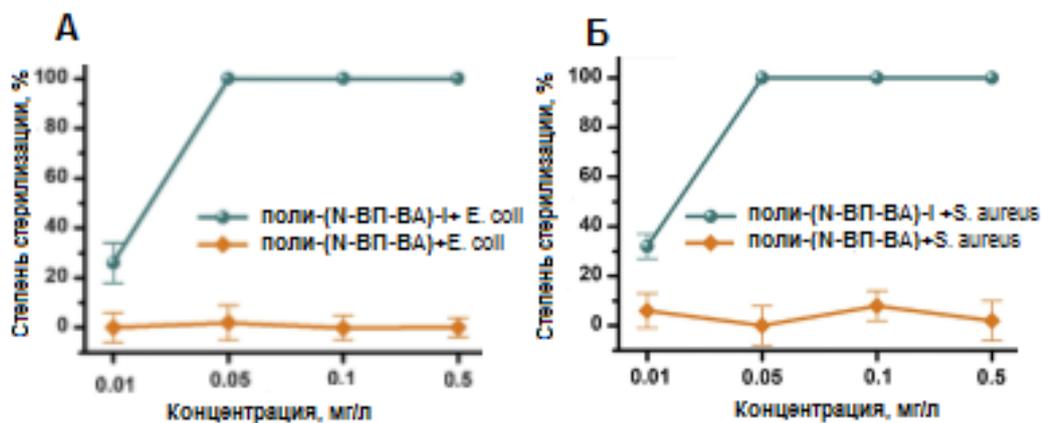


Рисунок 12 – Антибактериальная активность поли-(N-ВП-ВА)-I и поли-(N-ВП-ВА) против *E. Coli* (A) и *S. Aureus* (B). Перепечатано из [105] с разрешения издательства Elsevier

Таким образом иод-полимерные комплексы находят широкое применение в медицине, фармацевтике, и охране окружающей среды как очень эффективные антисептики и антимикробные средства. Моделирование структуры полимерного носителя открывает новые возможности для применения иодофоров в качестве обеззараживающих, противомикробных средств для лечения конъюнктивальных, вагинальных заболеваний и поражений слизистой оболочки полости рта.

1.2. Полиоксазолины: получение, свойства и применение

Поли(2-оксазолины) – это новый класс полимеров, который привлек значительное внимание исследователей в последние два десятилетия [109–111]. Этот класс полимеров включает несколько неионогенных поли(2-оксазолинов), таких как ПМОЗ, ПЭОЗ, ППОЗ и ПиПОЗ, растворимых в воде, обладающих превосходной биосовместимостью, цито- и гемосовместимостью [112], неиммуногенным характером [110].

Синтез этих полимеров был впервые осуществлен в 1967 году *Levy et al.* [113] методом катионной полимеризации с раскрытием кольца, однако они получили признание как многообещающие биомедицинские материалы только в последнем десятилетии [109–111]. Катионная полимеризация с раскрытием кольца осуществляется по типичному механизму полимеризации с ростом цепи через иницирование, рост и обрыв цепи (рисунок 13) [114]. Синтез проводят в герметичных контейнерах при $T=140^{\circ}\text{C}$ в присутствии ацетонитрила. Это связано с тем, что температура кипения ацетонитрила составляет 82°C , и, следовательно, при 140°C создается значительное избыточное давление в герметичном реакционном сосуде. Более того, исследования *Pummer* и др.

показали, что полимеризация оксазолинов может быть ускорена в 1,8 раза при микроволновом облучении по сравнению с обычным нагревом при 140°C [115]. Важную роль при полимеризации имеют чистота компонентов, задействованных в полимеризации (растворитель, инициаторы и мономеры), для предотвращения обрыва цепи и обеспечения низкой дисперсности.

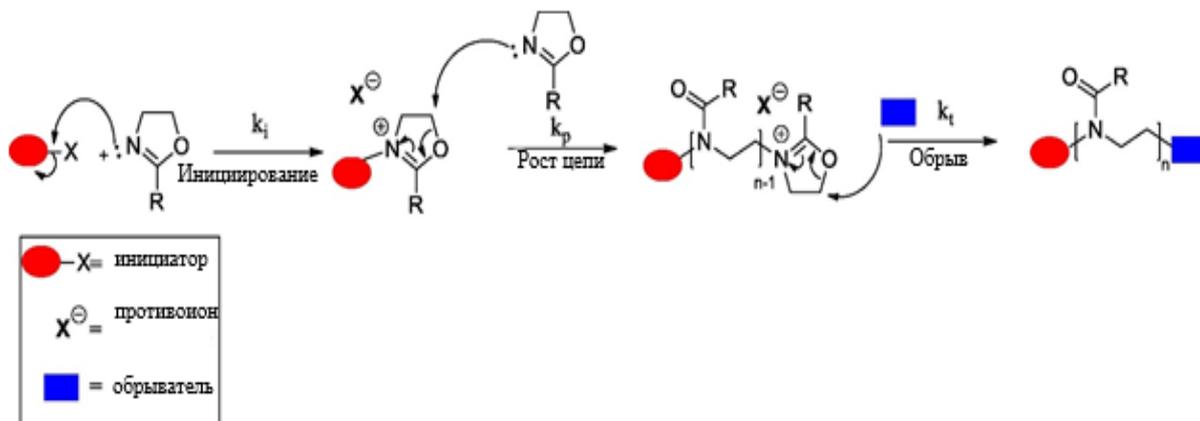


Рисунок 13 – Основные стадии катионной полимеризации с раскрытием цикла оксазолинов. Перепечатано из [121] с разрешения издательства Elsevier

Стадия иницирования включает в себя образование катиона оксазиния в результате экзотермической нуклеофильной атаки неподеленной пары азота 2-оксазинового мономера на электрофильный инициатор. Иницирование происходит очень медленно при комнатной температуре [116]. Некоторые слабые инициаторы, такие как 3-бутинилтозилат и макроинициатор ПЭГ-тозилат, подвергаются медленному иницированию даже при повышенных температурах. Это приводит к отклонению от кинетики реакции первого порядка и к более широкому распределению масс с более высокой дисперсностью. Широко используемые инициаторы: метил-п-толенсульфонат, трифторметансульфонат (трифлаты), п-нитробензолсульфонаты (нозилаты), бензил и ацетилгалогениды.

На скорость реакции влияет природа образующихся соединений. Если нуклеофильность мономера ниже основности инициатора, то образуются ковалентные соединения, если выше – ионные соединения. Присутствие ковалентных соединений снижает скорость полимеризации. Равновесие ионных и ковалентных соединений, схематически представленных на рисунке 14, зависит от полярности используемого растворителя: более низкая полярность растворителя снижает стабилизацию ионных частиц, что приводит к смещению равновесия от роста катионной цепи (к более медленной полимеризации). На эту стадию также влияют концентрация и температура [114].

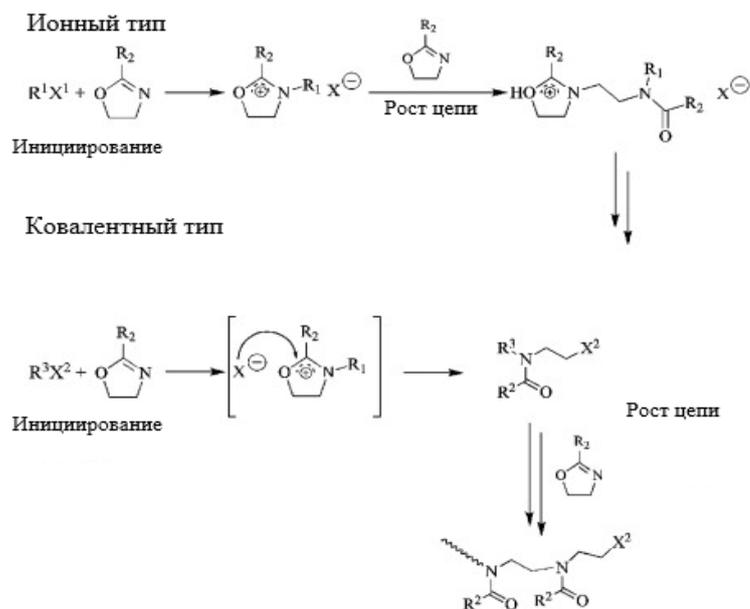


Рисунок 14 – Схематическое представление механизма катионной полимеризации с раскрытием цикла для 2-оксазолинов. Перепечатано из [114] с разрешения издательства Elsevier

Последняя стадия – реакция обрыва. Реакцию обрыва катионной полимеризации 2-оксазинов осуществляют добавлением к живой катионной цепи обрывающего агента. Три основных класса обрывающих агентов: азотсодержащие агенты, карбоксилатные производные и агенты, действующие через щелочной гидролиз эфирных групп. Сильные нуклеофилы, включая карбоксилаты, амины и метанольный гидроксид калия, можно использовать для прекращения реакции полимеризации в шестом положении активированного иона 2-оксазиния. Это термодинамически контролируемая реакция, которая является предпочтительной для блокирования концов. Сообщалось, что более слабые нуклеофилы, такие как вода, прекращают реакцию в положении 2 [117].

Некоторые полиоксазолины нельзя синтезировать напрямую катионной полимеризацией с раскрытием кольца из-за нестабильности мономера или многофункциональных мономеров, препятствующих полимеризации. Такие производные получают полным гидролизом коммерчески доступного полиоксазолина до полиэтиленимина и взаимодействием с соответствующим ангидридом. В 1966 г. одновременно с полиоксазолинами был обнаружен и линейный полиэтиленимин (ПЭИ) [118–120], который был получен гидролизом ПМОЗ вместе с уксусной кислотой [120]. А при обратном взаимодействии ПЭИ с уксусным ангидридом был получен исходный ПМОЗ [118].

Щелочной гидролиз полиалкилоксазолинов (ПАОЗ) был первым описанным методом получения линейного ПЭИ [121,122]. Эта реакция второго порядка. В первой стадии OH^- атакует карбонильную группу с образованием тетраэдрического промежуточного соединения, которое впоследствии депротонируется с выделением карбоксилата (рисунок 15).

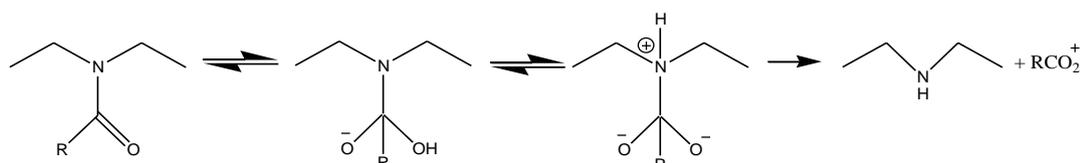


Рисунок 15 – Схема щелочного гидролиза полиалкилоксазолинов

Недостатком щелочного гидролиза является частичная дегградация основной цепи [123], которая сопровождается образованием низкомолекулярных фракций ПЭИ.

Кислотный гидролиз ПЭОЗ, ПМОЗ и поли-(2-фенилоксазолина) впервые был осуществлен в 1979 году *Ket* в работе [122] в избытке соляной кислоты по схеме, представленной на рисунке 16. Во время кислотного гидролиза амиды активируются протонированием карбонильной группы с образованием аминов. Лимитирующей является стадия образования тетраэдрического интермедиата. В среде растворителя – в воде – происходит удаление карбоновой кислоты с образованием линейного ПЭИ.

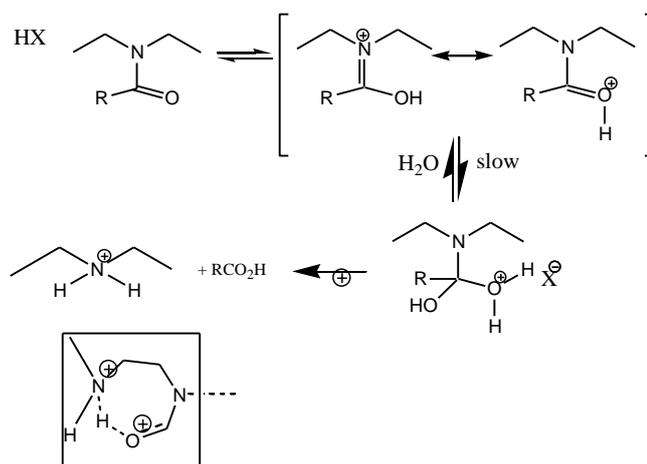


Рисунок 16 – Схема кислотного гидролиза полиалкилоксазолинов

Немаловажный интерес представляет *частичный гидролиз* полиоксазолинов. Гидролиз можно остановить при неполном преобразовании, чтобы получить сополимеры с определенной степенью звеньев ПЭИ вместе с оставшимися звеньями полиоксазолинов. Частичный гидролиз впервые был осуществлен в 1979 году для получения новых сополимеров [124]. Сополимеры на основе ПЭОЗ-ПЭИ показали биосовместимость при степени гидролиза до 25 % [125]. Были исследованы различные методы синтеза блочных сополимеров ПЭОЗ-ПЭИ. Было исследовано различие в растворимости различных ПЭОЗ для индуцирования селективного гидролиза путем совмещения гидрофильных ПМОЗ и ПЭОЗ с более гидрофобными блоками. Три- и диблочные сополимеры использовались в данном исследовании [123,126]. Селективный частичный гидролиз триблочных и диблочных сополимеров, состоящих из поли(2-(4-трет-бутилфенил)-2-оксазолин) или поли(2-ундецил-2-оксазолин) в качестве гидрофобных блоков или поли-(2-этилоксазолин) в качестве гидрофильного

блока, показал хорошие результаты. С помощью этого метода блок-сополимер можно синтезировать за счет полного гидролиза гидрофильного поли-(2-этилоксазолина), тогда как только 25% гидрофобной части было гидролизировано. Для увеличения селективности процесса необходимо уменьшить концентрацию ПЭОЗ и температуру [113]. Были осуществлены попытки провести кислотный гидролиз в смеси растворителя с водой, например кислотный гидролиз ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ в 80–20 (мас. %) этанол-водной смеси. Исследования с блок-сополимерами ПМОЗ-б-ППОЗ и ПМОЗ-б-ПЭОЗ показали, что ПМОЗ конверсировался полностью, тогда как второй сополимер гидролизировался менее селективно [113, 126, 127]. Сополимеры, содержащие л-ПЭИ, используются в дальнейшей модификации полимераналогичными реакциями. Вторичные аминогруппы действуют как нуклеофилы, вступая в реакции нуклеофильного замещения с ангидридами карбоновых кислот, карбоновыми кислотами (рисунок 17), алкилгалогенидами, эпоксидами и др.

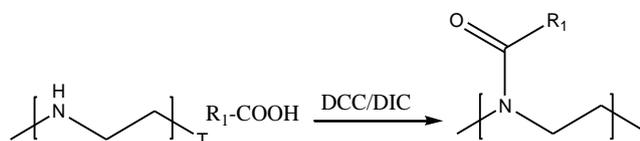


Рисунок 17 – Схема реакции взаимодействия л-ПЭИ с карбоновыми кислотами

В работе [128] проводился синтез привитого ПЭИ-ПЭГ с использованием 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида в качестве нуклеофильного агента с присоединением ПЭГ ко вторичному амину. Получились сополимеры с 10 % степенью замещения, которые использовались для назального введения. N-сукцинимидил-4-пентеноат был соединен с л-ПЭИ, чтобы ввести двойную связь в боковую цепь (степень замещения – 27 %). Двойная связь используется в реакции фотоприсоединения тиолена к L-глутатиону с получением л-ПЭИ частично модифицированного L-глутатионом, который эффективно пересекает гематоэнцефалический барьер [129]. Гидрогели для покрытия ДНК были получены похожим методом модификации в работе [130]. Амины в структуре л-ПЭИ были модифицированы сукцинимидил-4-пентеноатом, содержащим двойную связь в боковой цепи. Эта двойная связь и использовалась для получения гидрогелей реакцией с тиол-еном с применением диольного сшивающего агента. Л-ПЭИ пришивали и к нуклеиновым кислотам с помощью производного сложного эфира, активированного п-нитрофенолом; скорость реакции быстро увеличилась за счет того, что п-нитрофениловый эфир легко удалялся из реакционной смеси. Подобные реакции сочетания были успешны и для нуклеиновых кислот, содержащих хлор- или бромангидриды аденина или тимина в качестве активированного эфира [131–134].

Во время нуклеофильного замещения л-ПЭИ пара свободных электронов вторичного амина используется для нуклеофильной атаки на электрофилы, такие как карбоновые кислоты. Также одним из видов нуклеофильного замещения

является алкилирование алкилгалогенидом в присутствии основания, представленным на рисунке 18:

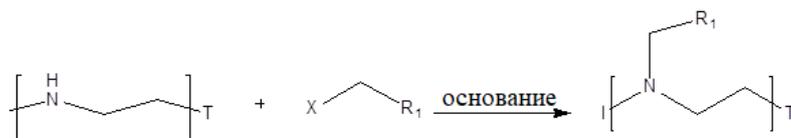


Рисунок 18 – Нуклеофильное замещение алкилгалогенида с получением третичного амина

Данный метод пригоден для алкилирования объемными молекулами. Получение бензилированного л-ПЭИ посредством нуклеофильного замещения бензилбромидом является эффективным. Для синтеза хелатирующих полимеров сополимер стирол-полиэтилен карбоксилировали реакцией конденсации хлоруксусной кислоты со звеньями ПЭИ [135]. В работе [136] проводили алкилирование л-ПЭИ 4(5)-бромометилимидазолом. Также 4(5)-гидроксиметилимидазол использовался в качестве электрофила в присутствии основания для получения л-ПЭИ, функционализированного имидазолом. Было показано, что л-ПЭИ, модифицированный имидазолом, действует как рибонуклеаза [137]. Другая реакция нуклеофильной модификации л-ПЭИ была использована в промышленном газоочистителе для удаления углекислого газа из газовых отходов. Амины л-ПЭИ склонны реагировать с углекислым газом с обратимым образованием карбаматов. Однако, было доказано, что эти карбаматные группы образуют циклические мочевины с соседними вторичными аминогруппами, что делает регенерацию невозможной [138]. Эта побочная реакция усиливается за счет увеличения влажности газового потока [139].

Интерес представляют и реакции нуклеофильного замещения с раскрытием цикла электрофильных реагентов, таких как эпоксиды, реагент Траута и циклические сульфоны, схема которой представлена на рисунке 19:

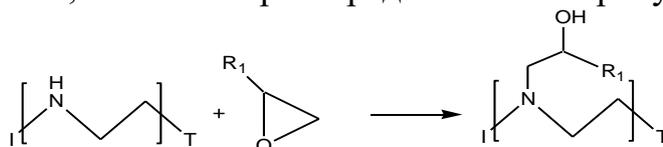


Рисунок 19 – Реакция взаимодействия эпоксида с л-ПЭИ с раскрытием цикла с образованием соответствующего третичного амина

Сополимеры л-ПЭИ, модифицированные алканами, были получены путем взаимодействия вторичных аминов с 1,2-эпоксидеканом [140]. Реакция л-ПЭИ с этиленоксидом давала сополимер, содержащий третичный амин в основной цепи и спирт в боковой цепи. Синтез л-ПЭИ, функционализированного сульфгидрилом, осуществлялся с помощью реагента Траутса (2-иминотиолан) [141]. Л-ПЭИ-дексаметазон был получен реакцией тиолсодержащего л-ПЭИ с дексаметазон-21-мезилатом, и полученный сополимер оценивали, как вектор доставки гена. Меркаптоэтилирование л-ПЭИ было совершено реакцией с

этиленсульфидом и сероуглеродом [135]. Л-ПЭИ также перспективен для использования в полимерной электронике и поэтому был привит с литиевыми проводниками путем реакции раскрытия кольца 1,3-пропансульфона [142].

Декстран также был связан с л-ПЭИ через восстановительное аминирование альдегидных групп на амины л-ПЭИ (рисунок 20). Трансфекция генов была эффективной при степени замещения 0,15-0,38 [150].

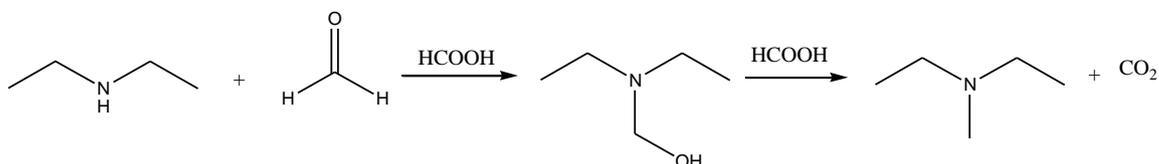


Рисунок 20 – Восстановительное аминирование альдегидных групп

Амины в основной цепи л-ПЭИ также могут быть модифицированы окислением. Окисление пероксидом водорода показало эффективность от 20–80 % в зависимости от концентрации пероксида водорода. Образующиеся гидроксиламиногруппы изомеризуются через промежуточные соединения нитрон и оксазиридин до наиболее стабильной амидной формы (рисунок 21). Необходимо отметить, что образующаяся амидная группа расположена в основной цепи л-ПЭИ, что делает возможным процесс деградации основной цепи [144].

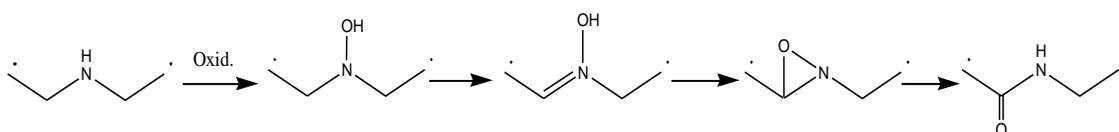


Рисунок 21 – Схематическое изображение механизма окисления вторичного амина (1) через гидроксиламин (2), нитрон (3) и оксазиридин (4) с образованием конечного продукта – амида (5)

Полиоксазолины – неионные, гидрофильные, биоразлагаемые полимеры, более стабильные, чем полиаминокислоты в биоусловиях, и менее токсичные, чем ПЭГ. Метил-, этил- и н-пропилпроизводные полиоксазолинов растворимы в воде; ПЭОЗ и ППОЗ демонстрируют нижнюю критическую температуру растворения (НКТР) в водных растворах примерно при 61-64°C и 25–26°C соответственно [145]. Для моделирования полимеров с нужной НКТР можно регулировать сополимеризацию гидрофильных и гидрофобных 2-оксазолинов или модифицировать существующие полимеры. Некоторые составы лекарственных форм, содержащие ПЭОЗ, в настоящее время проходят клинические испытания [147].

ПАОЗ могут использоваться как вспомогательные вещества при доставке лекарств и служат матрицей для улучшения профиля растворимости и диспергирования активного лекарственного вещества. Практически около 90% недавно разработанных лекарств плохо или практически не растворимы в воде [148]. Методами горячей экструзии расплава или распылительной сушки ПАОЗ

с лекарственным веществом можно получить твердые растворы, где лекарство стабилизируется в аморфной форме, значительно повышается его растворимость и биодоступность.

De Geest и др. [149] приготовили таблетки метопролол тартрата и фенофибрата с полиоксазолином в составе *Aquazol* методом горячей экструзии. Профили высвобождения гидрофильного метопролол тартрата и гидрофобного фенофибрата регулируются изменением молекулярной массы полимера. *Урбанова и др.* [150] продемонстрировали аналогичную настраиваемость профиля высвобождения салициловой кислоты в твердых дисперсиях с ПЭОЗ. Полиоксазолины повышают стабильность лекарственных веществ.

Амфифильные полимеры могут самоорганизоваться в мицеллы или полимерсомы, морфологию которых можно выбирать, регулируя длину и состав полимера. Мицеллярные системы выгодны, поскольку они могут обеспечить высокую загрузку лекарств с плохой растворимостью в воде, что является проблемой, особенно для многих новых методов лечения рака. Кроме того, мицеллы выигрывают как от пассивного, так и от активного нацеливания, потому что они имеют тенденцию накапливаться в раковых тканях из-за эффекта повышенной проницаемости и удержания, служа платформой для включения целевых групп. ПАОЗ позволяют получить строго определенную структуру и состав полимера, что позволяет точно регулировать гидрофильно-гидрофобный баланс полимера путем сополимеризации и, таким образом, контролировать размер мицелл и свойства высвобождения лекарственного средства. Большинство описанных мицеллярных систем на основе ПАОЗ имеют гибридную диблочную структуру ПАОЗ-полиэфир или трехблочную структуру, синтезированную путем последовательного добавления гидрофильных и гидрофобных мономеров 2-оксазолина.

Чжао и его коллеги использовали N-t-Вос-[2-(п-толуилсульфонилокси)-этиламин в качестве макроинициатора для полимеризации ϵ -капролактона и впоследствии функционализировали гидрофильный ПЭОЗ фолатным фрагментом. Это привело к мицеллам, декорированным фолевой кислотой, которые могли быть загружены доксорубицином с емкостью выше 10 мас. %. Эти нановекторы показали лучшую терапевтическую эффективность и меньшую токсичность, чем чистый доксорубицин, при введении мышам с опухолями стволовых клеток [151].

Во внешнюю оболочку мицеллы может быть включено множество целевых фрагментов для улучшения клеточного поглощения за счет комбинирования различных функционализированных ПАОЗ, например, в работе [152] систему ПЭОЗ-b-поли(D, L-лактид) и циклический аргинин-глицин-аспартат-тирозин-лизин модифицировали антителами против простат специфического мембранного антигена.

Очень хорошо изучена мицеллярная система, разработанная *Кабановым, Джорданом и Люксенхофером*, которая включает в себя трехблочную структуру типа АВА с гидрофобным средним блоком поли(2-н-бутил-2-оксазолина) и двумя внешними блоками ПМОЗ [153]. Эта полимерная система дает стабильные

мицеллы с размерами менее 100 нм и непревзойденно высокую способность к загрузке противораковых препаратов с плохой растворимостью в воде. Сообщалось о нагрузочной способности до 50 масс. % для ряда таксоидов нового поколения, увеличивая внутреннюю растворимость активного лекарственного вещества до 9000 раз [154]. В настоящее время команда Кабанова А. В. создает химико-информационную базу данных, чтобы предсказать, какие лекарства могут лучше всего использовать преимущества этих мицеллярных носителей на основе ПАОЗ.

Введение функциональных групп в боковую цепь полимера позволяет использовать самые разные стратегии для получения гидрогелей на основе ПАОЗ [155-156]. *Lecommandoux et al.* введены реакционноспособные аминные звенья вдоль цепи ПЭОЗ путем частичного гидролиза. Полученные сополимеры ПЭОЗ-ПЭИ впоследствии сшивали бис-глицидиловым эфиром в водной среде, в результате чего были получены биосовместимые сферические наногели оптимального размера для доставки лекарств [157-158]. Кроме того, инъекционные гидрогели на основе ПЭОЗ-поли(ϵ -капролактона)-ПЭОЗ продемонстрировали превосходную биосовместимость по сравнению с коммерческими Matrigel® и Pluronic® F127 для внутриглазной доставки лекарств *in vivo* [159].

Даргавилл и др. сополимеризовали 2-метил-2-оксазолин и 2-(дец-9-енил)-2-оксазолин с получением гидрофильных полимеров с алкеновыми боковыми цепями, которые были функционализированы пептидной последовательностью типа CRGDSG для стимулирования клеточной адгезии. Последующая сшивка в присутствии дитиола давала прозрачные гидрогели однореакторного типа. Мягкие условия процесса гелеобразования позволили инкапсулировать клетки фибробластов во время процесса УФ-опосредованного отверждения, получая трехмерные клеточно-полимерные конструкции, представляющие интерес для тканевой инженерии и регенеративной медицины [160].

Наночастицы (НЧ) способны вмещать несколько функциональных групп, обладая при этом уникальными оптическими, электронными или магнитными свойствами, и поэтому обладают огромным потенциалом в биомедицинских науках, включая визуализацию и доставку лекарств. При соединении с НЧ ПАОЗ образуют стелс-корону, которая обеспечивает стабилизацию наночастиц, препятствует их быстрому освобождению и служит надежным каркасом для включения биоактивных соединений. В этом контексте *Бенетти* и его коллеги функционализировали ПМОЗ-ОН нитродопамином для функционализации нанокристаллов ZnO, представляющих интерес для визуализации. Функционализация ПМОЗ с молекулярной массой 4 кДа привела к получению индивидуально диспергированных нанокристаллов с выдающейся стабильностью до 9 месяцев [161].

В дополнение к приданию стабильности стелс-эффекта НЧ термочувствительные свойства ПАОЗ использовались для получения чувствительных или умных НЧ, которые агрегируют при воздействии внешних раздражителей [162]. Флуоресцентные НЧ на основе полиорганосилоксана были

функционализованы термочувствительным ПИПОЗ. При температуре ниже 31°C наночастицы ПИПОЗ проявляют противоположное поведение при диспергировании в среде, содержащей сыворотку. Однако нагревание выше этой температуры вызывает адсорбцию белков сыворотки на наночастицах, обратимую при понижении температуры. Эта стратегия может быть применена для увеличения агломерации наночастиц в целевых клетках или органах путем применения локального нагревания.

Наконец, как было показано ранее, для мицелл и конъюгатов на основе полиоксазолинов, полиоксазолины могут усиливать проникновение наночастиц через биологические барьеры. Хуторянский и др. использовали ПЭОЗ молекулярной массой 5 кДа с концевыми алкиновыми группами для функционализации НЧ тиолированного кремнезема с помощью тиол-ен-овой химии. Полученные НЧ демонстрировали повышенную проникающую способность через слизистую оболочку желудка свиньи *ex vivo*, преодолевая биологические барьеры, как и аналогичные ПЭГилированные наночастицы [163].

В работе [164] изучали интерполимерные комплексы (ИПК) Carbopol 971 и ПЭОЗ в водных растворах в зависимости от pH раствора. Определены составы ИПК, а также критические значения pH комплексообразования. $pH_{крит}$ для данной системы составил $4,8 \pm 0,2$. Строение этих комплексов изучали в растворах с помощью просвечивающей электронной микроскопии и в твердом состоянии с помощью элементного анализа, ИК-Фурье спектроскопии и ДСК. При снижении pH до 4,54 эти частицы становятся больше и плотнее (41 ± 4 нм), но все же окружены и связаны друг с другом волокнистым материалом, который, возможно, состоит из не полностью связанных макромолекул. В сильнокислой среде плотные частицы ИПК полностью сформированы; они не стабилизированы несвязанными макромолекулами, и их размер достигает 649 ± 185 нм (pH 2,14) и 513 ± 92 нм (pH 2,50). Твердые компакты были приготовлены на основе интерполимерных комплексов и физических смесей этих полимеров, и их набухание было изучено в водных растворах, имитирующих жидкости, присутствующие в желудочно-кишечном тракте. Эти материалы использовались для приготовления пероральных композиций месалазина (противовоспалительный препарат для лечения заболеваний кишечника), и его высвобождение из твердых матриц изучалось *in vitro*. Было продемонстрировано, что комплексообразование между Carbopol 971 и ПЭОЗ оказывает сильное влияние на высвобождение лекарственного средства из матричных таблеток.

L.Simon и др. [112] разработали технологию получения нанOLIпидов диаметром 30 нм для местной доставки кверцетина на основе неионогенных полиоксазолинов. Они состоят из маслянистого ядра Labrafac, стабилизированного твердым фосфолипидом и покрытого полиоксазолином. Жесткость полиоксазолина обеспечивает высокую стабильность во времени, центрифугировании, замораживании и разбавлении. Что наиболее важно, нанOLIпиды на основе ПЭОЗ свободны от процесса фазовой инверсии, характерной для нанOLIпидов на основе ПЭГ. Технология связывает этап

обработки ультразвуком с циклами нагревания/охлаждения, позволяя загружать природный антиоксидант кверцетин при высокой загрузке лекарственного средства, составляющей $7,9 \pm 0,1$ %, без каких-либо морфологических изменений в частицах или изменения их стабильности. Нанолипидам на основе ПЭОЗ характерны более высокая инкапсуляция и лучшая способность улавливать радикалы на фибробластах мышей и кератиноцитах человека, по сравнению с нанолипидами на основе ПЭГ. Это свидетельствует о решающей роли амфифильных полиоксазолинов в будущем в качестве платформы для доставки лекарств без ПЭГ для местного и внутривенного введения и применения в наномедицине, дерматологии и косметике.

Магнитные гидрогели на основе ПЭОЗ были получены в работе [165] путем катионной полимеризации с раскрытием цикла 2-этил-2-оксазолина с 1,8-октаметил-2,2'-бис(2-оксазолином) в мольном соотношении 98:2. Магнитную активность придавали гелю *in-situ* путем встраивания частиц карбонильного железа в предварительно полимеризованную матрицу. Эффективность синтеза, выраженная содержанием гель-фракции, снижалась параллельно с увеличением содержания введенных частиц карбонильного железа, скорее всего, из-за комплексообразования между катионами и гидроксильными группами на поверхности частиц. Методом компьютерной томографии выявлена значительная водоудерживающая способность гидрогеля: структура с открытыми порами и незначительный процент закрытых пор (менее 1 %). Гидрогели на основе полиоксазолинов демонстрировали разумную массовую намагниченность до 26 ЭМЕ/г в набухшем состоянии. Благодаря уникальному сочетанию свойств, проявляющихся в высокой биосовместимости и чувствительности к магнитным полям, изготовленные гидрогели на основе полиоксазолинов потенциально могут быть использованы в форме интеллектуальной композитной платформы, применимой в биомеханической или биомедицинской областях.

Большое количество возможностей, предлагаемых ПАОЗ для создания материалов, которые влияют на широкий спектр биомедицинских приложений, уникальны для этого класса полимеров. ПАОЗ уже продемонстрировали превосходную биосовместимость и стабильность в большом количестве независимых исследований, и первая фаза клинических испытаний полиоксазолинового терапевтического средства на людях продолжается. Благодаря своему структурному и функциональному разнообразию, а также высокому контролю и четкости, которые предлагает полимеризация оксазолинов, ПАОЗ представляют собой очень привлекательную и универсальную платформу для разработки систем доставки лекарств следующего поколения.

На данный момент опубликовано большое количество работ по изучению полимерных иодофоров различными физико-химическими методами. Изучены механизм образования, природа взаимодействия иода с такими полимерами, как ПВС, ПВП, ПЭГ, крахмал, хитозан, производные целлюлозы и пектин. Как видно из литературного обзора, приведенного выше, полимерные иодофоры находят широкое применение в фармацевтике, сельском хозяйстве, медицине,

производстве аккумуляторов, дисплеев и охране окружающей среды. В свою очередь, поли(2-оксазолины) все больше находят широкое применение в медицине, так как на их основе можно создать новейшие лекарственные формы наноразмеров, способных доставлять лекарственные вещества в труднодоступные места организма человека. К настоящему времени изучены комплексы поли(2-оксазолинов) с полиметакриловой кислотой, карбополом и галоперидолом. Поэтому исследование комплексообразования иода с поли(2-оксазолинами) открывает большие перспективы для создания новых иодофоров и расширения сферы их применения.

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Характеристика исходных веществ

Поли(2-этил-оксазолин) (ПЭОЗ) молекулярной массы 50 и 500 кДа (PDI 3–4) производства «Sigma Aldrich» использовали без предварительной очистки. (CAS No 25805-17-8, Product No 372846 и 373974)

Поли(N-винилпирролидон) (ПВП) молекулярной массы 44–54 (K30) и 360 кДа (K90) производства «Merck» использовали без предварительной очистки. (CAS No 9003-39-8, Product No 81420 81440)

Полиакриловая кислота (ПАК) молекулярной массы 450 кДа производства фирмы «Sigma Aldrich» использовали без предварительной очистки. (CAS No 9003-01-4, Product No 181285)

Карбонил 940 производства фирмы «Across Organics» использовали без предварительной очистки. (CAS No 9003-01-4, Code 278382500)

Иодид калия со степенью чистоты ≥ 99 % производства «Thermoscientific Across Organics» использовали без предварительной очистки. (CAS No 7681-11-0)

Кристаллический иод производства «Sigma Aldrich», степень чистоты $\geq 99.8\%$. (CAS No 7553-56-2, Product No 207772)

Триэтиламин (ТЭА) со степенью чистоты 99,5 % производства «Sigma Aldrich» использовали без предварительной очистки. (CAS No 121-44-8, Product No 471283)

Уксусный альдегид со степенью чистоты ≥ 99 % производства фирмы «Across Organics» использовали без предварительной очистки. (CAS No 108-24-7,

Масляный ангидрид со степенью чистоты 98 % производства фирмы «Merck» (США) использовали без предварительной очистки. (CAS No 106-31-0)

N, N-диметилацетамид (ДМА) со степенью чистоты 99 % производства фирмы «Reagent Plus» производства фирмы «Sigma Aldrich» использовали без предварительной очистки. (CAS No 127-19-5, Product No 185884)

Метанол-d-4 с 99,8% содержанием атомарного дейтерия производства фирмы «Sigma Aldrich» использовали без предварительной очистки. (CAS No 811-98-3, Product No 151947)

Гидроксид натрия в гранулах со степенью чистоты >98 % (Scientific Laboratory Ltd) использовали без предварительной очистки. (CAS No 1310-73-2)

Этанол х.ч. использовали без предварительной очистки.

Соляная кислота, 37 %, производства «Sigma Aldrich» использовали без предварительной очистки. (CAS No 7647-01-0)

Натрия хлорид и *калия хлорид* (РеактивСнаб, Казахстан) использовали без предварительной очистки.

Гидрофосфат натрия и *дигидрофосфат натрия* (РеактивСнаб, Казахстан) использовали без предварительной очистки.

2.2 Синтез поли(2-метил-2-оксазолина) и поли(2-пропил-2-оксазолина)

Линейный ПЭИ получили методом полного гидролиза ПЭОЗ в кислой среде. По методу, описанному в работе [166], 10 г ПЭОЗ молекулярной массой 50 кДа растворили в 100 мл 18%-ного раствора соляной кислоты и после полного растворения нагревали до 100°C. Время реакции – 14 ч. Полученный раствор ПЭИ в соляной кислоте разбавляли ледяной дистиллированной водой объемом 500 мл. К мутному раствору по капельно добавляли 4 М раствор гидроксида натрия до рН раствора 10–11. Полученный осадок ПЭИ фильтровали и дважды промывали дистиллированной водой для нейтрализации, и повторно фильтровали. Полученный осадок сушили в вакуумной сушилке до получения сухого вещества.

Навеску высушенного ПЭИ, охарактеризованного физико-химическими методами, массой 1 г (1 экв аминогруппы) растворили в 20 мл ДМА при нагревании до 50 °С. Смесь после растворения ПЭИ охлаждали до комнатной температуры и добавляли по капельно смесь уксусного ангидрида (1-1,5 экв) (для получения ПМОЗ) или масляного ангидрида (1-1,5 экв) (для получения ППОЗ) с ТЭА (1-1,5 экв). Реакционную смесь продували азотом и оставляли на 14 ч при постоянном перемешивании и комнатной температуре. Полученную реакционную смесь разбавляли небольшим количеством дистиллированной воды и очищали в диализной мембране (MWCO 12-14 кДа) против этилового спирта (2 смены) и дистиллированной воды (6 смен) при комнатной температуре для ПМОЗ и при температуре ниже 18 °С для ППОЗ. Все полученные полимеры были высушены в лиофильной сушилке до белого твердого состояния. Для полученных ПЭИ, ПМОЗ и ППОЗ были определены выходы.

2.3 Физико-химические характеристики полученных полимеров

¹H ЯМР спектры полимеров были записаны на DPX 400 MHz ЯМР - спектрофотометре Bruker (Германия). Сухие образцы полимеров растворяли в дейтерированном метаноле и переносили в 5 мм тюбы Norell tubes (Standard Series™ 400 MHz NMR). Все химические сдвиги даны в ppm. Спектры были обработаны с помощью программы MestreNova для графического отображения. Все химические сдвиги на спектрах были представлены как δ – миллионная доля (ppm).

ИК-спектры высушенных и твердых образцов полимеров были получены с помощью Nicolet iS5 FTIR-спектрофотометра с DTGS-детектором. Образцы непосредственно помещали на алмазный детектор в режиме нарушенного полного внутреннего отражения (id5 ATR) и сканировали в интервале от 4000 до 400 см⁻¹. Программное обеспечение OMNIC Spectra использовалось для обработки спектров.

2.4 Приготовление растворов

Приготовление иодофоров

Раствор иода готовили растворением 1,6 г молекулярного иода в присутствии 12 г иодида калия и 40 мл этанола, перемешивали в течение 8 ч при

комнатной температуре, затем общий объем довели до 1 л дистиллированной водой (концентрация иода 1,6 мг/мл). После приготовления раствор хранили в темной посуде и темном месте, недоступном для солнечных лучей. Иодофоры получали растворением рассчитанного количества каждого полимера (ПВП, ПЭОЗ, ПМОЗ, ППОЗ и ПАК) в зависимости от молярного соотношения комплекса [повторяющееся звено полимера]:[иод]= 1:1, 5:1 и 10:1 в течение 1-2 часов при комнатной температуре. Образование иодофоров было определено визуально, по изменению цвета раствора.

Приготовление фосфатно-буферного раствора осуществлялось путем растворения 80 г хлорида калия, 2 г хлорида калия, 14,4 г гидрофосфата натрия и 2,4 г дигидрофосфата натрия в 1 л дистиллированной воды при рН 6,0–6,5.

2.5 УФ-спектрофотометрические исследования

УФ-видимые спектры поглощения иода и полимер-иодных комплексов получили с помощью УФ-спектрофотометра «Analytik Jena» (Япония) с использованием кварцевой кюветы толщиной 1 мм при комнатной температуре и деионизированной воды в качестве эталонного раствора. Для анализа готовили растворы полимера в растворе иод/иодид калия/этанол/вода с молярным соотношением [полимер]:[иод]=1:1, 5:1 и 10:1. Значения абсорбции регистрировали в интервале 190–600 нм. Все измерения повторялись трехкратно.

2.6 Изучение распределения молекулярного иода

Распределение молекулярного иода между раствором, содержащим полимеры, и раствором без полимера изучали с использованием горизонтальной диффузионной ячейки Ussing Chamber (рисунок 22), разделенной полупроницаемой целлюлозной мембраной (MWCО = 14 000 кДа; Sigma Aldrich). Первая ячейка была заполнена полимером в растворе иод/иодид калия/этанол/вода с молярным соотношением [повторяющееся звено полимера]:[иод] = 1:1, тогда как вторая ячейка была заполнена раствором иодид калия/этанол/вода (рисунок 22). Ячейку встряхивали со скоростью 50 об/мин в течение 48 часов в инкубаторе при 25–26°C. Количество свободного иода в двух камерах определяли спектрофотометрически при длине волны 352 нм. Значение коэффициента распределения рассчитывали, как отношение концентраций иода в первой ячейке к концентрации иода во второй ячейке. Все измерения были выполнены по три раза и были рассчитаны средние значения ± стандартное отклонение.

Для определения концентрации иода в каждой ячейке были построены калибровочные кривые в интервале концентраций иода 0–0,025 мг/мл. Для построения калибровочной кривой основной раствор иод/иодид калия/этанол/вода разбавляли свежеприготовленным раствором иодида калия (1,2 г иодида калия, 4 мл этанола в 100 мл воды). Свежеприготовленные растворы полимеров в растворе иодид калия/этанол/вода использовали для приготовления исходных растворов полимер/иод с молярным соотношением [повторяющееся звено полимера]:[иод]=1:1. Калибровочные кривые показаны на рисунке 23.



1 – полимер/иод/иодид калия/этанол/вода; 2 - иодид калия/этанол/вода.

Рисунок 22 – Горизонтальная диффузионная ячейка в механическом шейкере

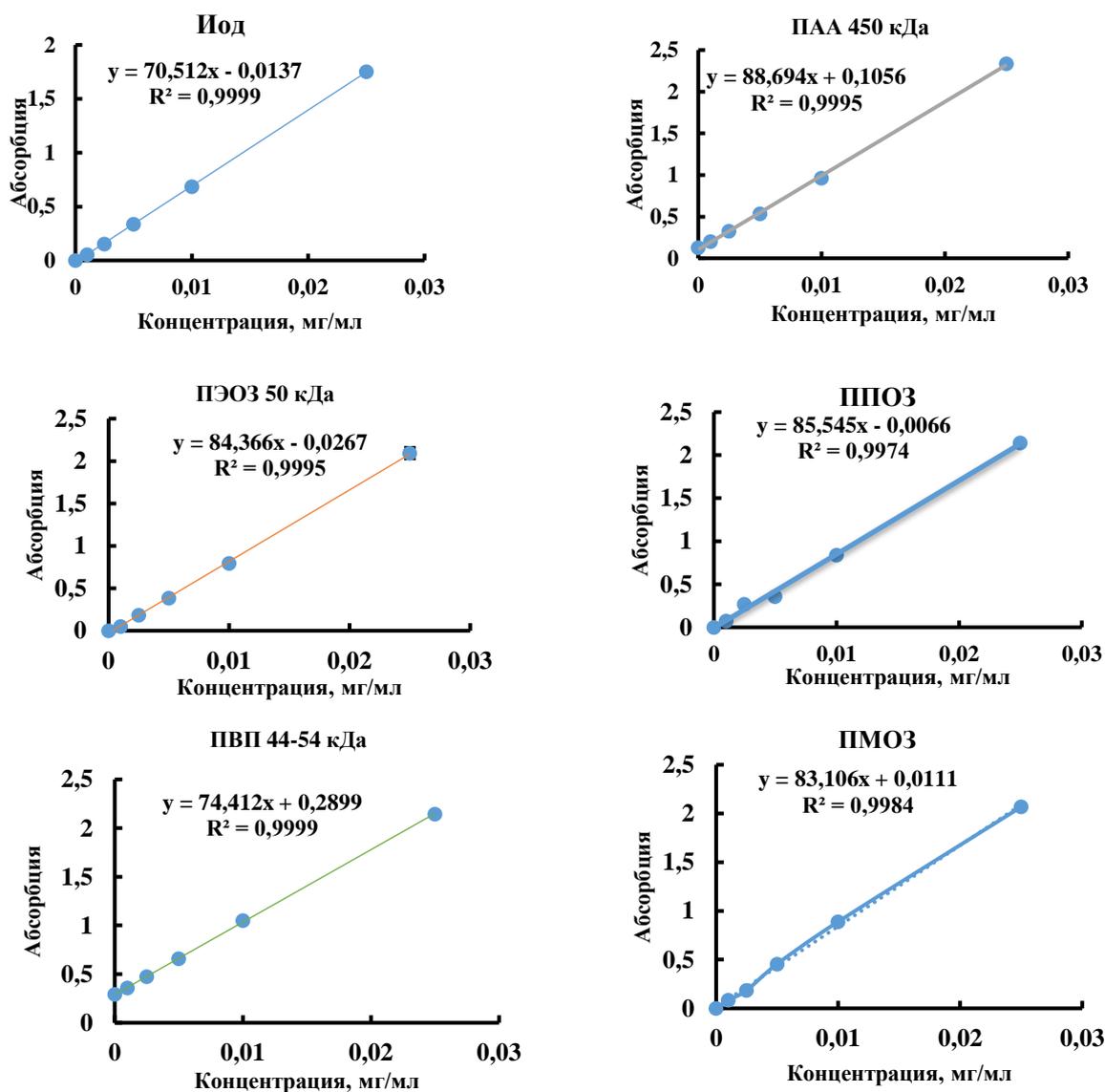


Рисунок 23 – Калибровочные кривые для определения концентрации иода в каждой ячейке диффузионной системы

2.7 Вискозиметрические исследования

Определение характеристической вязкости растворов полимеров в воде, иодид калия/этанол/вода и иод/иодид калия/этанол/вода проводили с помощью микровискозиметра Anton Paar с капилляром диаметром 1,59 мм при 25 °С путем измерения времени истечения растворителя (τ_0) и растворов полимеров (τ). Для измерения вязкости были приготовлены пять растворов с концентрациями 1; 0,75; 0,5; 0,375; 0,1 г/дл в каждом из трех растворителей. Все измерения проводились трехкратно. Относительная ($\eta_{отн}$) (4), удельная ($\eta_{уд}$) (5) и приведенная ($\eta_{прив}$) (6) вязкости рассчитывались по следующим уравнениям:

$$\eta_{отн} = \tau / \tau_0 \quad (4)$$

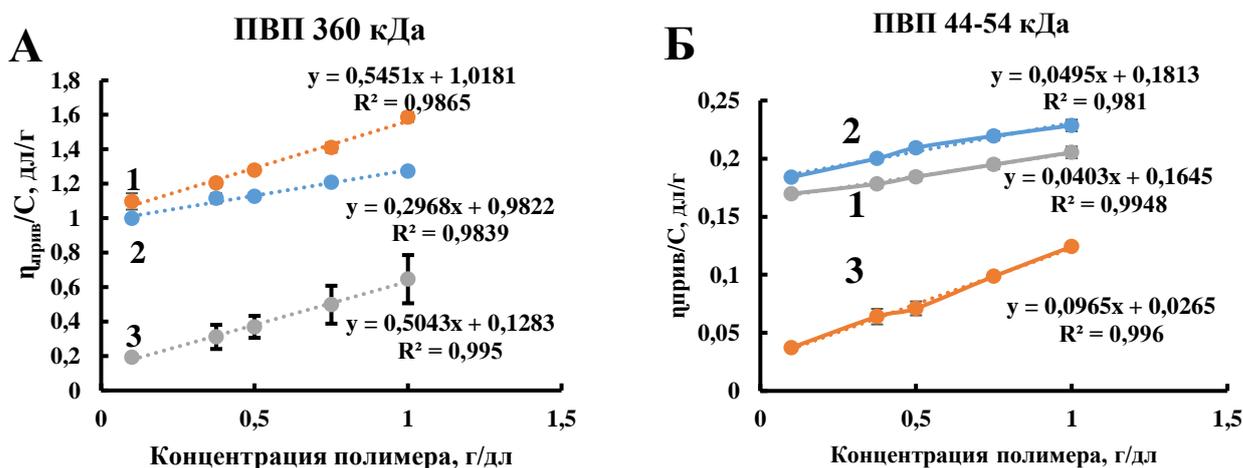
$$\eta_{уд} = \tau / \tau_0 - 1 = \eta_{отн} - 1 \quad (5)$$

$$\eta_{прив} = \eta_{уд} / c \quad (6)$$

Значения характеристической вязкости определяли путем экстраполяции значений приведенной вязкости при нескольких концентрациях с использованием уравнения Хаггинса [36, 37].

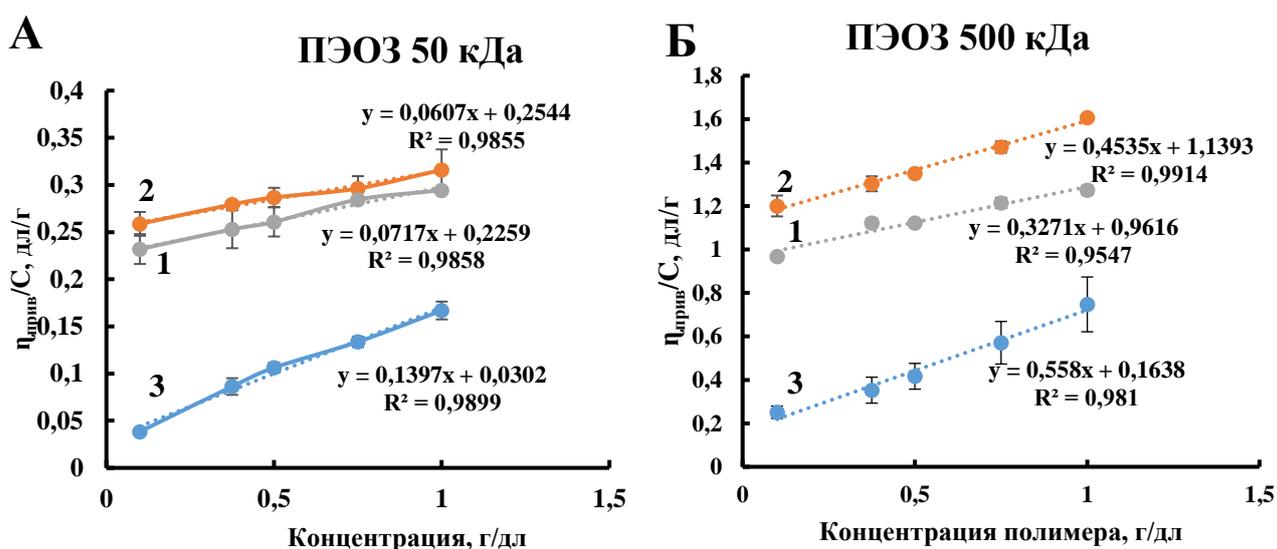
$$\eta_{прив} = [\eta] + k_H [\eta]^2 c; [\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \eta_{прив} \quad (7)$$

Концентрационные зависимости приведенной вязкости для растворов полимеров в виде уравнения прямой представлены на рисунках 24 и 25. Константы Хаггинса определялись по наклону прямой.



1 – вода; 2 – KI/этанол/вода; 3 - иод/KI/этанол/вода.

Рисунок 24– Концентрационные зависимости приведенной вязкости для растворов ПВП 360 (А) и 44–54 (Б) кДа



1 – вода; 2 – KI/этанол/вода; 3 - иод/KI/этанол/вода.

Рисунок 25 – Концентрационные зависимости приведенной вязкости для растворов полимеров ПЭОЗ 50 (А) и 500 (Б) кДа

2.8 Исследование гидродинамического радиуса методом динамического светорассеяния*

Гидродинамический радиус полимер-иодных комплексов в растворах R_h измеряли при угле рассеяния $\theta = 173^\circ$ на приборе Zetasizer Nano ZS, модель ZEN3600 (Malvern Instruments, Великобритания). Для оценки данных использовалась программа DTS (Nano). Среднее z значение кажущегося R_h было выбрано для отслеживания изменений в системе как функция иода. Было записано три измерения для каждой концентрации иода. Стандартное отклонение для значения R_h было рассчитано с использованием трех измерений и составило менее 5 % для всех образцов. Все растворы фильтровали через шприцевой фильтр из поливинилдифторида 0,45 мкм перед измерением. Измеряли четыре раствора полимеров ПВП и ПЭОЗ в смеси иод/иодид калия/этанол/вода с молярными отношениями [повторяющееся звено полимера]:[иод] = 1:1, 2:1, 5:1 и 10:1. Концентрации ПВП и ПЭОЗ были фиксированными и составили 1,187 мг/мл и 1,105 мг/мл, соответственно.

2.9 Изотермические калориметрические исследования*

Микрокалориметрические исследования проводили на калориметре изотермического титрования MicroCal 200. Эксперимент проводился с последовательными введениями раствора иода в ячейку калориметра; ячейка содержала 280 мкл раствора полимера или раствор иодида калия/этанол/вода. Раствором иода наполняли шприц на 40 мкл, кончик которого был модифицирован для работы в качестве мешалки. Скорость перемешивания

* данные эксперименты выполнены при содействии профессора Филиппова С.К.

составила 750 об/мин. Объем введения иода составил 2 мкл. Время между инъекциями составило 120 с. Измерения регистрировали при $T = 25^{\circ}\text{C}$. Полученные данные обрабатывали с помощью программ Microcal Origin и NITPIC [34, 35]. Экспериментальную энтальпию определяли путем интегрирования сигнала исходных данных. Интегральное изменение молярной энтальпии на введение иода получали путем деления экспериментально измеренной энтальпии на количество молей добавленного иода. Конечные энтальпограммы представляют собой графики зависимости интегральной молярной энтальпии от общей молярной концентрации иода к концентрации полимера в ячейке для образца калориметра.

2.10 Исследования антимикробных свойств

Антимикробные свойства полимерных иодофоров на основе ПВП и ПЭОЗ изучали методами серийных разбавлений и диско-диффузионным методом определения зоны ингибирования в АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» согласно внутренней тест-процедуре ТР-МВ-006 «Количественное определение антибиотиков методом диффузии в агар». Используемые методы исследований представлены в ГФ РК [167].

2.11 Получение гидрогелевых композиций на основе иодофоров

Для получения гидрогелей к 20 мл раствора иодофора с соответствующей молекулярной массой ПЭОЗ добавляли карбопол 940 в качестве загустителя при рН 6,5 и постоянном перемешивании до однородной консистенции. рН раствора иодофора регулировали добавлением 1М раствора NaOH. Концентрацию карбопола 940 варьировали от 0,5 мас. % до 1,25 мас. %. рН образцов композиций определяли растворением навески массой 1 г в 10 мл воды до полного растворения и измеряли рН на приборе Metrohm 781 рН/Ion Meter.

2.12 Реология гидрогелевых композиций

Изучение реологических свойств полученных образцов гидрогелей 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 $1,5\text{--}1312\text{ c}^{-1}$.

2.13 Изучение высвобождения иода из композиций

Изучение высвобождения иода *in vitro* через диализную мембрану проводилось с помощью вертикальной установки Franz Diffusion Cell, погруженной в термостатируемую баню при $36\text{--}37^{\circ}\text{C}$. Эксперимент проводился в фосфатно-буферном растворе (рН 6,0–6,5). Объем буферного раствора в акцепторной части установки Franz Diffusion Cell составлял 37 мл, скорость перемешивания 100 об/мин при постоянной температуре. 0,35 г образца гидрогелевой композиции помещали в донорную (верхнюю) 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 Analytys Jena Specord 200 при длине волн 286 и 350 нм. После каждого отбора пробы доливали 1 мл свежего фосфатно-буферного раствора в систему для поддержания объема. Процент высвобождения иода в каждый момент времени рассчитывали с использованием калибровочной кривой для иода ($R^2=0.99$).

2.14 Исследования *in vivo* на самках лабораторных кроликов, оценка адгезивных свойств гидрогелевых композиций, местно-раздражающих свойств и микробиомы влагалищной среды при применении гелей проводилось на базе Научно-практического центра НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М.Оспанова». Исследование проводилось в соответствии со Стандартными Операционными Процедурами (СОП) и Методическими Процедурами (ТП). Статистическая значимость была принята на уровне $p>0,05$.

2.15 Статистический анализ

С помощью программного обеспечения для статистического анализа GraphPad Prism (версия 7.0, Graph Pad Software Inc.) вычислены средние значения \pm стандартное отклонение и сравнены на достоверность с использованием двустороннего t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистическая значимость была принята на уровне $p>0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Получение и характеристика иодофоров на основе поливинилпирролидона и поли(2-оксазолинов)

Открытие Казимиром Жозефом Давеном в 1873 году антисептических свойств молекулярного иода [3] произвело революцию во многих хирургических процедурах, и эта уникальная способность иода до сих пор широко используется в медицине. Хорошо известно, что иод проявляет бактерицидную, фунгицидную, вирулицидную и спороцидную активность [4]. Его водные растворы широко применялись в качестве антисептиков для кожи и слизистых оболочек [62] и при лечении ран [71]. Механизм антимикробной активности иода сильно отличается от действия антибиотиков, что снижает вероятность устойчивости к антибиотикам [81]. Иод является типичным σ -акцептором и обладает способностью участвовать во взаимодействиях с переносом заряда и образовывать комплексы с некоторыми полимерами, имеющими гетероциклические, алифатические и ароматические группы. Эти комплексы называются иодофорами, и такое комплексообразование часто повышает растворимость иода в воде, уменьшает некоторые недостатки его водных растворов (раздражение, токсичность, запах) и улучшает их дезинфицирующие свойства [17].

Одним из первых взаимодействий иода с полимерами была иод-крахмальную реакция, открытая в 1814 г. [32]. В результате этой реакции образуется интенсивно сине-черный комплекс, имеющий важное применение в аналитической химии [33]. Позже аналогичные реакции иода были обнаружены и для некоторых синтетических водорастворимых полимеров, таких как ПВС [22-25] и ПВП [29]. Эти иодофоры нашли широкое применение в качестве антисептиков в медицине. Имеются также сообщения о комплексах иода с хитозаном [48], ПЭГ [57] и циклодекстринами [21]. Комплекс ПВП с иодом, часто называемый повидон-иодом, является наиболее широко используемым иодофором, подходящим для дезинфекции рук, подготовки кожи и антисептического орошения [73]. Повидон-иод входит в Список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения и может быть приготовлен в виде растворов, спреев, хирургических скрабов, мазей и лекарственных форм для тампонов [70]. Структурные исследования повидон-иодного комплекса показали, что звенья ПВП протонированы и связаны между собой водородными связями и включают триодид-анионы [29].

Поли(2-оксазолины) – новый класс полимеров, привлечших значительное внимание исследователей в последние два десятилетия [108, 109]. Некоторые неионогенные поли(2-оксазолины), такие как ПМОЗ, ПЭОЗ, ППОЗ и ПиПОЗ растворимы в воде. Эти полимеры обладают отличной биосовместимостью, цито- и гемосовместимостью [112] и неиммуногенностью [109]. Поли(2-оксазолины) имеют некоторые структурные особенности, напоминают ПВП, например, наличием карбонильной группы и амидной связи, поэтому эти полимеры интересны как потенциальные альтернативы ПВП во многих

фармацевтических и биомедицинских применениях. Например, некоторые недавние исследования показали использование поли(2-оксазолинов) при создании твердых дисперсий лекарственных средств [166, 177–178], таблеток для пероральной доставки лекарственных средств [164] и гидрофильных пленок для местного применения в сочетании с другими водорастворимыми полимерами [197].

Насколько нам известно, в настоящее время нет исследований, сообщающих о получении иодофоров на основе поли(2-оксазолинов) и иодсвязывающей способности этих полимеров по сравнению с ПВП, золотым стандартом, широко используемым в этой области.

3.1.1 Синтез поли(2-метил-2-оксазолина) и поли(2-пропил-2-оксазолина)

ПАОЗ могут быть синтезированы методом живой полимеризации с раскрытием кольца их соответствующих мономеров с инициаторами, рассмотренными в литературном обзоре. Несмотря на широкую применимость метода, синтез ПАОЗ представляет некоторые проблемы. Группа мономеров, содержащих нуклеофильные функциональные группы (амины, спирты, тиолы, карбоксильные кислоты), не могут полимеризоваться с помощью данного метода. Для этого нужно защищать соответствующую функциональную группу и удалять защиту после полимеризации. Также данный метод ограничен и для мономеров, содержащих алифатические бромиды или тозилаты, и быстро разлагающихся при высокой температуре [168]. Ограниченность метода заключается и в сложности получения ПАОЗ более высокой молекулярной массы из-за многочисленных реакций передачи цепи и побочных реакций связывания.

Альтернативным методом получения ПАОЗ с высокой молекулярной массой является кислотный или основной гидролиз ПАОЗ с определенной высокой молекулярной массой до линейного полиэтиленimina и последующем его ацилированием. Ранее в работе [169] был получен ПМОЗ путем гидролиза ПЭОЗ в ПЭИ и последующим его ацилированием уксусным ангидридом. *X. Shan* и др. [166] получили ПМОЗ, ППОЗ и ПиПОЗ гидролизом ПЭОЗ 50 кДа до ПЭИ и его ацилированием уксусным, масляным и изомасляным ангидридами.

Предпочтительным является кислотный гидролиз, поскольку обеспечивается более быстрый и контролируемый процесс гидролиза за счет полной растворимости образующихся доменов ПЭИ, которые протонируются при низких значениях pH. Гидролиз проводят при нагревании с применением соляной кислоты высокой концентрации (выше 6 М) и его степень регулируется продолжительностью реакции. Однако, любые небольшие колебания температуры и времени реакции могут привести к изменению конечной степени гидролиза, что ухудшает воспроизводимость [170].

В данной работе использовался аналогичный принцип получения ПМОЗ и ППОЗ с помощью кислотного гидролиза и последующего ацилирования с небольшими изменениями в методике эксперимента из коммерчески доступного ПЭОЗ молекулярной массой 50 кДа.

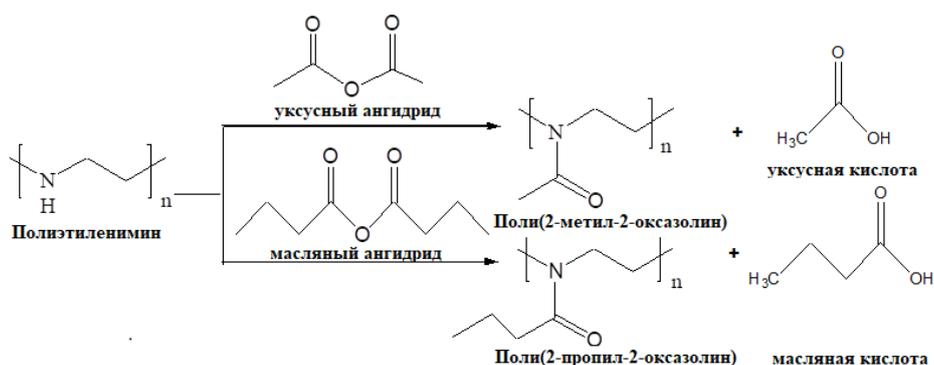
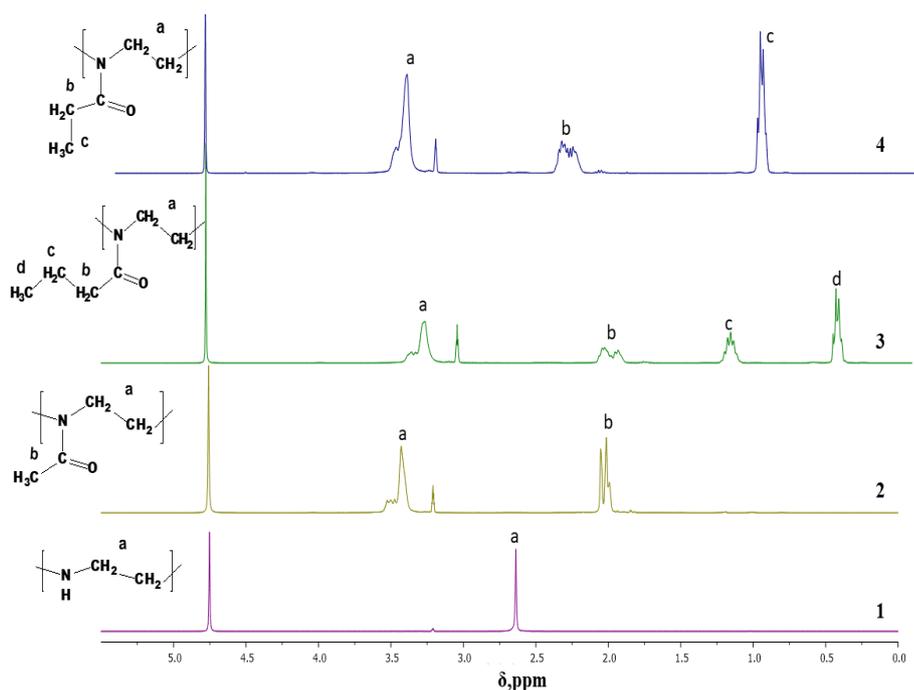


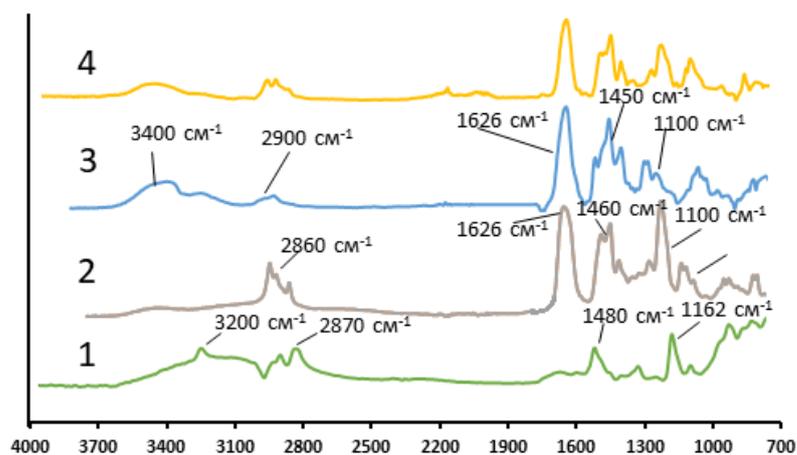
Рисунок 27 – Схема реакции ацилирования полиэтиленимина

ППОЗ после лиофильной сушки представляет собой белое твердое вещество. Выход продукта составил $32.02 \pm 11.94\%$. На рисунке 28 представлены данные ^1H ЯМР спектроскопии (спектр 3) (400 MHz, CD_3OD): δ 3.5 ppm (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$), δ 2.48 ppm (d, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), δ 1.65 ppm (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), δ 1.0 ppm (t, 3H, CH_3-). Данные ИК-спектроскопии представлены на рисунке 29 (спектр 3), на котором наблюдаются следующие пики: 3400 2900 cm^{-1} ($-\text{CH}_2-$ колебания), 1626 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ колебания), 1450 cm^{-1} (CH -деформ. колебания) 1100 cm^{-1} (C-N -валентные колебания).



1 – полиэтиленимин; 2 – поли(2-метил-2-оксазолин); 3 – поли(2-пропил-2-оксазолин); 4 – поли(2-этил-2-оксазолин).

Рисунок 28 – ^1H -ЯМР спектры полимеров



1 – полиэтиленимин; 2 – поли(2-пропил-2-оксазолин); 3 – поли(2-метил-2-оксазолин); 4 – поли(2-этил-2-оксазолин).

Рисунок 29 – ИК-спектры полимеров

Таким образом, были получены ППОЗ и ПМОЗ химической модификацией коммерчески доступного ПЭОЗ молекулярной массой 50 кДа. Методами ЯМР- и ИК-спектроскопий были подтверждены качественный и количественный химические составы промежуточных и итоговых продуктов реакций.

3.1.2 Сравнительная характеристика иодофоров на основе поливинилпирролидона и поли(2-оксазолинов)

Насколько известно, в настоящее время нет исследований, сообщающих о получении иодофоров на основе поли(2-оксазолинов) и иодсвязывающей способности этих полимеров по сравнению с ПВП, золотым стандартом, широко используемым в этой области.

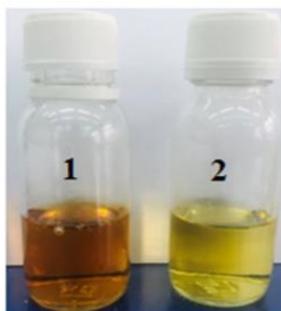
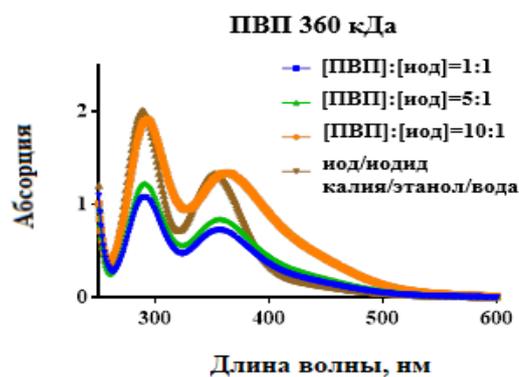
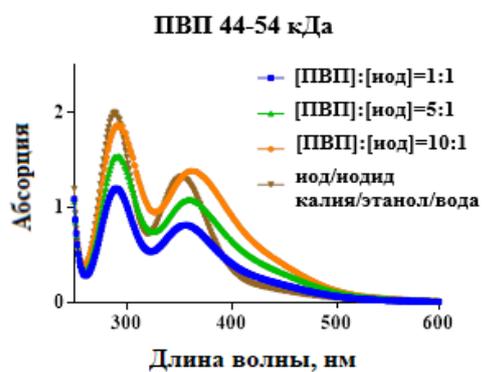
В данной работе использован ряд классических и относительно новых методов физико-химического анализа для изучения образования комплексов ПЭОЗ, ПМОЗ, ППОЗ и ПВП с молекулярным иодом в водных растворах. Эти методы включают УФ-видимую спектрометрию, разделение через полупроницаемую мембрану, вискозиметрию, динамическое светорассеяние и изотермическую титрационную калориметрию. Для изучения влияния молекулярной массы полимера на комплексообразование использовали ПЭОЗ 50 и 500 кДа и ПВП 44–54 и 360 кДа. В промышленно выпускаемом повидон-иоде используется ПВП К-30 (ММ 40–50 кДа) и для сравнения силы комплексообразования использовали ПЭОЗ схожей молекулярной массы 50 кДа.

Иод имеет относительно плохую растворимость в воде (~0,33 г/л); однако, он хорошо растворяется в этаноле, а также его растворимость в воде значительно улучшается в присутствии иодид-ионов за счет образования водорастворимых трийодид-ионов (I_3^-) и других ионов [1, стр. 41]. Как правило, комбинация иодистого калия (KI) и этанола используется в составе иода для достижения оптимальной концентрации иода в воде. По этой причине водные растворы,

содержащие KI и этанол, использовались в работе в качестве растворителя иода, его смесей и комплексов с полимерами.

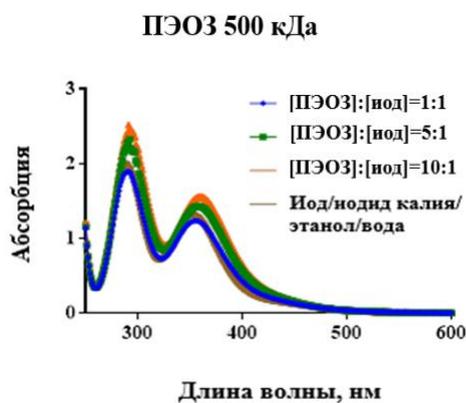
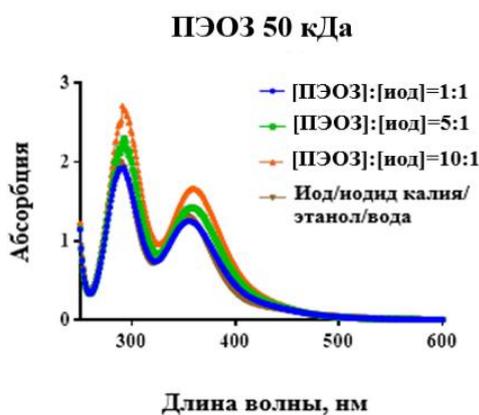
Водные растворы иода имеют желтовато-коричневый цвет и при комплексообразовании с полимерами интенсивность и даже цвет растворов часто резко меняются [1, стр. 41]. Эти изменения цвета делают использование оптических методов, таких как спектрофотометрия, очень ценным для изучения образования иодифоров. УФ-видимые спектры иода, ПВП-иод и ПЭОЗ-иод в водных растворах показывают наличие абсорбционных пиков при ~ 290 и ~ 350 – 360 нм (рисунки 30 и 31), характерных для водных растворов иода и иодифоров, как описано в литературе [1, стр. 43]. Максимум поглощения этих растворов при 192 – 193 нм и 226 нм, как известно, за счет иодид-ионов I^- [1, стр. 43]. Исторически считалось, что оба пика ~ 290 нм и ~ 350 – 360 нм принадлежат ионам I_3^- ; однако, позже было показано, что ~ 290 нм принадлежит I_3^- , а ~ 350 – 360 нм — оксианиону IO^- . Кроме того, также ранее сообщалось, что сольватированные молекулы I_2 , обладают максимумом при 450 – 460 нм [15]. Спектральные данные, представленные на рисунке 29, показывают, что добавление ПВП к раствору иод/иодид калия/этанол/вода приводит к снижению оптической плотности при ~ 290 и ~ 350 – 360 нм при соотношении $[PVP]/[I_2]=1:1$; однако дальнейшее увеличение $[PVP]/[I_2]$ до $5:1$ и $10:1$ приводит к увеличению интенсивности этих пиков. На спектрах появляется четкий батохромный (красный) сдвиг от 290 нм до 292 – 293 нм и от 350 нм до 353 – 360 нм, что делает эти растворы более интенсивно окрашенными. Ясно, что эти спектральные сдвиги указывают на некоторые изменения концентрации ионов I_3^- и IO^- , что может быть обусловлено комплексообразованием иода с ПВП. Появление широкого плеча в области 400 – 500 нм может быть связано с увеличением концентрации сольватированных молекул I_2 (однако, характерный максимум при 450 – 460 нм не наблюдается). Эти изменения наблюдаются для ПВП обеих молекулярных масс (44 – 54 кДа и 360 кДа).

Спектральные изменения характерны и для раствора иодифора ПЭОЗ-иод (рисунок 31). Однако, с увеличением мольного соотношения $[PZO]/[I_2]$ наблюдается увеличение оптической плотности, по сравнению с раствором ПВП-иод. Кроме того, на спектрах появляется батохромный сдвиг с 350 нм до 358 нм, но заметного увеличения до 450 – 500 нм не наблюдается. Существенных различий между УФ-спектрами ПЭОЗ 50 и 500 кДа не обнаружено. Таким образом, изменения, происходящие с иодом при его комплексообразовании с полимером, хорошо заметны визуально. Результаты показывают, что и ПВП, и ПЭОЗ действительно образуют комплексы с иодом, что приводит к некоторым изменениям их УФ-видимых спектров.



Мольное соотношение [полимер]:[иод]=1:1, 5:1, 10:1.

Рисунок 30 – Абсорбционные спектры растворов ПВП-иод и раствора иода 0,04 мг/мл. На фото-вставке: ПВП-иод (1) и раствор иода (2)



Мольное соотношение [полимер]:[иод]=1:1, 5:1, 10:1.

Рисунок 31 – Абсорбционные спектры растворов ПЭОЗ-иод и раствора иода концентрацией 0,04 мг/мл. На фото-вставке: ПЭОЗ-иод (1) и раствор иода (2)

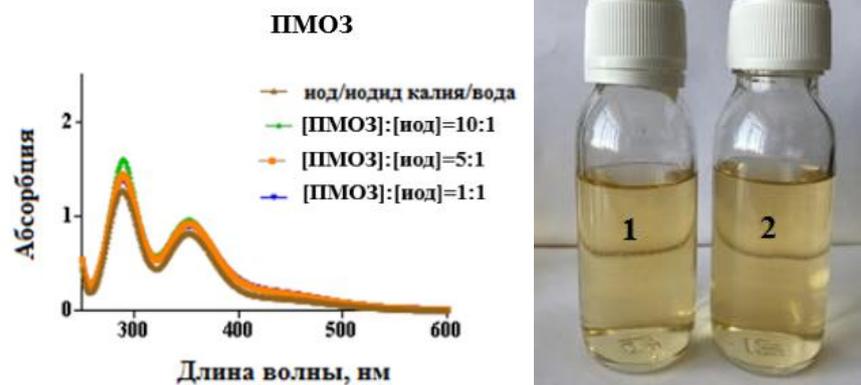
Для ППОЗ характерно образование комплексов с иодом, что подтверждается батохромным сдвигом характеристических пиков с 290 нм до 298 нм и с 350–360 нм до 369 нм (рисунок 32). Интенсивность пиков и увеличение сдвига наблюдается при росте мольного соотношения [полимер]: [иод] с 1:1 до 10:1. Раствор ППОЗ с молекулярным иодом более интенсивно ярко окрашен, по сравнению с чистым раствором молекулярного иода.

В свою очередь, для растворов ПМОЗ с иодом (рисунок 33) батохромный сдвиг не наблюдается, но происходит увеличение оптической плотности при увеличении мольного соотношения [полимер]:[иод] с 1:1 до 10:1 по сравнению со значением для чистого раствора иода. Вследствие отсутствия батохромного сдвига растворы ПМОЗ с иодом не окрашены интенсивно и не отличаются визуально от раствора иода.



Мольное соотношение [полимер]: [иод]=1:1, 5:1, 10:1.

Рисунок 32 – Абсорбционные спектры растворов ППОЗ- и раствора иода 0,04 мг/мл. На фото-вставке: ППОЗ-иод (1) и раствор иода (2)



Мольное соотношение [полимер]: [иод]=1:1, 5:1, 10:1.

Рисунок 33 – Абсорбционные спектры растворов ПМОЗ-иод и раствора иода концентрацией 0,04 мг/мл. На фото-вставке: ПМОЗ-иод (1) и раствор иода (2)

Для изучения способности полимеров связывать иод и образовывать комплексы в работе была разработана методика с использованием диффузионной системы, состоящей из двух ячеек равного объема, разделенных между собой полупроницаемой диализной мембраной. Первая ячейка (донор) заполнена раствором иода или иодофора в иодид калия/этанол/вода и вторая ячейка (акцептор) – раствором иодид калия/этанол/вода. Затем наблюдается процесс диффузии иода из ячейки-донора в ячейку-акцептор. Степень этого распределения зависит от связывающей способности полимеров и оценивалась с помощью коэффициента распределения (КР) по формуле (8):

$$KР = [иод](донорная ячейка) / [иод](акцепторная ячейка) \quad (8)$$

КР характеризует равновесие между концентрацией иода в двух ячейках и зависит от природы взаимодействующих веществ и температуры. КР используется в фармацевтике для характеристики разделения молекул лекарства между водой и н-октанолом [172].

Начальная концентрация иода в ячейке-донор была равна 1,6 мг/мл и иодид-ионов – 9,2 мг/мл, а в ячейке-акцептор – 0 мг/мл и 9,2 мг/мл, соответственно. Через 48 ч постоянного перемешивания диффузионной ячейки иод распределялся между двумя ячейками, и его равновесная концентрация была определена спектрофотометрически. Дополнительно два контрольных эксперимента проводились для раствора чистого иода без полимера и для иодного раствора, содержащего ПАК 450 кДа. ПАК был выбран в качестве анионного полимера, который, как предполагалось, не может образовывать комплекс с иодом. Результаты эксперимента и сравнительные значения коэффициента распределения показаны на рисунке 34. КР для чистого иода и ПАК-иод составили около 1, что подтвердило наше утверждение об отсутствии комплексообразования между ПАК и иодом. Для иодофоров ПВП-иод и ПЭОЗ-иод коэффициент распределения составил >1, что свидетельствует об удерживании иода в ячейке-донор из-за его специфического связывания полимерами.

Способность связывания полимеров ПВП, ПЭОЗ, ПМОЗ и ППОЗ с молекулярным иодом показана на рисунке 35. КР для чистого иода составил около 1. Для иодофоров ПВП-иод, ПЭОЗ-иод, ПМОЗ-иод и ППОЗ-иод коэффициент распределения составил >1, что свидетельствует о связывании иода с полимерами в ячейке-донор. Значения коэффициента распределения, рассчитанного для разных иодофоров, можно расположить в следующем порядке: ПЭОЗ = ППОЗ > ПМОЗ > ПВП. Такое расположение полимеров по способности связывать иод, в первую очередь, связано со стерическим и электронным факторами: чем объемнее заместитель, тем больше электронной плотности он подает атому кислорода карбонильной группы, что приводит к усилению донорно-акцепторного взаимодействия между полимером и иодом (рисунок 36). Кислород более электроотрицателен, чем азот, поэтому избыток электронной плотности создается на атоме кислорода. Свободная электронная

пара на атоме азота участвует в p, π-сопряжении с оксогруппой, тогда как пара электронов атома кислорода свободна, поэтому иод взаимодействует с более доступной свободной электронной парой атома кислорода.

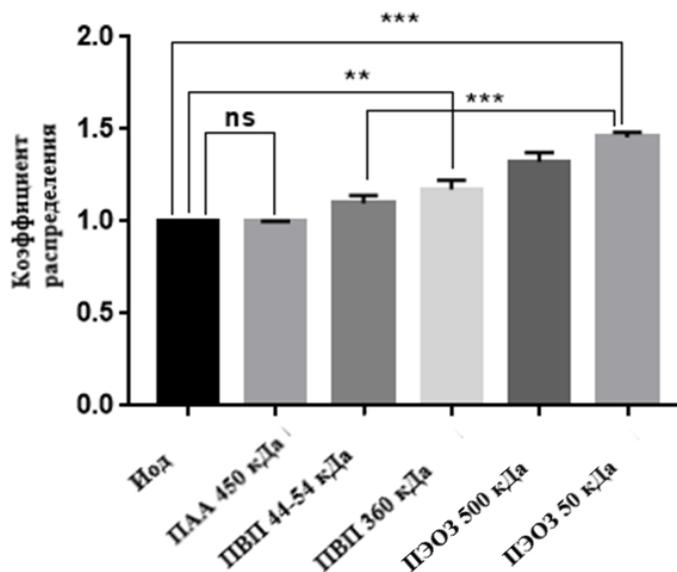


Рисунок 34 – Сравнительный анализ значений коэффицента распределения для чистого иода и его комплексов с полимерами ПАК, ПВП, ПЭОЗ. Статистически важная разница дана как: *** - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$, ns – не имеет значения – $p > 0,05$

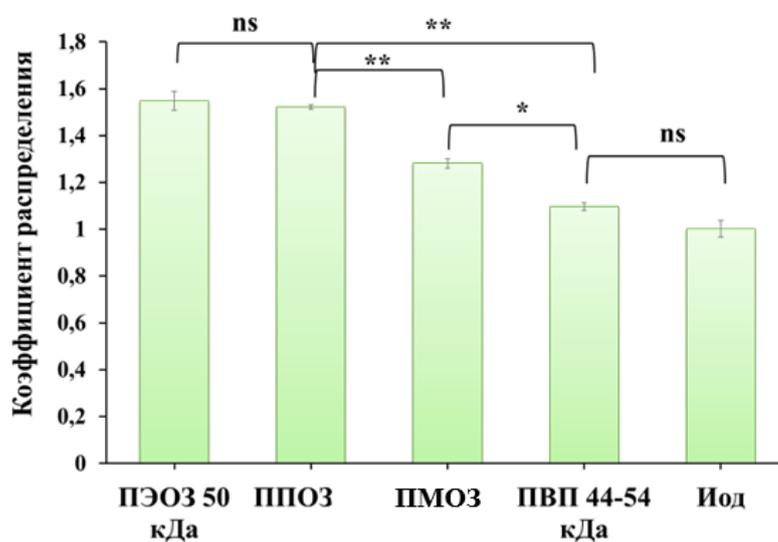


Рисунок 35 – Сравнительный анализ значений коэффицента распределения для чистого иода и иодофоров ПВП, ППОЗ, ПЭОЗ и ПМОЗ. Статистически важная разница дана как: ***- $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$ и нет статистически значимой разницы - $p > 0,05$

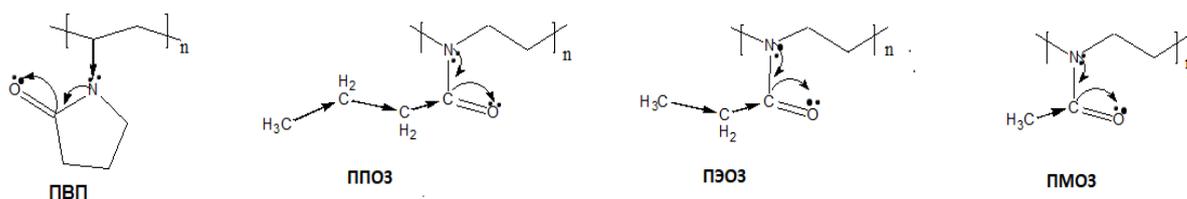


Рисунок 36 – Структурные формулы исследуемых полимеров

Для изучения гидродинамического поведения и конформации полимерных цепей в растворе иода в работе использован метод вискозиметрии. Конформация макромолекул играет решающую роль в изучении взаимодействий в системе полимер-растворитель, растворитель-растворитель и полимер-полимер, участвующих в энтальпийных и энтропийных вкладах в свободную энергию Гиббса [173, 174]. В термодинамически хорошем растворителе взаимодействия полимер-растворитель преобладают над полимер-полимерными, приводящих к расширению конформации цепи; в то время как в термодинамически плохом растворителе преобладают полимер-полимерные взаимодействия, что приводит к сжиманию цепи. Помимо энтальпии, вызванной изменениями конформации, вклад энтропии имеет первостепенное значение для термочувствительных полимеров, таких как поли(н-изопропилакриламид), поли(винилметиловый эфир) и ПЭОЗ [175, 176]. При комнатной температуре ПВП и ПЭОЗ растворяются в воде и в растворе иодид калия/этанол/вода, что означает хорошее термодинамическое качество этих растворителей. Этот вывод подтверждается рядом результатов, предоставляющих экспериментальные доказательства того, что ПВП и ПЭОЗ имеют конформацию расширенного клубка в водных растворах [177, 178]. Оба полимера имеют одинаковую равновесную жесткость 1,7–1,8 нм, что относит их к классу гибких полимеров.

Растворимость поли(2-оксазолинов) в воде и в органических растворителях зависит от N-ацильного заместителя. ПМОЗ хорошо растворим в воде в то время, как ПЭОЗ, ППОЗ и другие производные растворяются только в холодной воде [108]. При нагревании их растворов происходит разделение на фазы. Переход от гомогенной к гетерогенной системе при нагревании водных растворов некоторых полиоксазолинов обусловлен термодинамическими характеристиками.

Выбор вискозиметрии как инструмент контроля комплексообразования обусловлен высокой чувствительностью характеристической вязкости $[\eta]$ к любым изменениям плотности частиц, вызванных конформационными изменениями, $[\eta] \sim R^3 g / M_w = 1/d$ [179]. Комплексообразование обычно сопровождается увеличением плотности частиц, что проявляется в снижении значения характеристической вязкости. Как это видно из рисунка 37 (А-Г) и таблицы 3 значение характеристической вязкости для ПВП 360 кДа и ПВП 44–54 кДа в воде демонстрируют схожие значения с раствором иодид калия/этанол/вода ($p < 0,05$ и $p > 0,05$, соответственно). Тогда как в растворе иод/иодид калия/этанол/вода наблюдали резкое снижение характеристической вязкости ($p < 0,0001$) по сравнению с значениями в воде и растворе иодид

калия/этанол/вода (таблица 2). Такое падение – еще одно свидетельство того, что комплексообразование полимеров с иодом приводит к конформационному сокращению полимерных цепей. Как видно из рисунка 37, значения характеристической вязкости в воде и в растворе иодида калия/этанол/вода для ПЭОЗ 50 кДа и 500 кДа различаются незначительно (0,23 против 0,26 ($p > 0,05$) и 0,96 против 1,01 ($p < 0,01$), соответственно), что исключает возможное влияние ионной силы. Тем не менее, характеристическая вязкость в растворе иодид калия/этанол/вода и иод/иодид калия/этанол/вода показывает значительно более низкие значения ($p < 0,01$) по сравнению с двумя другими значениями для этих полимеров. Значения характеристической вязкости для ПМОЗ (рисунок 37 (Е)) и ППОЗ (рисунок 37 (Д)) в воде и иодиде калия/воде схожие, 0,24 против 0,25 ($p > 0,05$) и 0,183 против 0,136 ($p > 0,05$), соответственно. В растворе иода/иодид калия/вода значения вязкости резко падают и достигают 0,110 ($p < 0,001$) и 0,004 ($p < 0,001$) для ПМОЗ и ППОЗ, соответственно, что также позволяет исключить влияние ионной силы.

Хотя ПЭОЗ и ПВП показывают очень близкие значения характеристической вязкости в одинаковых растворителях, их константы Хаггинса открывают новое понимание разницы в конформации полимера. В общем, постоянные значения k_H для ПВП выше на 40–70 % по сравнению с ПЭОЗ аналогичной молекулярной массы. Действительно, значение k_H ПВП 360 кДа составляет $0,6 \pm 0,2$, тогда как ПЭОЗ 500 кДа имеет значительно более низкое значение ($0,37 \pm 0,03$) в воде. Похожая тенденция наблюдалась для ПЭОЗ 50 кДа и ПВП 44–54 кДа в воде и в растворе иодид калия/этанол/вода. Значения k_H могут использоваться для оценки конформации полимера, поскольку он чрезвычайно чувствителен к взаимодействию макромолекулы с растворителем. Значения k_H могут варьироваться от 0,3 до 0,8 в термодинамически хороших растворителях с общей тенденцией к увеличению для термодинамически худших растворителей. Таким образом, вода и иодид калия/этанол/вода имеют лучшее термодинамическое средство для ПЭОЗ по сравнению с ПВП. Можно ожидать усиленного уплотнения макромолекулы ПВП именно в этих растворителях с уменьшением степени полимеризации ПВП. Значения k_H для ПВП 44–54 кДа составляют $1,7 \pm 0,7$ и $1,43 \pm 0,07$ для воды и КИ/этанол/вода, соответственно. Это соответствует гипотезе, указывающей на компактные макромолекулярные конформации в растворе. Присутствие иода приводит к значительному ухудшению термодинамического качества растворителя, что проявляется в высоком значении k_H (таблица 2). Из-за очень низких значений характеристической вязкости экспериментальная ошибка для k_H иодифоров очень велика, поэтому сделать какие-либо дополнительные суждения относительно конформации ПВП и ПЭОЗ в комплексах сложно.

По значениям константы Хаггинса в воде исследуемые полимеры можно расположить следующим образом: ПМОЗ (1,12) < ПВП (1,48) < ПЭОЗ (1,49) < ППОЗ (2,25). Наиболее гидрофильными являются ПМОЗ и ПВП. Константы Хаггинса в растворе иода/иодид калия/вода имеют более высокие значения по сравнению с чисто водой: ПМОЗ (9,98) < ПВП (>100) < ПЭОЗ (>100) < ППОЗ

(>100), поскольку присутствие иода приводит к значительному ухудшению термодинамического качества растворителя, что и проявляется в высоком значении k_H .

Таблица 2 – Сравнительная таблица значений характеристической вязкости ($[\eta]$) и константы Хаггинса (k_H) для трех растворителей

Название полимера	вода		KI/этанол/вода		иод/KI/этанол/вода	
	$[\eta]$, дл/г	k_H	$[\eta]$, дл/г	k_H	$[[\eta]$, дл/г	k_H
ПЭОЗ 500 кДа	$0,96 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,01$	$1,10 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,06$	$20,65 \pm 1,34$
ПЭОЗ 50 кДа	$0,23 \pm 0,03$	$1,49 \pm 0,70$	$0,26 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,65$	$0,04 \pm 0,01$	>100
ПВП 360 кДа	$1,00 \pm 0,07$	$0,53 \pm 0,09$	$0,98 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,01$	32,0
ПВП 44–54 кДа	$0,16 \pm 0,01$	$1,48 \pm 0,34$	$0,18 \pm 0,01$	$1,52 \pm 0,39$	$0,02 \pm 0,01$	>100
ПМОЗ	$0,24 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,12$	$0,25 \pm 0,01$	$1,02 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,01$	$9,98 \pm 2,87$
ППОЗ	$0,18 \pm 0,02$	$2,25 \pm 1,52$	$0,14 \pm 0,01$	$3,73 \pm 0,09$	$0,004 \pm 0,00$	>100

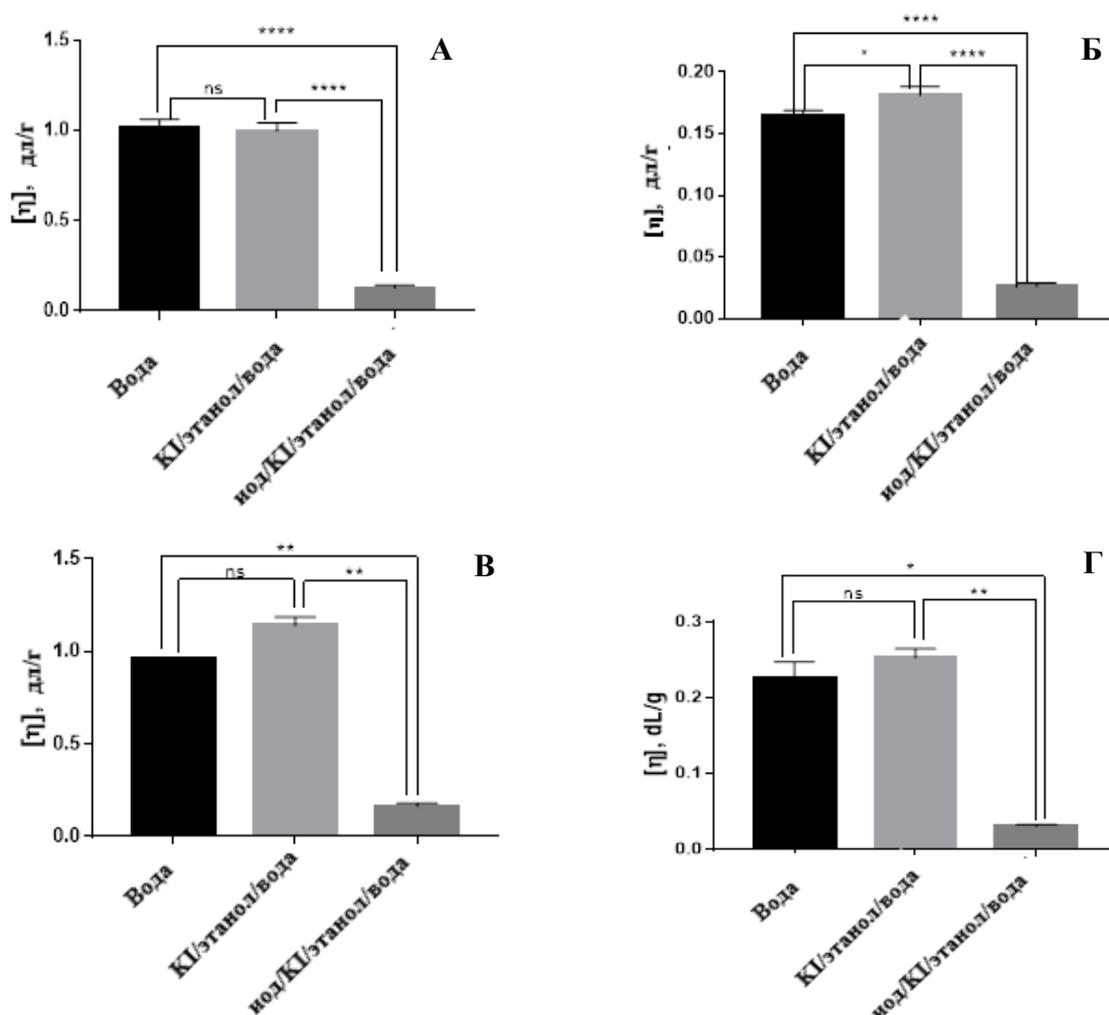
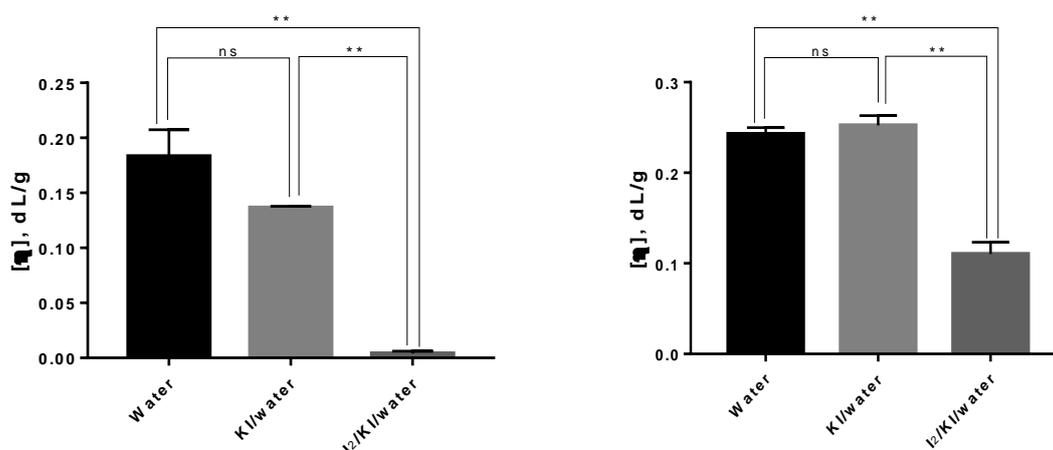


Рисунок 37 – Сравнительные гистограммы значений характеристической вязкости в трех разных растворителях для полимеров (А-Е). Все значения представлены со стандартными отклонениями (\pm) трех экспериментов. Статистически важная разница дана как: ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$; ns - нет статистически значимой разницы, $p > 0,05$

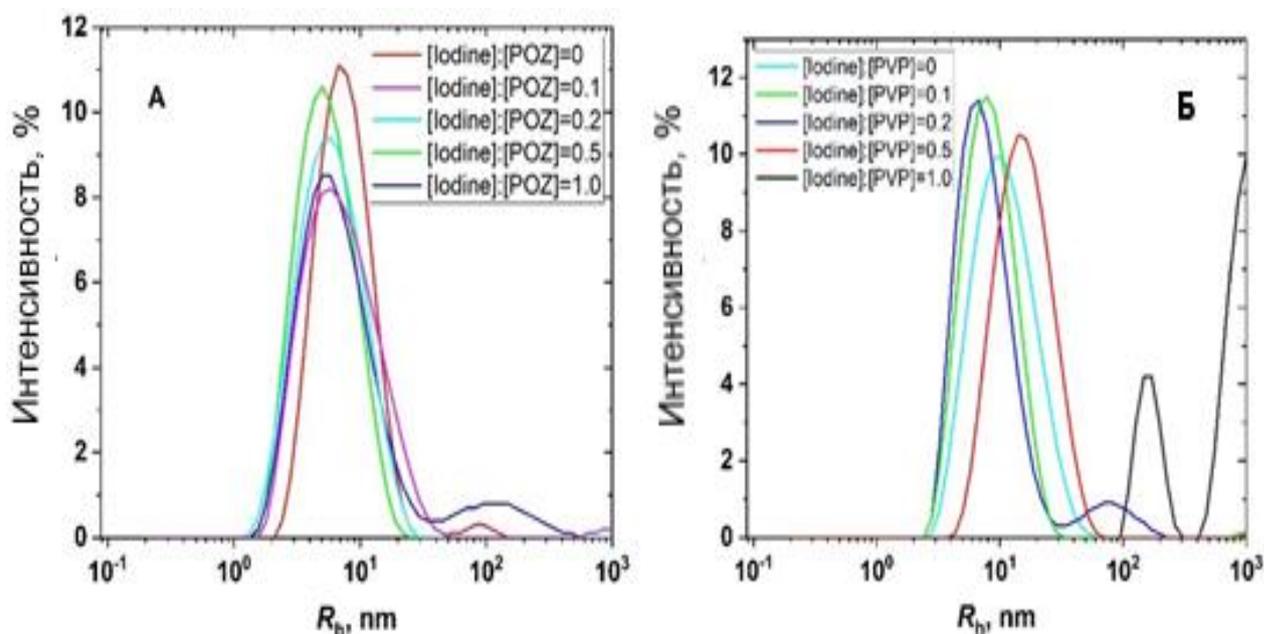


А – ПВП 360 кДа; Б – ПВП 44–54 кДа; В – ПЭОЗ 500 кДа; Г – ПЭОЗ 50 кДа; Д- ППОЗ; Е – ПМОЗ.

Рисунок 37 – Сравнительные гистограммы значений характеристической вязкости в трех разных растворителях для полимеров (А-Е). Все значения представлены со стандартными отклонениями (\pm) трех экспериментов. Статистически важная разница дана как: ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$; ns - нет статистически значимой разницы, $p > 0,05$

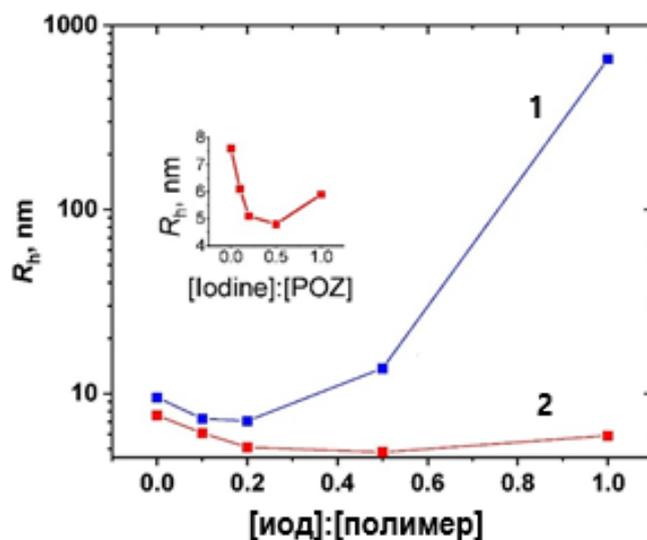
Учитывая данные характеристической вязкости, можно было бы ожидать 2–3-кратные изменения гидродинамических размеров макромолекул полимера при комплексообразовании. Для подтверждения этого вывода были проведены эксперименты с применением метода динамического светорассеяния для макромолекул ПВП и ПЭОЗ. В целом, значения функции распределения показывают мономолекулярное связывание, что соответствует диффузии одной полимерной цепи. При низких соотношениях размеры макромолекул ПВП и ПЭОЗ уменьшаются с увеличением концентрации иода в растворе в соответствии с данными вискозиметрии (рисунок 38). Значение Z-усредненного гидродинамического радиуса падает с 7,6 до 4,8 нм с увеличением содержания иода от 0 до 0,5 М по отношению к ПЭОЗ. При зависимости характеристической вязкости как третьей степени радиуса инерции значение $[\eta]$ должно уменьшиться в 4 раза, что подтверждается данными вискозиметрии (рисунок 36). Аналогичный процесс наблюдался и для ПВП, где значение R_h также снижалось при низких концентрациях иода, хотя это падение не сильно выражено. Зависимость R_h от соотношения [иод]:[повторяющееся звено полимера] демонстрирует четкую точку перегиба. Как видно из рисунка 39, точка перегиба зависит от природы полимера: 0,5 для ПЭОЗ и 0,2 для ПВП. Функция распределения R_h указывает на образование субмикронных частиц при мольном соотношении выше 0,5 для ПВП. Образование частиц видно и визуально: мембранные фильтры на основе поливинилиденфторида размером пор 0,45 мкм

легко засорялись при фильтровании раствора ПВП с иодом в соотношении [1:1]. Тогда как ПЭОЗ показывает умеренное увеличение R_h при высоких молярных соотношениях. Исходя из этих данных, можно предположить, что ПЭОЗ имеет более высокую силу взаимодействия по сравнению с ПВП. При низких молярных соотношениях иод связывается с полимером, образуя мономолекулярный комплекс. При соотношении 0,5, означающем одну молекулу иода на две повторяющиеся единицы макромолекулы, мономолекулярное связывание прекращается из-за достижения точки насыщения, так как все повторяющиеся звенья связаны с иодом. По результатам выше проведенных исследований мы предположили, что для ПВП межмолекулярная агрегация начинается при более низкой концентрации иода из-за меньшего сродства между иодом и повторяющимися звеньями ПВП по сравнению с ПЭОЗ в соответствии с разницей значений k_H , полученных из вискозиметрических экспериментов. Связывание ПЭОЗ, в свою очередь, оказывается намного сильнее, поскольку начало агрегации начинается при более высокой концентрации иода.



А- ПЭОЗ; Б – ПВП

Рисунок 38 – Функции распределения взвешенной интенсивности по гидродинамическому радиусу R_h для различных молярных соотношений [иод]:[повторяющееся звено полимера]



1 – ПВП; 2 – ПЭОЗ

Рисунок 39 – Зависимость усредненного z-значения гидродинамического радиуса R_h в зависимости от соотношения [иод]:[повторяющееся звено полимера]

Для подтверждения данных, полученных из предыдущих экспериментов, был проведен ряд исследований с помощью изотермической титрационной калориметрии (ИТК). ИТК является золотым стандартом для исследования различных биологических систем и систем мягких веществ, включая взаимодействие белок-лиганд [180], мицеллообразование-демицеллообразование [181,182], фармацевтические препараты [183-185], взаимодействия полимер-сурфактант [182, 185–189] и образование полимер-полимерных комплексов [190-191].

Изотермы титрования иода, ПВП и ПЭОЗ показывают двухфазное поведение. Теплота титрования имеет очевидную тенденцию к увеличению отрицательной энтальпии при низких соотношениях [иод]:[повторяющееся звено полимера] (рисунок 40). Из рисунка 41 видно, что при более высоких значениях наблюдается тенденция с резким снижением отрицательной энтальпии, за которым следует умеренный рост с тенденцией к выходу на плато. На графике нет явного слияния кривых титрования с холостым опытом даже при стехиометрии [1:1]. Отсутствие слияния является прямым проявлением дополнительных термодинамических процессов, существующих при образовании иодофоров помимо классической модели гетероассоциации $A + B \leftrightarrow AB$. Также видна разница в локальном минимуме изотерм ПВП и ПЭОЗ.

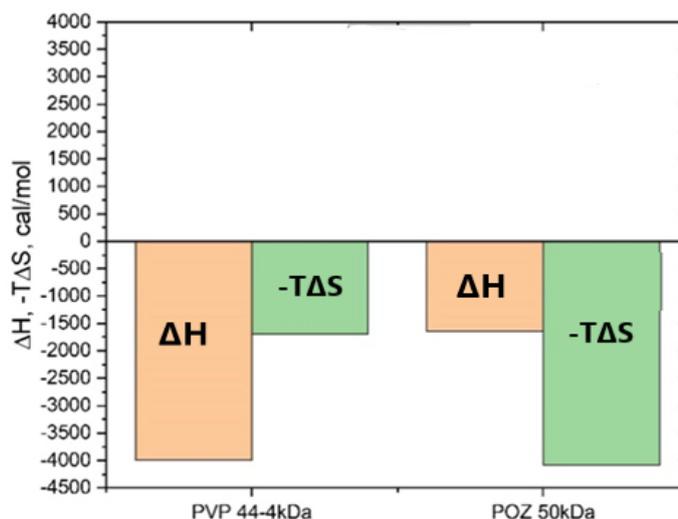
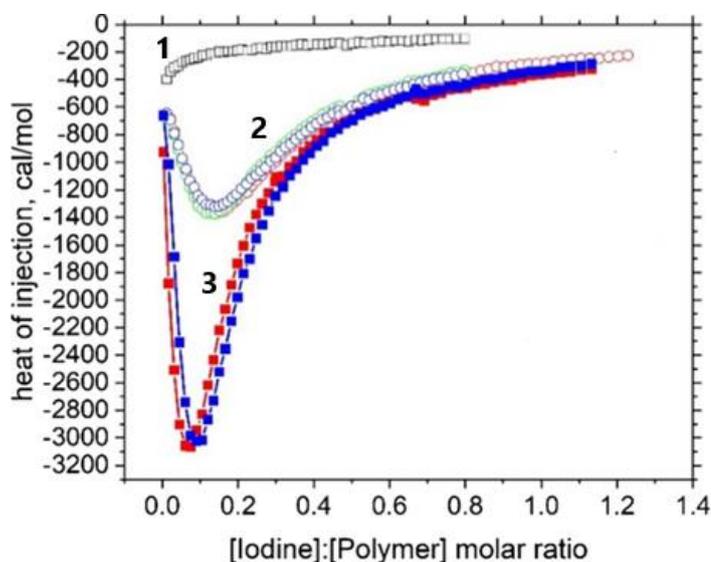


Рисунок 40 – Энтропия и энтропийные вклады как результат подгонки второй фазы изотермы иодифоров ПЭОЗ 50 кДа и ПВП 44–54 кДа

Свежеприготовленные нефильтрованные растворы ПВП и ПЭОЗ дополнительно проверяли методом динамического светорассеяния. В функциях распределения был обнаружен дополнительный небольшой пик в несколько сотен нанометров, который соответствует незначительной доле полимерных агрегатов. Изотермы титрования фильтрованных и нефильтрованных растворов в пределах погрешности эксперимента совпадают. Наиболее естественной причиной первой фазы является конформационный переход полимера: комплексообразование ограничивает конформационную подвижность полимерных цепей. Этот энтропийный вклад будет рассматриваться как сопутствующий основному процессу – связыванию иода с повторяющимися звеньями полимера, и будет выражен при самых ранних стадиях титрования, поскольку конформационные изменения будут наиболее сильными в этом периоде. Это предположение подтверждается результатами динамического светорассеяния, где уменьшение размера полимера наблюдалось при низких соотношениях [иод]:[повторяющееся звено полимера]. Вторая фаза была связана с процессом связывания иода. Вторая фаза изотерм была сведена к модели «одноцентрового» связывания, реализованной в программном обеспечении Microcal ITC. Как показано на рисунке 41, вторая фаза управляется энтальпией и энтропией. Оба вклада, ΔH и $-T\Delta S$, вносят отрицательные значения в изменение свободной энергии Гиббса, ΔG , рисунок 40. Однако ПВП показывает большие значения энтальпийного вклада и более низкие значения энтропийного вклада по сравнению с ПЭОЗ. В свою очередь, константа связывания ПЭОЗ на 30% выше. Кроме того, стехиометрия связывания в два раза выше, 0,16 против 0,39, для ПЭОЗ. Насколько известно, это первый отчет о большей связываемости иода и стехиометрии для ПЭОЗ по сравнению с классическим иодифоробразующим ПВП. Разница в стехиометрии связывания оправдывает разницу в точках перегиба в данных динамического светорассеяния. Наличие длинной асимптотики — еще одна загадка, которую следует решить. Этот

асимптотический процесс связан с образованием агрегатов иодифоров, наблюдаемым методом динамического светорассеяния. Таким образом, сценарий связывания иода с полимером выглядит следующим образом: сначала молекулы/ионы иода связываются с несколькими повторяющимися звеньями, что существенно ограничивает конформационную подвижность полимера. Эти изменения видны на термограммах ИТК как фаза I, характеризующаяся увеличением отрицательной энтальпии. Первоначально гибкие полимеры принимают сжатую замороженную конформацию с началом фазы II. Фаза II, в свою очередь, регулируется событием «одноцентрового» связывания между повторяющимися звеньями полимера и иода. Весьма вероятно, что иод связывается с двумя мономерными звеньями ПЭОЗ. Это может быть, как в одной цепочке, так и в разных цепочках.



1 – холостой опыт с титрованием иода растворителем KI/этанол/вода; 2 – ПЭОЗ 50 кДа; 3 – ПВП 44–54 кДа

Рисунок 41 – Изотермическое калориметрическое титрование иода растворами полимеров

Ранее Шенк и его коллеги [192] опубликовали результаты ИК спектроскопии и рентгеновских исследований, в которых сообщалось о механизме комплексообразования и структуре комплексов ПВП-иод. Было предположено, что в этом комплексе протон водорода связан водородными связями с карбонильными атомами кислорода двух пирролидоновых колец. Анион трииодида ионно координирован с этим протоном. Вполне вероятно, что иод взаимодействует с ПЭОЗ аналогичным образом (рисунок 42); однако потребуются дальнейшие структурные исследования, чтобы установить точный механизм этого взаимодействия.

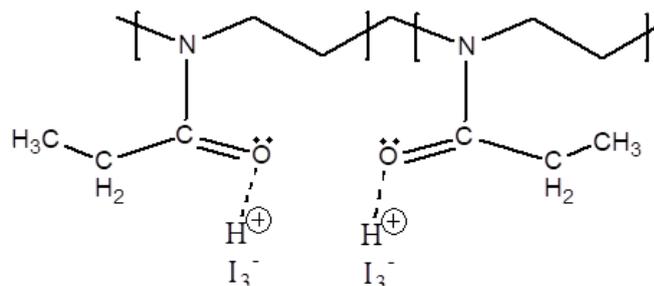


Рисунок 42 – Мономолекулярный механизм комплексообразования ПЭОЗ с иодом

Характеристическая вязкость гибкоцепных полимеров зависит от природы растворителя и температуры: с повышением температуры характеристическая вязкость таких полимеров в плохом растворителе увеличивается. А в хорошем растворителе температура не оказывает влияния на характеристическую вязкость [178]. Из гистограмм, представленных на рисунке 43, видно, что в плохом растворителе не наблюдаются изменения в значениях характеристической вязкости для ПЭОЗ 50 кДа в растворе иод/иодид калия/вода с увеличением температуры ($p > 0,05$). Тогда как в хорошем растворителе (вода) происходит незначительное уменьшение вязкости при 25°C ($p < 0,05$), что связано с ухудшением качества растворителя, так как ПЭОЗ обладает НКТР, равной 61–64°C. Уменьшение вязкости с увеличением температуры обусловлено усилением гидрофобных взаимодействий в макромолекуле ПЭОЗ.

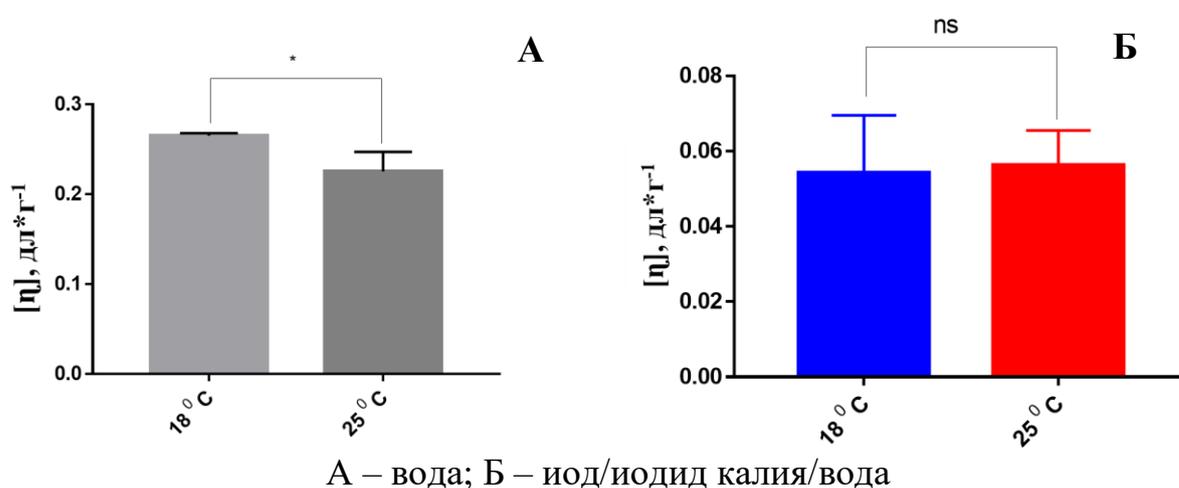
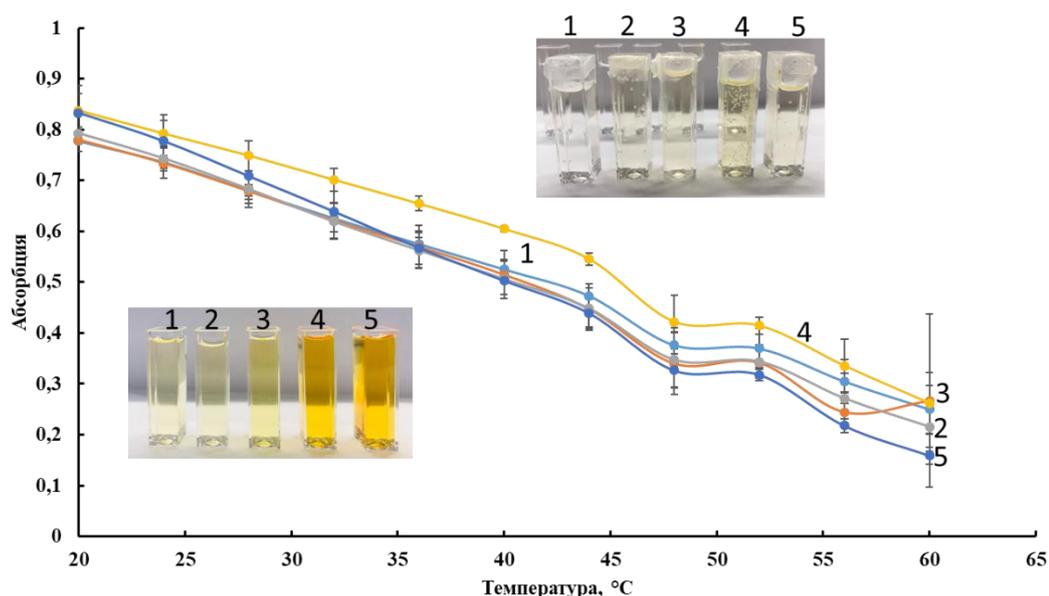


Рисунок 43 – Сравнительные гистограммы значений характеристической вязкости при 18°C и 25°C для ПЭОЗ. Все значения представлены со стандартными отклонениями (\pm) трех экспериментов. Статистически важная разница дана как: * - $p > 0.01$; ns - $p > 0.05$

На рисунке 44 представлено влияние увеличения температуры на комплексообразование в иодофорах путем изменения абсорбции в системах иодофоров ПВП, ПЭОЗ, ПМОЗ, ППОЗ при длине волны 352 нм.

Для исключения испарения иода кюветы были закрыты парафиновой пленкой и крышкой. Как видно из графика на рисунке 44 до температуры 35°C значения абсорбции иодифоров выше, чем у иода, то есть растворы иодифоров более интенсивно окрашены. Это связано с увеличением содержания формы $[I_2]$ и уменьшением содержания формы $[I_3^-]$ в растворе с ростом температуры [4]. В разделе 1.1.2 диссертации было показано, что комплексообразование в системе иодифоров преимущественно идет с формой иода $[I_3^-]$. В эксперименте абсорбция измерялась при 352 нм, что соответствует форме $[I_3^-]$. Так как НКТР ППОЗ равен 21,3°C [193], то для иодифора ППОЗ-иод наблюдаются более высокие значения абсорбции выше данной температуры. НКТР ПЭОЗ равен 61–64°C, ПВП ~160°C, поэтому в исследуемом интервале температур они не проявляют термочувствительных свойств. На фото-вставках можно наблюдать визуальное изменение окраски растворов иодифоров после нагрева до 60°C и охлаждения до комнатной температуры: в растворах иодифоров и иода происходит переход формы $[I_3^-]$ в форму $[I_2]$. Одним из объяснений данному процессу являются конформационные перестройки карбонильной группы, чувствительной к температуре. Растворитель (вода) обеспечивает необходимую подвижность полимерной цепи и делает возможным размещение галогена в ее структуре, вызывая конформационную перестройку макромолекул [29].

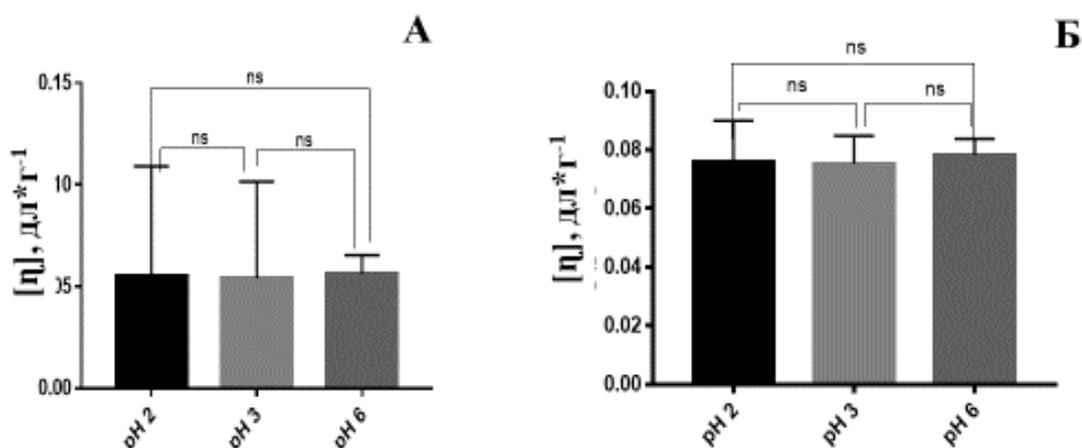


1 – иод; 2 – ПМОЗ-иод; 3 – ПЭОЗ-иод; 4 – ППОЗ-иод; 5- ПВП-иод

Рисунок 44 – Температурная зависимость абсорбции растворов иодифоров

Известно, что влияние pH на растворы иодифоров заключается в изменении равновесных концентраций индивидуальных ионов иода, например, при $pH \leq 6$ в растворе присутствуют только I^- , I_2 и I_3^- [4, стр. 382]. Это в свою очередь означает, что антимикробная активность иода проявляется в более

кислых средах. На гидродинамические параметры значение рН не оказывает дополнительного влияния, так как качественный и количественный состав индивидуальных ионов иода не меняется. На рисунке 45 представлены гистограммы сравнения значений характеристической вязкости при рН 2, 3 и 6. Для растворов иодофоров ПЭОЗ и ПВП при этих значениях рН наблюдаемые изменения не представляют статистической важности ($p > 0,05$). Следовательно, можно сделать вывод, что в области $pH < 6$ комплексообразование ПЭОЗ и ПВП с иодом не зависит от рН. При более высоких значениях $pH > 6$ исследования не проводились, поскольку известно, что в щелочной среде происходит окислительно-восстановительная реакция иода до иодат-иона, который не обладает биоцидными свойствами и имеет прозрачную окраску [4, стр. 382].



А – ПЭОЗ 50 кДа; Б – ПВП 44–54 кДа

Рисунок 45 – Сравнительные гистограммы значений характеристической вязкости растворов полимеров в иод/иодид калия/вода при рН=2, 3 и 6. Все значения представлены со стандартными отклонениями (\pm) трех экспериментов. Статистически важная разница дана как ns - нет статистически значимой разницы, $p > 0,05$

Основные факторы, влияющие на комплексообразование полимера с иодом, это стерические и электронные факторы. Полимеры, содержащие амидные, сложноэфирные и карбонильные функциональные группы, образуют донорно-акцепторные комплексы, в которых иод выполняет роль акцептора. При высоких концентрациях полимера образуются клатраты из спиралевидных участков полимера, которыми окружен иод (иодид-ион и трииодид-ион). Реакции иода, которые играют важную роль в комплексообразовании с полимером, это образование пентаиодид-, трииодид- и гексаиодид-ионов [1, стр. 42], а реакциями образования HOI и его видов (OI^- , HI_2O^- , $I_2O_2^-$ и H_2OI^+) можно пренебречь. На содержание иода в комплексе, в первую очередь, влияют концентрации иодид-ионов и иода, а также рН и температура [4, стр. 380, 383].

Таким образом, было изучено комплексообразование ПВП, ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ с иодом в водных растворах, содержащих иодид калия, этанол с использованием ряда физико-химических методов, включая УФ-видимую спектрофотометрию, вискозиметрию, динамическое светорассеяние, изотермическую титрационную калориметрию и разделение через полупроницаемую мембрану. Установлено, что ПАОЗ образуют комплексы с иодом, как и ПВП, что приводит к более интенсивной окраске растворов полимеров, конформационному уплотнению макромолекул и последующей агрегации комплексов. Влияние молекулярной массы было исследовано методами УФ-спектроскопии, вискозиметрии и распределения в диффузионной ячейке и установлено, что с увеличением молекулярной массы ПЭОЗ и ПВП сила комплексообразования ослабевает из-за размеров макромолекулы. Показано, что способность к связыванию иода зависит от структуры ПАОЗ: чем больше алкильный заместитель проявляет электронодонорные свойства, тем сильнее взаимодействие с иодом. При сравнительном анализе комплексообразующей способности ПЭОЗ и ПВП методами динамического светорассеяния и ИТК установлено, что ПЭОЗ проявляет большую способность связывать иод по сравнению с ПВП.

3.2 Разработка и характеристика гидрогелевых лекарственных форм на основе иодофоров

ПАОЗ используются как вспомогательные вещества при доставке лекарств и служат матрицей для улучшения профиля растворимости и диспергирования активного лекарственного вещества [108-109]. Поли(2-оксазолины) легко синтезировать, не окисляются и стабильны при комнатной температуре и в водных растворах [111]. Они легко удаляются из организма и не являются гигроскопичными. Кроме того, поли(2-оксазолины) – универсальные материалы, способные образовывать функциональные структуры в зависимости от природы используемых веществ. Гидрогели представляют собой поперечно-сшитые полимерные материалы, способные абсорбировать большое количество воды, и имеют характеристики, напоминающие биологические мягкие ткани, которые находят применение в контролируемой доставке лекарств, а также в тканевой инженерии [126]. Карбопол – гидрофильный, редкосшитый акриловый полимер, наиболее часто применяемый в качестве загустителя водных фаз [194]. Преимуществами использования карбополовых гелей в качестве терапевтических трансдермальных средств являются отличные реологические свойства, хорошая альтернатива масляным мазевым препаратам, высокая вязкость при низких концентрациях, совместимость со многими активными ингредиентами и отличные биоадгезивные свойства [209]. Наличие большого количества карбоксильных групп в их структуре обеспечивает водопоглощение и высокую степень набухания. Эти карбоксильные группы диссоциируют в основной среде и вызывают отталкивание цепей, набухание полимеров и образование гелей [196]. Однако часто трудно контролировать высвобождение лекарственного средства из матриц на основе карбопола, а их чувствительность

к рН может усложнить корреляцию между высвобождением лекарственного средства *in vitro* и *in vivo*. Поли(2-оксазолины) позволяют полностью контролировать состав гидрогеля, располагаясь по всей трехмерной структуре загустителя. Отсутствие мукоадгезии поли(2-оксазолинов) улучшается за счет карбопола, который обладает хорошей адгезией к слизистой поверхности организма [197].

Влагалище имеет большую площадь поверхности и обильное кровоснабжение. Вагинальное введение лекарственных препаратов обладает рядом следующих преимуществ: снижение тяжести побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени при введении, к примеру стероидов, преодоление боли и повреждения тканей при парентеральном введении, высокая проницаемость для низкомолекулярных препаратов и более длительное время пребывания по сравнению с другими местами всасывания. С другой стороны, есть и некоторые недостатки, которые следует учитывать при разработке лекарственной формы: изменения влагалищных характеристик в зависимости от менструального цикла и в постменопаузе, значительное изменение скорости и степени всасывания лекарств из-за изменения толщины вагинального эпителия и риск местного раздражения [198]. Бактериальный вагиноз (БВ) – аномальное состояние, вызванное изменением микробиоты во влагалище, при котором происходит увеличение рН (>4,5). Одной из наиболее распространенных бактерий, обнаруживаемых при БВ, является *Gardnerella vaginalis*, которая относится к категории анаэробных факультативных бактерий. В настоящее время доступным лечением БВ является использование антибиотиков, таких как метронидазол, в лекарственных формах для местного и перорального применения [199]. Комплексы полимеров с иодом также являются эффективными при лечении данного заболевания [200].

Одной из задач работы является создание новых гидрофильных гелевых композиций на основе иодофора ПЭОЗ для вагинального применения. Нами были получены гидрогели на основе карбопола 940 и комплекса иода с поли(2-этил-2-оксазолином) (ПЭОЗ-иод/иодид) (рисунок 46), состав которых представлен в таблице 3. Результаты по исследованию гидрогелевых композиций представлены в работе [201].

Таблица 3 – Состав исследуемых гидрогелей на основе карбопола и ПЭОЗ-иод/иодид

Обозначение	№1	№2	№3	№4
Карбопол	1,0 %	0,5 %	1,0 %	1,25 %
Поли(2-этил-2-оксазолин)	0	0,311 %	0,311 %	0,311 %
Иод/иодид калия/вода	0	0,16 %	0,16 %	0,16 %
рН	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
запах	без запаха	без запаха	без запаха	без запаха

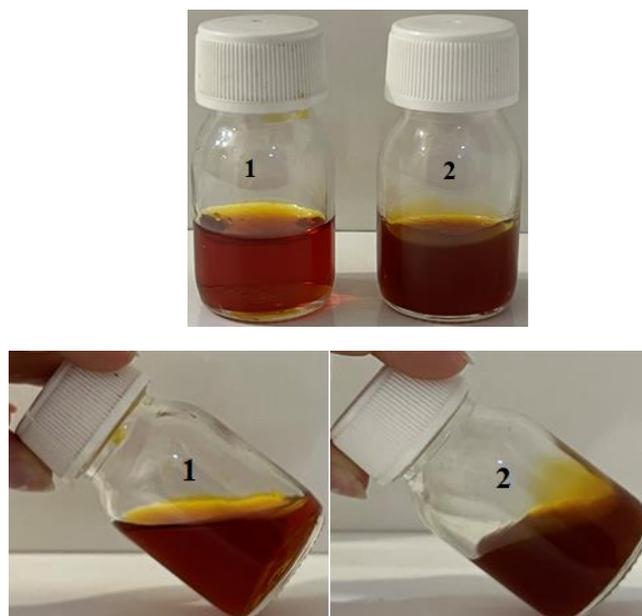
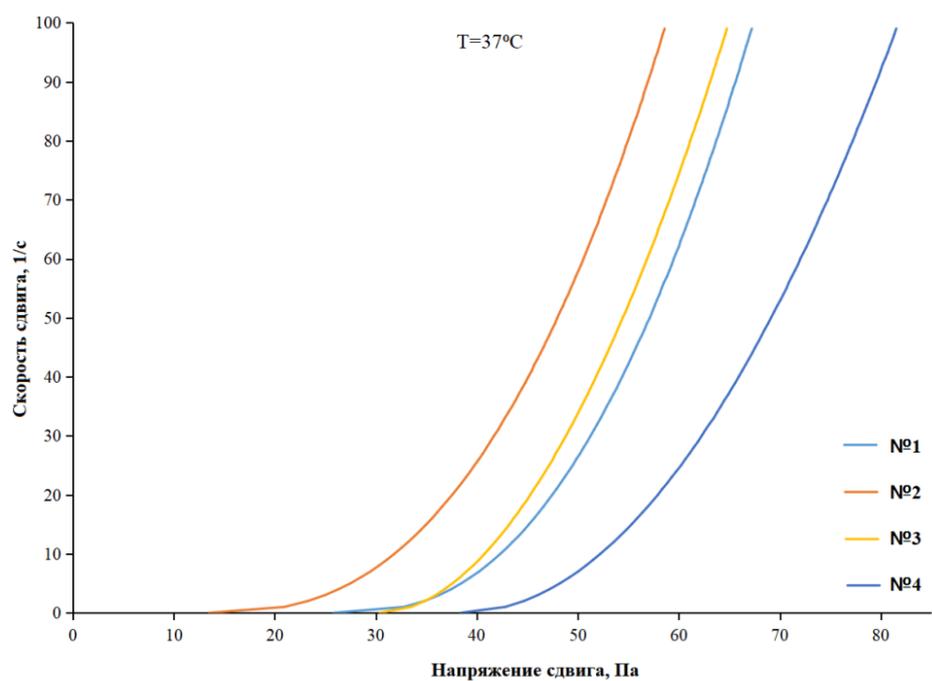
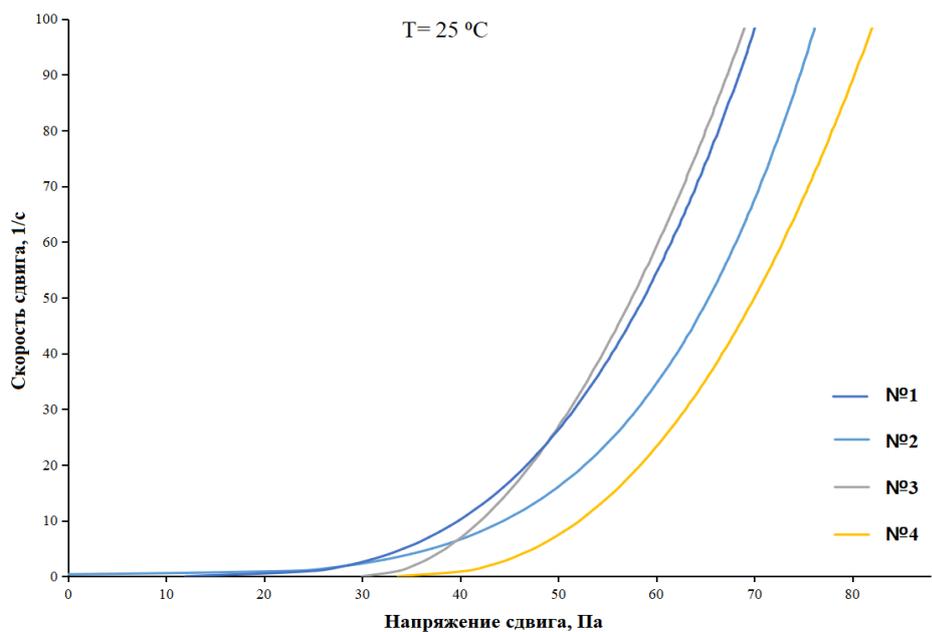


Рисунок 46 – Фотографии раствора ПЭОЗ 50 кДа/иод/иодид калия/вода (1), гидрогелевой композиции карбопол 1,25 %/ПЭОЗ 50 кДа/иод/иодид калия/вода (2)

Карбопол, как было сказано ранее, является редкосшитой полиакриловой кислотой, которая набухает при рН больше 6. Тогда как при рН больше 6,5 происходит образование иодат-ионов, которые не обладают биоцидными свойствами. Поэтому рН гидрогелей контролировался и был в интервале 6,0–6,5. рН влагалища БВ обычно больше 4,5.

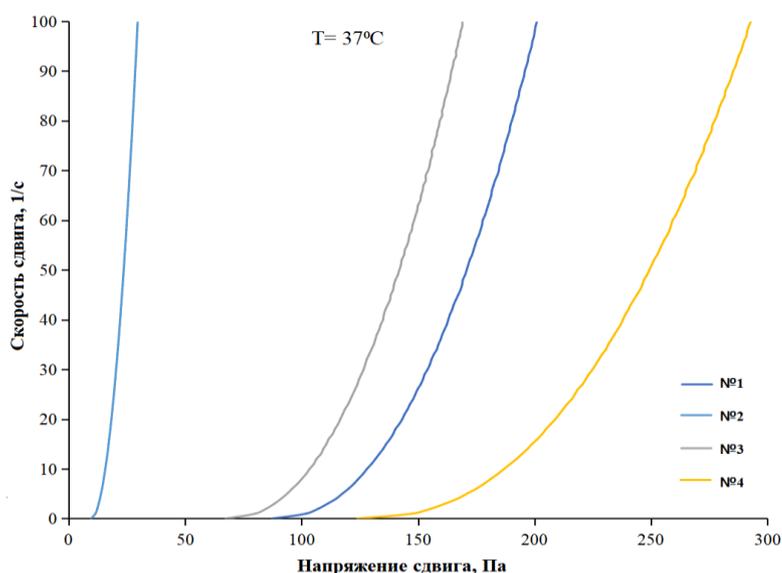
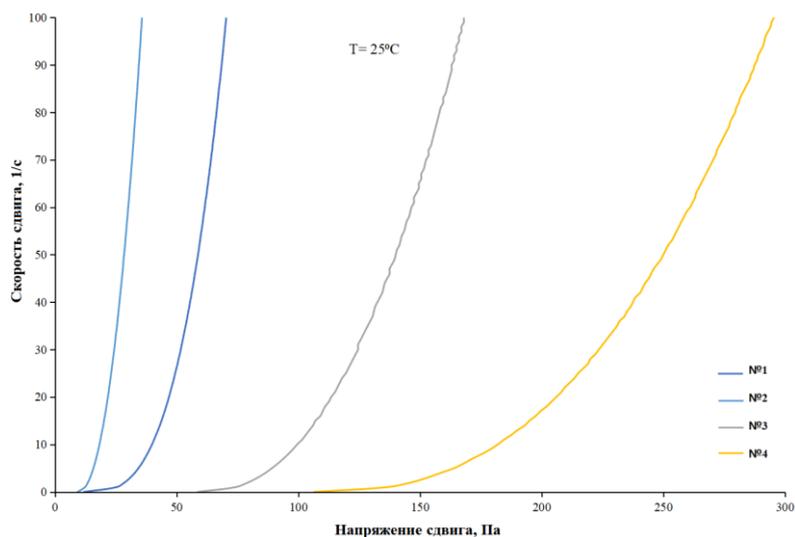
Гидрогелевые композиции обладают обратимой деформацией, как и прочие упругие материалы во время наложения нагрузки. Гидродинамические свойства композиций зависят от химического состава и от внешних факторов, таких как температура, напряжение сдвига, градиент скорости сдвига и степень гомогенизации. Контролируя реологические параметры гидрогелей, можно повысить эффективность технологии их получения. С данной целью проведен ряд анализов по определению реологических свойств полученных гидрогелевых композиций на основе комплексов иода с ПЭОЗ (50 и 500 кДа) и карбополом 940 различной концентрации.

По результатам экспериментальных данных полученные образцы композиций имеют свойства упругого тела. Упругие тела по своей природе имеют обратимую деформацию. Во время приложения нагрузки, превышающей предельный показатель, композиция способна течь. Влияние температуры исследовалось при 25 °С – температура хранения композиций и 37°С – температура влагалища. На рисунках 47 и 48 изображены графики деформации при температурах 25 и 37°С.



№1 – карбопол 1,0 %; №2 – ПЭОЗ-иод-карбопол 0,5 %; №3 - ПЭОЗ-иод-карбопол 1,0 % и №4 - ПЭОЗ-иод-карбопол 1,25 %.

Рисунок 47 – Кривая течения (зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига) гидрогелевых композиций на основе ПЭОЗ 50 кДа -иод/иодид и карбопола 940 различной концентрации и температурах 25 и 37°С

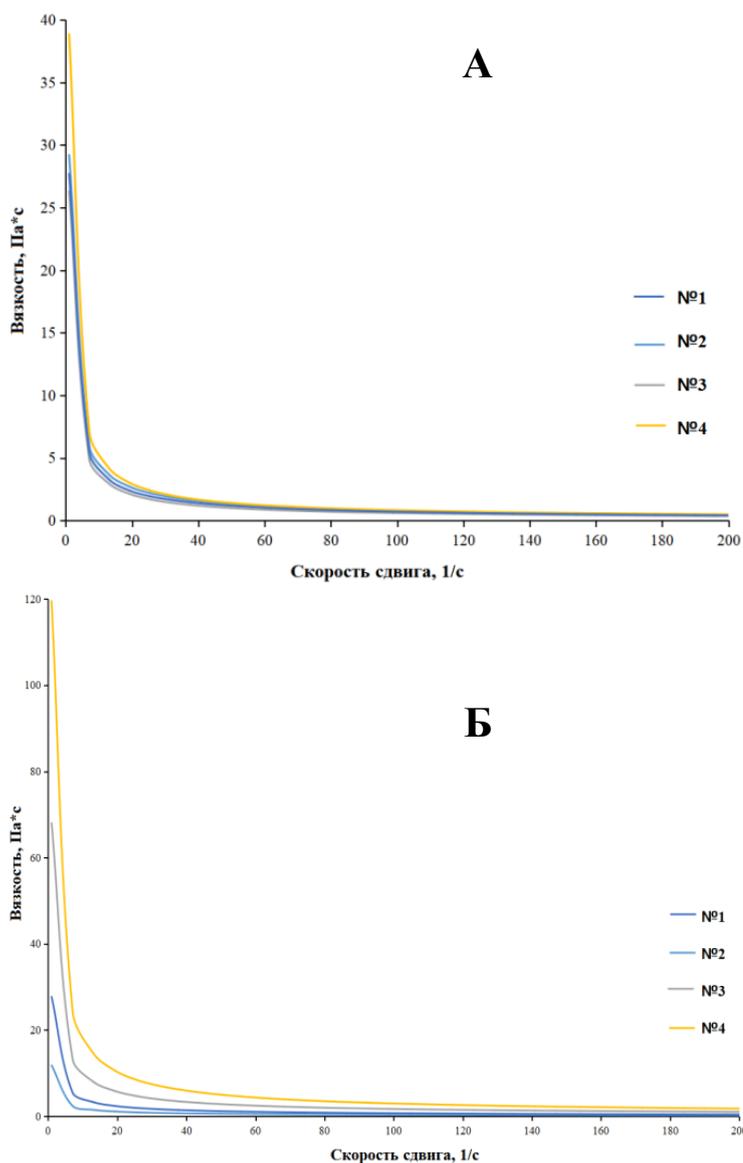


№1 – карбопол 1,0 %; №2 – ПЭОЗ-иод-карбопол 0,5 %; №3 - ПЭОЗ-иод-карбопол 1,0 % и №4 - ПЭОЗ-иод-карбопол 1,25 %.

Рисунок 48 – Кривая течения (зависимость скорости сдвига от напряжения сдвига) гидрогелевых композиций на основе комплекса ПЭОЗ 500 кДа-иод/иодид и карбопола 940 различной концентрации и температурах 25 и 37 °С

Исходя из полученных кривых течения, представленных на рисунках 47 и 48, можно говорить о том, что изменение температуры незначительно влияет на текучесть гидрогелей за исключением образца №1 (карбопол 940 в отсутствие иодофора ПЭОЗ). Для образца №1 наблюдается увеличение вязкоупругих свойств с ростом температуры. Рост концентрации карбопола 940 также приводит к увеличению вязкоупругих свойств гелей. Наибольшими значениями и интервалом изменения напряжения сдвига закономерно обладают гели с концентрацией карбопола 940 1,25 % для ПЭОЗ 50-иод/иодид и ПЭОЗ 500-иод/иодид. При данной концентрации карбопола гидрогели 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 карбопол 940 1,25 % с ПЭОЗ 500-иод/иодид-карбопол значение напряжения сдвига увеличивается в три раза по сравнению с ПЭОЗ 50-иод/иодид. Вероятно, из-за влияния длины цепи макромолекулы ПЭОЗ происходит укрепление трехмерной структуры карбопола 940 более длинными цепями ПЭОЗ 500 кДа. Таким образом, гидрогелевые композиции на основе карбопола и ПЭОЗ-иод/иодид обладают тиксотропными свойствами.

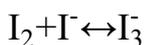


№1 – карбопол 1,0 %; №2 – ПЭОЗ-иод-карбопол 0,5 %; №3 - ПЭОЗ-иод-карбопол 1,0 % и №4 - ПЭОЗ-иод-карбопол 1,25 %.

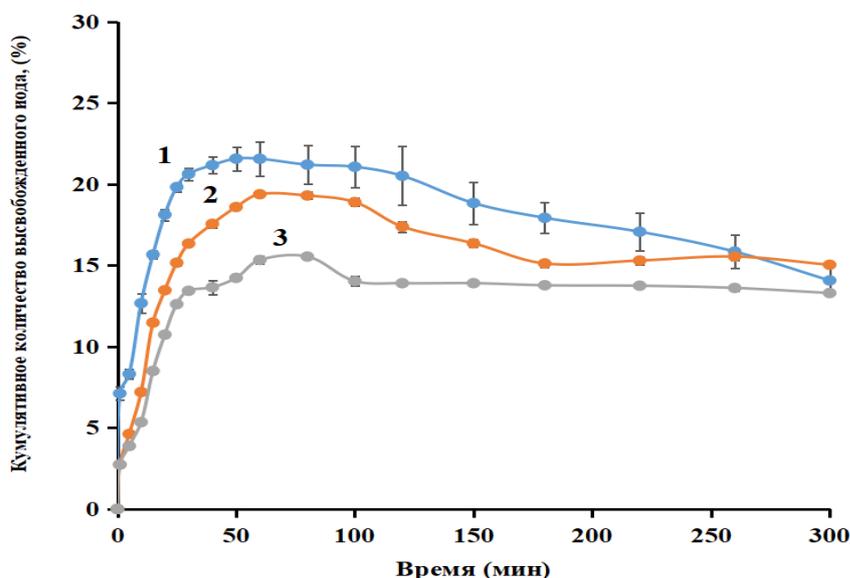
Рисунок 49 – Кривая изменения вязкости гидрогелевых композиций на основе комплексов ПЭОЗ-иод/иодид молекулярной массы 50 (А) и 500 кДа (Б) и карбопола 940 различной концентрации и температуре 25°C

С ростом скорости сдвига (рисунок 49) вязкость образца уменьшается, из-за разрушения изначальной упаковки макромолекул, которая не успевает восстановиться, т. е. образец переходит в вязкотекучее состояние. При этом макромолекулы ПЭОЗ ориентированы в сторону направления течения. Интервал изменения вязкости и величины скорости сдвига для гидрогелевых композиций на основе ПЭОЗ 500 кДа закономерно лежит в области более высоких значений, увеличиваясь с ростом концентрации карбомера 940. Присутствие ПЭОЗ в композиции увеличивает вязкость системы и укрепляет трехмерную структуру карбопола.

Методом *in vitro* была изучена кинетика высвобождения иода из гидрогелей в буферную среду (фосфатно-буферный раствор 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 трийодид-иона по следующей схеме:



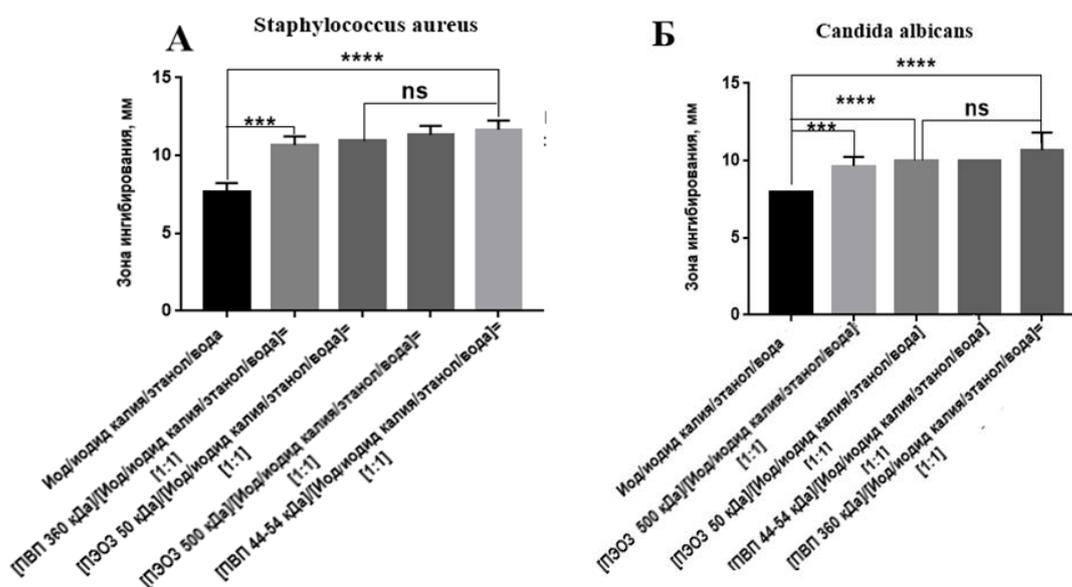
Из кумулятивного профиля высвобождения иода, показанного на рисунке 50, видно, что гидрогели, содержащие комплексы ПЭОЗ-иод/иодид (кривые 2 и 3) показывают меньшее количество высвобождения иода вследствие частичного его связывания с ПЭОЗ. При этом образец с ПЭОЗ 500 кДа высвобождает больше иода по сравнению с ПЭОЗ 50 кДа. Ранее в работе [202] было показано отсутствие взаимодействия между полиакриловой кислотой и иодом, а также образование комплекса между молекулами ПЭОЗ и иодом. Чистый раствор иода (кривая 1) высвобождает иод с большей скоростью и в большем количестве, в результате отсутствия связывания с полимером. Из рисунка 50 видно, что для иодофора ПЭОЗ 50 кДа в течение 60–80 мин. выделяется максимум 15 % от общего содержания биоцида в ЛФ и держится на уровне 12 % в течение 300 мин, это соответствует 0,24 мг/мл иода. Для иодофора на основе ПЭОЗ 500 кДа выделяется до 18–19 % иода, что может свидетельствовать о более слабом межмолекулярном взаимодействии. Из литературы известно, что бактерицидный эффект обеспечивается при минимальной концентрации иода 0,0003–0,001 мг/мл, вирулицидный – 0,0005–0,002 мг/мл при экспозиции 20–30 мин [10]. В используемом на практике гель-креме с действующим веществом ПВП-иод содержится не менее 9% и не более 12% доступного иода [203]. Таким образом, можно сделать вывод, что в сравнении с коммерческими иодофорами, ЛФ на основе иодофоров ПЭОЗ содержат и выделяют достаточное количество свободного иода для обеспечения антибактериальных свойств.



1 - водный раствор иод/иодид; 2 - карбопол 940-ПЭОЗ 500-иод/иодид; 3 - карбопол 940-ПЭОЗ 50-иод/иодид.

Рисунок 50 – Кумулятивные профили высвобождения иода из гидрогелевых композиций

В данной работе были оценены *антимикробные свойства* иодофоров на основе ПВП и ПЭОЗ с использованием методов диско-диффузионной зоны ингибирования и серийных разбавлений, выполненных в АО «Научный центр противоиных препаратов». На рисунке 51 представлены значения зон подавления роста микроорганизмов в присутствии растворов свободного иода и различных иодофоров. Планки погрешностей отсутствуют в тех результатах, где стандартное отклонение было очень близко к нулю. На рисунках 52 и 53 показаны дополнительные антимикробные данные для других соотношений полимер/иод. Все иодофторы имеют большую зону ингибирования по сравнению с иодом, не содержащим полимеров. Кроме того, с ростом мольного соотношения полимер/иод в комплексе зона ингибирования несколько снижается. Это связано с уменьшением концентрации доступного бактерицидного свободного иода с увеличением отношения полимера к иоду. Иодофторы на основе ПВП и ПЭОЗ имеют близкие значения зонального ингибирования в отношении *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Достоверных различий между всеми полимерами нет ($p > 0,05$). Минимальная ингибирующая концентрация иода во всех препаратах равна 0,8 мг/мл.

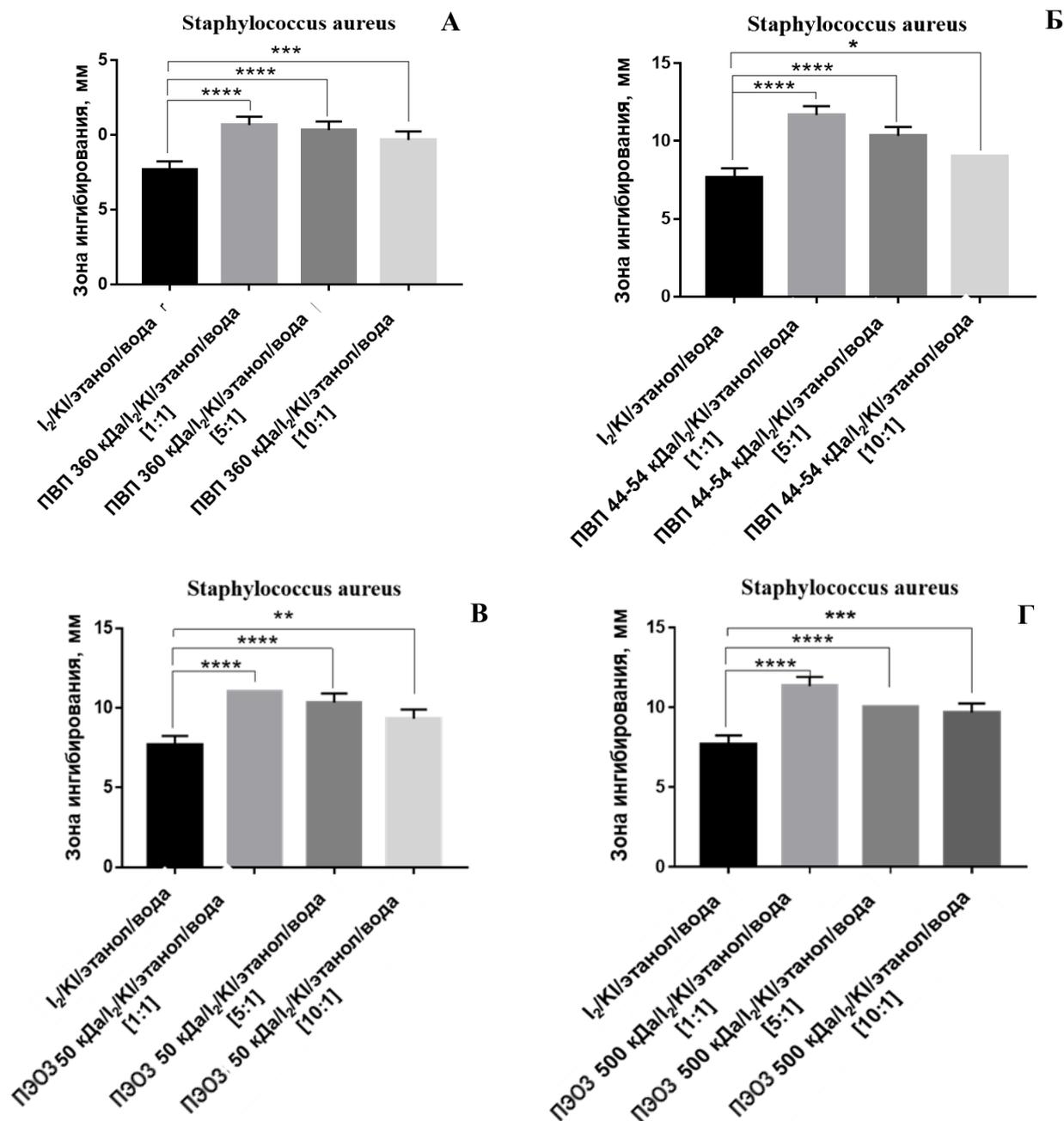


А - *Staphylococcus aureus*; Б - *Candida albicans*.

Рисунок 51 – Сравнительные гистограммы значений зоны ингибирования (мм) для четырех полимеров. Все значения представляют собой средние значения \pm стандартные отклонения трехкратных экспериментов.

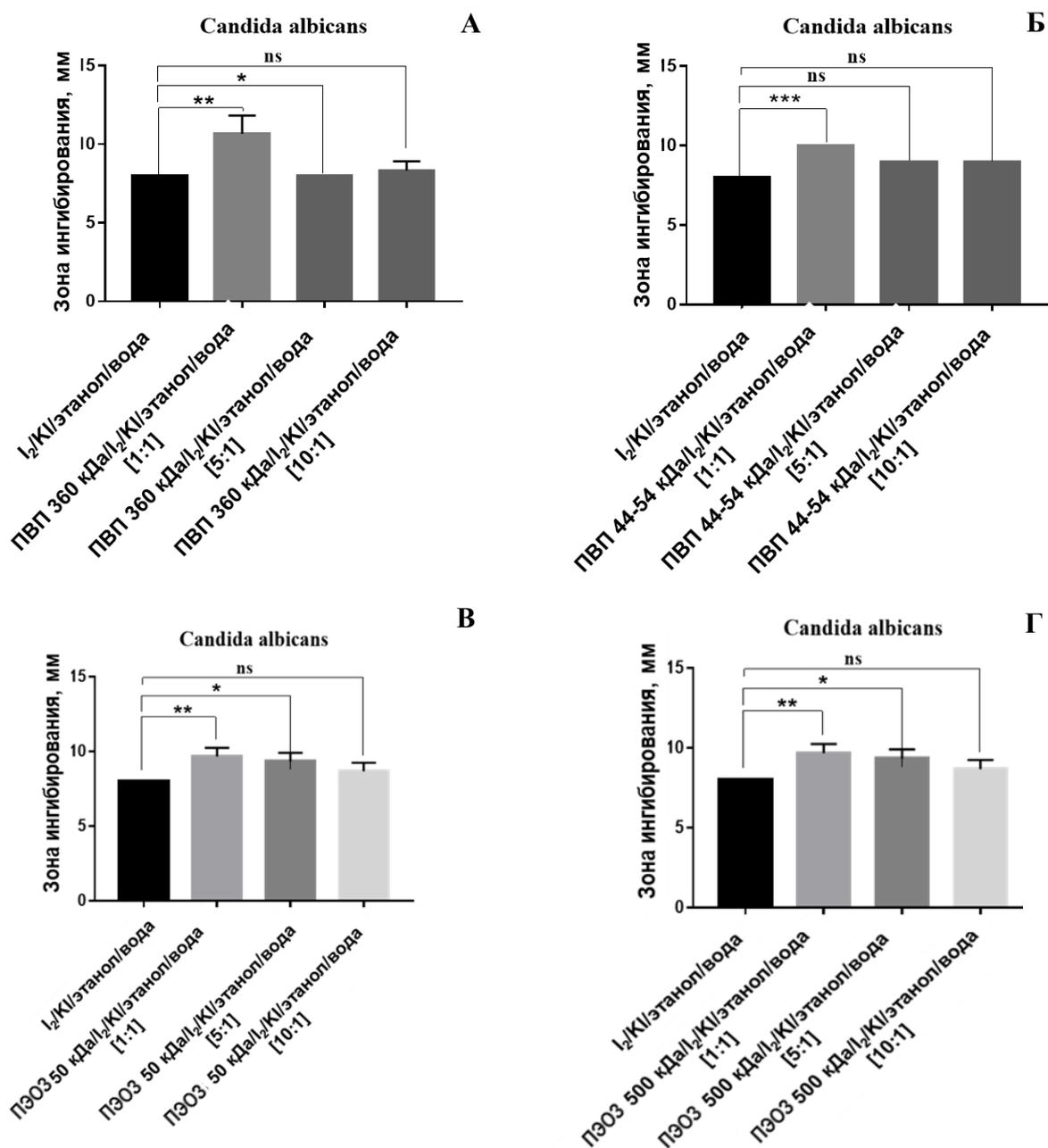
Статистически значимые различия представлены в виде: **** - $p < 0,0001$; *** - $p < 0,001$; ns - нет статистически значимой разницы, $p > 0,05$

Хорошо известно, что иод находится в растворах иодофоров в нескольких состояниях, к которым относятся I^- , I_2 , I_3^- и другие формы [1, стр. 41]. Ионы иодида (I^-) являются неокисляющими частицами и поэтому не обладают противомикробными свойствами. Молекулярный иод (I_2) является единственным соединением с установленной бактерицидной активностью, а его сольватированные формы $I_2 \cdot HO$ или $I_2 \cdot C_2H_5OH$ считаются настоящими микробиоцидными агентами в водных и спиртовых растворах [4, стр. 382]. Считается, что трииодид (I_3^-) не проявляет антимикробной активности; однако, это основной вид, ответственный за окрашивание биологической ткани. Если механизм комплексообразования иода, протекающий через ионную координацию трииодид-ионов с карбонильными группами полимеров, верен [192], то это объясняет отсутствие различий между антимикробной активностью иодофоров, полученных из разных полимеров (ПВП и ПЭОЗ), так как I_3^- не проявляет бактерицидной активности [4].



А – ПВП 360 кДа; Б – ПВП 44–54 кДа; В – ПЭОЗ 50 кДа; Г – ПЭОЗ 500 кДа.

Рисунок 52– Зоны подавления роста *Staphylococcus aureus*. Все значения представляют собой средние значения \pm стандартные отклонения трехкратных экспериментов. Статистически значимые различия представлены как: **** - $p < 0,0001$; *** - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$



А – ПВП 360 кДа; Б – ПВП 44–54 кДа; В – ПЭОЗ 50 кДа; Г – ПЭОЗ 500 кДа.

Рисунок 53 – Зоны подавления роста *Candida albicans*. Все значения представляют собой средние значения \pm стандартные отклонения трехкратных экспериментов. Статистически значимые различия представлены как: **** - $p < 0,0001$; *** - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$

Антимикробные свойства полученных гидрогелевых композиций исследовались против музейного штамма *Candida albicans*. Процедуру тестирования антимикробной активности проводили модифицированным луночным методом диффузии в агар. В качестве положительного контроля использовали образец с карбопол-йодом, в качестве отрицательного – образец с наполнителем карбопол, не обладающим антимикробным эффектом.

Использованный метод являлся качественным однодозным, т. к. тестируемые вещества брались в исходной концентрации. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 4 и на рисунке 54. Полученные данные свидетельствуют о наличии фунгицидной активности композиций с карбопол-йодом и карбопола с ПЭОЗ. Оба иод-содержащих образца гидрогелей демонстрируют антимикробный эффект в исходной концентрации 1,25 %.

Таблица 4 – Результаты тестирования антимикробной активности гидрогелевых композиций

Тест-штамм	Зона угнетения роста, $M \pm StD$, мм		
	Карбопол 1,25 %	Карбопол-йод 1,25 %	Карбопол-ПЭОЗ-йода 1,25 %
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	- *	11,00±0,00	11,33±0,57
* зона подавления роста отсутствует			



А

Б

В

А – Карбопол 940; Б – карбопол 940-йод/йодид; В – карбопол 940-ПЭОЗ 50-йод/йодид.

Рисунок 54 – Результаты тестирования антимикробной активности гидрогелевых композиций в отношении штамма *Candida albicans* ATCC 10231. Зоны ингибиции роста тест-штамма отмечены окружностями

На базе университета НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М.Оспанова» были проведены исследования по оценке мукоадгезивных, местно-раздражающих свойств и микробиомы влагалищной среды при применении иодсодержащих гидрогелевых композиций на основе ПЭОЗ на самках лабораторных кроликов. В первую очередь, была проведена оценка исходного микроскопического состояния отделяемого влагалища и микробиомы влагалища экспериментальных животных до введения образцов. После чего проведено интравагинальное введение изучаемых веществ в зависимости от распределения по группам: 1 группа – гидрогелевая композиция

№1; 2 группа – гидрогелевая композиция №2; 3 группа – гидрогелевая композиция №3 (состав композиций представлен в таблице 7), и оценка уровня адгезии спектрофотометрическим методом путем забора содержимого влагалища через 20, 40, 60 минут, 2, 4, 6, 24, 30 и 48 часов. Через 24 часа от последнего введённого образца производилась оценка микроскопического состояния отделяемого влагалища и микробиома влагалища экспериментальных животных. После чего произведено умерщвление животных, изъятия органокомплекса мочеполовой системы, отсепаровка стенки влагалища и образцы подверглись гистологическому изучению.

Таблица 5 - Состав гидрогелевых композиций

Образец	Состав
гидрогелевая композиция №1	карбопол – 1,25%, иод – 0,16%, иодид калия – 0,32%, поли (2-этил-2-оксазолин) – 0,6%.
гидрогелевая композиция №2	карбопол – 1,25%, иод – 0,16%, иодид калия – 0,32%, поли (2-этил-2-оксазолин) – 1,2%.
гидрогелевая композиция №3	карбопол – 1,25%, иод – 0,16%, иодид калия – 0,32%, поли (2-этил-2-оксазолин) – 0,0%

Оценка кислотно-основного состояния полости влагалища (рН) до начала эксперимента у исследуемых животных не выявило статистически значимых различий в трех группах $p > 0,05$ (Таблица 6). Однако, отмечается увеличение уровня рН в 1 и 2 группах экспериментальных животных в сравнении с исходным уровнем рН ($p < 0,05$). В 3 группе не отмечались статистические различия уровней рН в начале и в конце эксперимента $p > 0,05$. Однако различий уровней рН между группами не отмечалось.

Таблица 6 - Оценка кислотно-основного состояния полости влагалища

	1 группа	2 группа	3 группа	р-значение
рН (начало эксперимента) M±SD (95%CI)	7,36±0,35 (0,21–1,0)	7,36±0,35 (0,21–1,0)	7,56±0,37 (0,22–1,08)	0,584 ²
рН (конец эксперимента) M±SD (95%CI)	8,4±0,54 (0,32–1,57)	8,2±0,44 (0,26–1,28)	7,8±1,09 (0,65–3,14)	0,565 ²
р-значение	0,019 ¹	0,004 ¹	0,669 ¹	-

Примечание: 1 - t-Student test; 2 - Kruskal-Wallis ANOVA.

При микроскопической оценке отделяемого влагалища в начале эксперимента не было обнаружено статистически значимых различий по содержанию эпителиальных клеток и лейкоцитов между группами исследуемых животных. По окончании эксперимента не было обнаружено статистически значимых изменений по содержанию лейкоцитов и эпителиальных клеток отделяемого влагалища в сравнении как между группами, так и в сравнении с

показателями в начале эксперимента. У всех экспериментальных животных микрофлора была представлена грамотрицательными кокками, а также не обнаружена грибковая флора как до начала эксперимента, так и после его окончания. Результаты исследований представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Микроскопическая оценка содержимого влагалища

Группа	Лейкоциты (х в поле зрения) M±SD (95%CI)		p	Эпителиальные клетки (х в поле зрения) M±SD (95%CI)		p	Микрофлора		Грибковая флора	
	Начало M±SD (95% CI)	Конец M±SD (95% CI)		Начало M±SD (95% CI)	Конец M±SD (95% CI)		Начало	Конец	Начало	Конец
1 группа	5,2±1,1* (0,6-3,1)	4,6±1,3* (0,8-3,8)	0,373 ²	4,8±1,1 (0,6-3,1)	4,0±2,0* (1,2-5,7)	0,476 ²	Грам (-) 100%	Грам (-) 80%	Отс. 100%	Отс. 100%
2 группа	5,2±1,1* (0,6-3,1)	5,6±0,8* (0,5-2,6)	0,621 ²	6,0	4,8±1,1* (0,6-3,1)	0,07 ²	Грам (-) 80% Грам(+) 100%	Грам (-) 60% Грам(+) 60%	Отс. 100%	Отс. 100%
3 группа	6,8±1,8* (1,1-5,1)	6,0*	0,373 ²	5,2±1,1 (0,6-3,1)	4,8±1,1* (0,6-3,1)	0,621 ²	Грам (-) 80% Грам(+) 80%	Грам (-) 40% Грам(+) 40%	Отс. 100%	Отс. 100%
p	0,158 ¹	0,098 ¹	-	0,14 ¹	0,723 ¹					

Примечание: 1 - Kruskal-Wallis ANOVA test; * 1 - t-Student test.

Оценка адгезивных свойств исследуемых образцов: оценка концентрации иода через 20 минут в 1 группе показала статистически значимое снижение изучаемого образца с 20 минут до 48 часов, во 2 группе не было выявлено статистически значимых изменений концентраций изучаемого вещества в течении 48 часов, в 3 группе также выявлено значимое снижение концентрации изучаемого вещества в течении 48 часов. При сравнительной оценке концентраций между группами отмечается в 1 группе через 20, 40, 60 минут, 6 часов и 24 часа от введенного образца отмечалось более высокая средняя концентрация изучаемого вещества в сравнении со 2 и 3 группами. После 24 часового промежутка времени между группами отсутствовали различия в средних значениях концентрации изучаемых образцов. Результаты представлены в таблице 8.

Гистологическое исследование стенок влагалища проводилось в морфологической лаборатории кафедры гистологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова». Материал – стенка влагалища, полученный от животных в количестве 15 штук (1 группа – 5 шт; 2 группа – 6 шт; 3 группа – 4 шт), был зафиксирован в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч и подвергнут стандартной гистологической обработке с этапами вырезки органов, промывки в проточной воде, дегидратации через растворы спиртов возрастающей концентрации и заливки в парафин.

В первой группе отмечались следующие гистологические признаки: эпителиальная пластинка стенки влагалища в состоянии дистрофии, местами эпителий десквамированы. Собственная пластинка истончена, отека.

Мышечная оболочка фибропластически изменена. Под мышечной оболочкой рыхло-волокнистая соединительная ткань отечна. Располагающиеся среди них сосуды резко расширены, пустые, местами определяются эритростыазы и очаги диапедезного кровоизлияния. Стенки сосудов склерозированы. Некоторые мышцы фрагментированы, между мышечными волокнами отмечаются разрастание соединительной ткани и микрокисты с белковым содержанием.

Таблица 8 - Оценка адгезивных свойств исследуемых образцов

№ гр.	Время контроля адгезии									р-знач.
	20 минут M±SD (95% CI)	40 минут M±SD (95% CI)	60 минут M±SD (95% CI)	2 часа M±SD (95% CI)	4 часа M±SD (95% CI)	6 часов M±SD (95% CI)	24 часа M±SD (95% CI)	30 часов M±SD (95% CI)	48 часов M±SD (95% CI)	
1 гр. мкг/мл	0,117±0,062 (0,04-0,18)	0,059±0,031 (0,019-0,092)	0,066±0,019 (0,011-0,056)	0,030±0,057 (0,033-0,162)	0,001±0,002 (0,001-0,006)	0,006±0,001 (0,0008-0,0038)	0,012±0,003 (0,002-0,009)	0,010±0,003 (0,001-0,008)	0,008±0,002 (0,001-0,005)	0,00 04 ²
2 гр.	0,019±0,010 (0,006-0,03)	0,020±0,012 (0,007-0,035)	0,016±0,008 (0,005-0,025)	0,007±0,009 (0,005-0,026)	0,003±0,006 (0,003-0,0178)	0,008±0,007 (0,004-0,0207)	0,012±0,003 (0,001-0,008)	0,011±0,002 (0,001-0,007)	0,011±0,004 (0,002-0,0126)	0,73 25 ²
3 гр.	0,010±0,010 (0,007-0,033)	0,016±0,002 (0,001-0,007)	0,013±0,004 (0,002-0,012)	0,008±0,002 (0,001-0,005)	0,005±0,001 (0,005-0,002)	0,011±0,0035 (0,002-0,0102)	0,010±0,001 (0,018-0,086)	0,012±0,005 (0,003-0,015)	0,009±0,002 (0,001-0,006)	0,00 18 ²
р-значе ние	0,0091 ¹	0,03 ¹	0,0086 ¹	0,7154 ¹	0,1275 ¹	0,011 ¹	0,0202 ¹	0,688 ¹	0,4171 ¹	

Примечание: ¹ - Kruskal-Wallis ANOVA test; ² - Friedman ANOVA test; *- post-hoc Tukey test (p< 0,05).

В биологических материалах кроликов второй группы наблюдались следующие изменения: эпителиальная пластинка стенки влагалища в состоянии дистрофии, имеются участки метаплазии и десквамации эпителия. Собственная пластинка истончена, отечна. Мышечный слой фибропластически изменен. В третьей группе имелись следующие изменения: эпителиальная пластинка и мышечный слой стенки влагалища в состоянии выраженного склероза. Большинство сосудов резко расширенные, их просветы пустые, отмечаются эритростыазы с диапедезными микрогеморрагиями. В мышечном слое определяются очаги круглоклеточных инфильтратов. Под мышечным слоем отмечаются микрокисты с белковым содержанием. Очаги скопления круглоклеточных инфильтратов. Под мышечным слоем отмечаются отек, рыхло-волокнистая ткань с обширными кровоизлияниями. Среди них располагающиеся сосуды резко расширены, пустые, местами эритростыазы. Стенки сосудов склерозированы.

Таким образом, были получены гидрогелевые композиции на основе поли(2-этил-2-оксазолина) молекулярной массой 50 и 500 кДа с иодом и карбополom различной концентрации. Полученные гидрогели обладают тиксотропными свойствами и способны более пролонгированно выделять иод по сравнению с образцами чистого иода и карбопол 940-иод. Исследованы

антимикробные свойства иодофоров ПЭОЗ-иод и ПВП-иод. Показано, что иодофоры обладают антимикробными свойствами. Исследованы адгезивные, местно-раздражающих свойства и микробиома влагалищной среды при применении иодсодержащих гидрогелевых композиций на основе ПЭОЗ на самках лабораторных кроликов. Установлено, что гидрогелевые композиции не изменяют рН влагалища кроликов, количество лейкоцитов и эпителиальных клеток и не оказывают раздражающего действия. Результаты исследования мукоадгезивных свойств *in vivo* гидрогелей показали, что композиции удерживаются во влагалище в течение 48 часов. Полученные иодсодержащие гидрогелевые композиции могут быть использованы в качестве вагинальных лекарственных форм.

4 ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

4.1 Разработка технологии получения гидрогелевых композиций

Гидрогелевые композиции являются мягкими лекарственными формами, имеют свой определенный состав и предназначены для локального нанесения на кожу, для лечения офтальмологических, назальных, буккальных, ректальных заболеваний.

Технологический процесс изготовления гидрогелевых композиций Карбопол 940-ПЭОЗ-иод/иодид состоит из следующих стадий, представленных на принципиальной схеме производства (рисунок 55):

ВР. 1 Подготовка помещений, оборудования и персонала осуществляется в соответствии с правилами GMP и действующей инструкцией по эксплуатации оборудования, используемых при производстве гидрогелевых композиций. Помещение должно находиться в полной чистоте и быть хорошо освещенным. Вся конструкция помещения должна выполняться из непылящихся материалов и легко мыться. Оборудование необходимо регулярно мыть и обрабатывать дезинфицирующими растворами и осматривать профилактически. Подготовку персонала необходимо осуществлять согласно должностной инструкции.

ВР.2 Взвешивание сырья, подготовка упаковочных материалов. На весах взвешивают карбопол, ПЭОЗ, иод и иодид калия, сортируют упаковочные материалы.

ТП. 1.1. Приготовление раствора иодофора: в миксер поступает деминерализованная (освобожденная от растворенных минералов) вода, в которой растворяют молекулярный иод и иодид калия при постоянном перемешивании в рассчитанных количествах в течение 6 часов. Затем после полного растворения иода и иодида калия в реактор подают ПЭОЗ 50 кДа и также перемешивают до полного растворения полимера в течение 5–6 часов. Перемешивание в миксере осуществляется с помощью мешалки с приводом от двигателя.

ТП. 1.2. Раствор иодофора фильтруется в фильтраторе от механических примесей и нерастворенных веществ.

ТП. 1.3. Загуститель (карбопол 940) добавляют в смеситель-гомогенизатор при регулировании рН с помощью раствора гидроксида натрия концентрацией 1М и перемешивании смеси. На этой стадии методом отбора проб необходимо определять рН смеси и рассчитывать необходимое количество гидроксида натрия для поддержания рН не выше 6,5. Устройство смесителя позволяет постоянно измерять температуру смеси, содержание влаги и контролировать уровень рН. Перемешивание и набухание загустителя в течение 12 часов и после набухания производится диспергирование и гомогенизирование для максимально равномерного распределения компонентов.

ТП. 1.4. Гидрогелевая композиция проходит через мембранные префильтры и фильтры, которые задерживают механические примеси и микроорганизмы, обеспечивая стерильность и необходимую чистоту продуктов.

ТП. 1.5. В ультразвуковом деаэраторе происходит удаление пузырьков воздуха для предотвращения микробной контаминации. Также термической стерилизации в стерилизаторе подлежат упаковочные тубы и пластиковые крышки. После стерилизации готовая смесь подается на хранение в накопительный бак.

УМО. 1.1. Для расфасовки гидрогелевая композиция из накопительного бака подается в полуавтоматическую тубонаполнительную машину, состоящую из бака, наполняемого смесью и подаваемой шнеком через кран в пластиковые тубы. Устройство самодозирующей машины позволяет регулировать количество композиции, выдавливаемой в тубу.

УМО. 1.2. Тубы запечатываются металлизированной полимерной пленкой и закрываются закручивающимися пластиковыми крышками и подаются на ленточный конвейер для упаковки в коробки.

Технологическая схема производства представлена рисунке 55. Согласно схеме, прежде всего, в миксер 1 поступает деминерализованная (освобожденная от растворенных минералов) вода, в которой растворяют молекулярный иод и иодид калия при постоянном перемешивании в рассчитанных количествах в течение 6 часов. Затем после полного растворения иода и иодида калия в реактор подают ПЭОЗ 50 кДа и также перемешивают до полного растворения полимера в течение 5–6 часов. Перемешивание в миксере осуществляется с помощью мешалки с приводом от двигателя. После этого все эти компоненты, растворенные в деминерализованной воде (т.е., иод/иодид калия и ПЭОЗ 50 кДа) фильтруются в фильтраторе (3) и перемещаются в смеситель-гомогенизатор (4) по трубам с помощью насоса (2). Загуститель (карбопол 940) добавляют на этом этапе при регулировании рН с помощью гидроксида натрия 1М и перемешивании смеси. На этой стадии методом отбора проб необходимо определять рН смеси и рассчитывать необходимое количество гидроксида натрия для поддержания рН не выше 6,5.

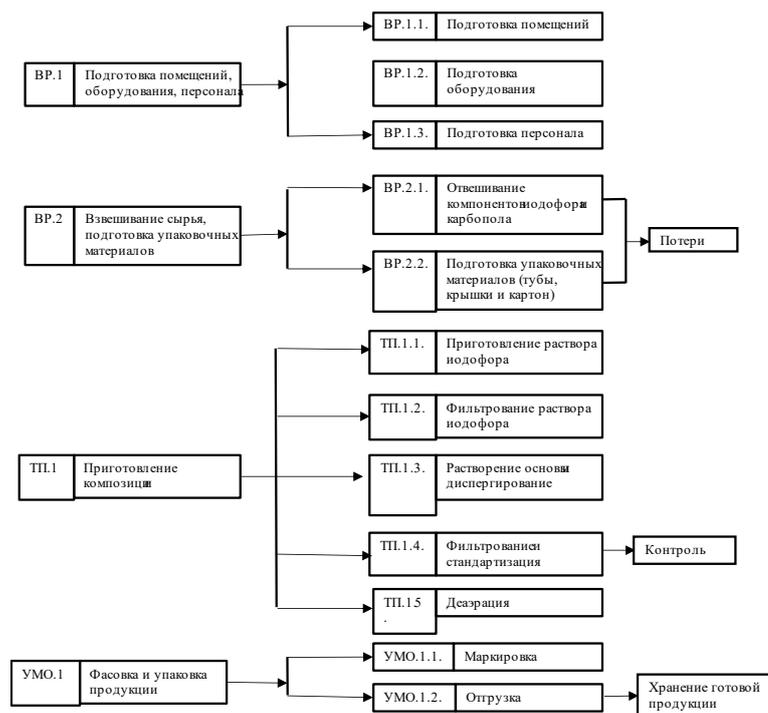


Рисунок 55 – Принципиальная схема производства гидрогелевой композиции Карбопол 940-ПЭОЗ-иод/иодид

Устройство смесителя позволяет постоянно измерять температуру смеси, содержание влаги и контролировать уровень pH. Перемешивание и набухание карбопола продолжается в течение 12 часов и в (4) производится диспергирование и гомогенизирование для максимально равномерного распределения компонентов. После стадии гомогенизации готовая смесь проходит по трубам с помощью насоса (2) через мембранные префильтры и фильтры (3), которые задерживают механические примеси и микроорганизмы, обеспечивая стерильность и необходимую чистоту продуктов и в ультразвуковой деаэратор (5) для удаления пузырьков воздуха. Также термической стерилизации в стерилизаторе (7) подлежат упаковочные тубы и пластиковые крышки. После стерилизации готовая смесь подается на хранение в накопительный бак (6). Для расфасовки гидрогелевая композиция из накопительного бака (6) подается в самодозирующую машину (8), состоящую из бака, наполняемого смесью и подаваемой шнеком через кран в алюминиевую тубу. Устройство самодозирующей машины позволяет регулировать количество композиции, выдавливаемой в тубу. Тубы с расфасованной гидрогелевой композицией запечатываются алюминиевой фольгой и закручиваются пластиковой крышкой, и подаются на ленточный конвейер (9) для упаковки в коробки.

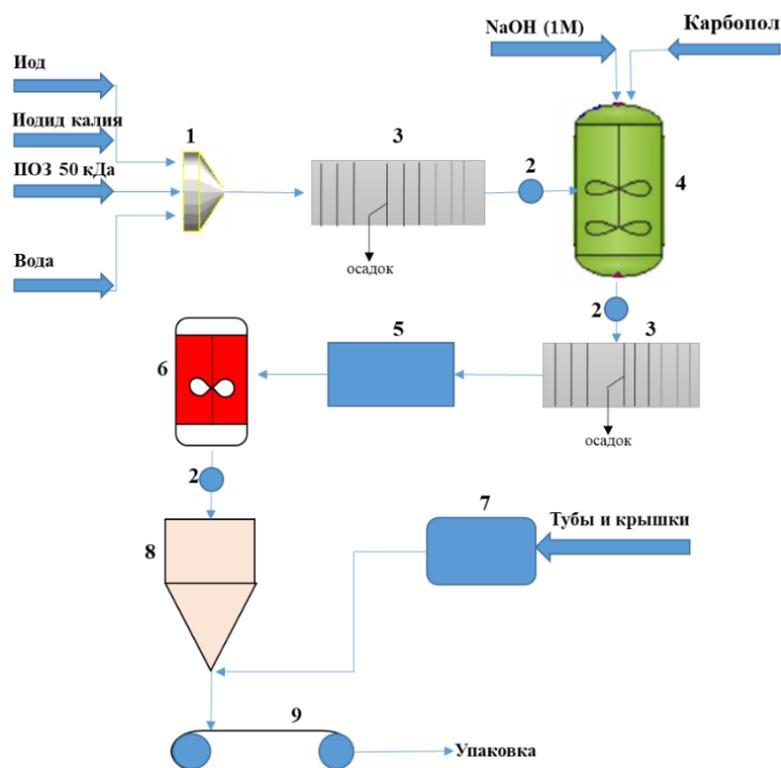


Рисунок 56 – Технологическая схема производства гидрогелевой композиции Карбопол 940-ПЭОЗ-иод/иодид

Производство гидрогелевых композиций подвержено микробной и иной контаминации, поэтому производственные зоны и тары для перемещения продукции должны быть закрытыми. Конструкции технологических узлов должны быть практичными для очистки и санитарной обработки и изготовлены из нержавеющей стали. Исходное сырье – молекулярный иод – стоит хранить в отдельном помещении, недоступном для солнечных лучей и хорошо вентилируемом, в плотно закрытой и герметичной упаковке. Иное сырье, включая иодид калия, полимеры и первичную упаковку – в другом помещении, в котором контролируется влажность и температура. Взвешивание исходного сырья производится в специальной весовой комнате. В чистой производственной зоне осуществляется загрузка исходного сырья, перемешивание, фильтрование, деаэрация и контроль качества каждой стадии. Лаборатория по контролю качества и микробиологии размещается в отдельной комнате внутри чистой производственной зоны. В специальном накопительном резервуаре композиция перемещается в помещение для упаковки лекарственных средств и затем расфасовывается, и хранится на складе.

4.2 Материальный баланс производства гидрогелевых композиций

Материальный баланс рассчитывается на получение гидрогелевых композиций на основе карбопола 940 с производством 1000 штук готовых изделий (туб). Масса 1 композиции – 24,66 г (0,025 кг). Состав композиции представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Рецептuru гидrogелевой композиции на основе карбопола 940

Компонент	Количество, %	Количество, г	Назначение
вода	97,90	24,15 г	растворитель
иод	0,16	0,04 г.	иодофор
иодид калия	0,32	0,08 г	иодофор
ПЭОЗ 500 кДа	0,32	0,08 г	иодофор
карбопол 940	1,26	0,31 г	загуститель

Значения материальных потерь на стадиях производства гидrogелей представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Значения материальных потерь на стадиях производства

Стадия	Потери, %
1. Приготовление	0,3
2. Гомогенизация	0,3
3. Расфасовка	0,3

Количество реакционной смеси с учетом материальных потерь определяется по формуле:

$$G_{см} = G_{пр} + G_{пот}, \quad (9)$$

где $G_{см}$ – масса гидrogелевой композиции в расчете на 1000 шт готовых тубов, кг; $G_{пот}$ – потери смеси на определенной стадии получения продукта, кг.

Расчет материального баланса сделан на 1 шт гидrogелевой композиции, массовые потоки брались в расчете на один цикл (получение 1000 шт тубов с гидrogелевой композицией). Результаты расчетов сведены в таблицу 11. Материальный баланс в смесителе достигается за счет смешения и гомогенизации исходных веществ без применения нагрева или охлаждения.

Таблица 11 – Материальный баланс производства 1000 штук тубов гидrogелевой композиции Карбопол-ПЭОЗ-иод

Стадия	Вещество	Приход, кг	Расход, кг	Чистая масса с учетом потерь, кг
Приготовление	вода	24,15	0,072	24,08
	иод	0,04	0,000	0,04
	иодид калия	0,08	0,000	0,08
	ПЭОЗ 50 кДа	0,08	0,000	0,08
	карбопол 940	0,31	0,000	0,31
	Всего:	24,660	0,072	24,588
Гомогенизация	композиция	24,588	0,074	24,514
	Всего:	24,660	0,146	24,514
Расфасовка	композиция	24,514	0,073	24,431
	Всего:	24,660	0,219	24,431

Тогда с учетом материальных потерь общий материальный баланс для производства 1000 штук труб гидрогелевой композиции будет представлен согласно формуле (10) следующим образом:

$$G_{см} = 24,514 + 0,146 \quad (10)$$

Технологический выход производства рассчитывается по формуле (11) и составляет:

$$\eta = \frac{G_{гот.пр.}}{G_{исх.мат.}} * 100\% = \frac{24,431}{24,66} * 100 = 99,1\% \quad (11)$$

Технологическая трата производства определяется по формуле (12):

$$\Sigma = \frac{G_{пот.}}{G_{исх.мат.}} * 100\% = \frac{0,219}{24,66} * 100 = 0,9\% \quad (12)$$

Выходной коэффициент (13) равен:

$$K = \frac{G_{исх.мат.}}{G_{гот.пр.}} = \frac{24,66}{24,431} = 1,009 \quad (13)$$

Общее количество рабочих дней в году составляет 289 дней. Тогда суточная и часовая производительности гидрогелевой рассчитывается следующим образом:

$$G = \frac{1000шт * 0,025кг}{289дней} = 0,086 кг/сут \quad (14)$$

$$G = \frac{0,086 кг/сут}{24} = 0,0036кг/ч \quad (15)$$

4.3 Техничко-экономический расчет

4.3.1 Определение производственной мощности установки смесителя-гомогенизатора

Производственная мощность показывает максимальное количество выпуска продукции в год. Производственную мощность смесителя-гомогенизатора можно рассчитать по формуле (16):

$$M = A * N_{пр} * T_{эф} = 1 * 0,0036 \frac{кг}{ч} * 14000 \frac{ч}{год} = 50,4 \frac{кг}{год}, \quad (16)$$

где A – количество однотипного оборудования, установленного на производстве (смеситель-гомогенизатор).

$N_{пр}$ – часовая производительность однотипного оборудования по готовой продукции;

$T_{эф}$ – эффективный фонд времени работы аппарата.

Данные по эффективному фонду времени работы производственного оборудования смесителя-гомогенизатора представлены в таблице 12 с учетом дней простоя в выходные дни и дни ремонта.

Номинальные рабочие дни = 365 дн – 76 дн = 289 дн.

Номинальные рабочие часы = 289 дн × 24 ч/сут = 6936 ч.

Таблица 12 – Основные параметры производственной мощности смесителя-гомогенизатора

Кол-во оборудования	Произв-сть	Кол-во дней простоя в выходные дни	Кол-во дней простоя оборудования в ремонте	Номинальные рабочие дни	Произв.мощность
1	0,0036 кг/ч	70 дн	6 дн	289 дн	50,4 кг/год

4.3.2 Расчет численности персонала и фонда оплаты труда

Для производства гидрогелевой композиции всего необходимо 2 штатные единицы управляющего персонала и 4 единицы основного персонала (таблица 13). Главный технолог занимается организационными вопросами, разрабатывает инструкции, нормативы технологическую документацию и руководит производством. Бухгалтер занимается экономической частью производства и продажами гидрогелевых композиций. Операторы обслуживают оборудование производства, контроллер качества следит за основными технологическими показателями продуктов и проводит микробиологический контроль линии.

Таблица 13 - Расчет численности рабочих

Занимаемая должность	Количество в смене, человек	Смен в сутки	Коэффиц. подмены	Списочная численность, человек
Управляющий персонал				
Главный технолог	1	1	1,262	1
Бухгалтер/Менеджер по продажам	1	1	1,262	1
Основной персонал				
Операторы установок	1	1	1,262	2
Контроллер качества	1	1	1,262	2

Значение расчетного коэффициента подмены для непрерывного производства рассчитывается по формуле (17):

$$K = \frac{T_{\text{кален}}}{T_{\text{эфф}}} = \frac{365}{289} = 1,262 \quad (17)$$

Таким образом, в ниже приведенной таблице 13 приведен баланс одного среднесписочного рабочего в цеху производства гидрогелевой композиции.

Для расчета фонда оплаты труда в качестве примера представлен расчет двух операторов, обслуживающих производственную линию. В таблице 14 представлен расчет баланса рабочего времени одного рабочего оператора.

Таблица 14 - Баланс рабочего времени одного среднесписочного рабочего

Наименование фондов времени	Производство в 1 смену	
	дни	часы
Календарный фонд времени	365	8760
Выходные дни	48	1152
Праздничные дни	-	-
Номинальный фонд	317	7608
Планируемые невыходы:		
- выполнение гос. обязанностей	1	24
- болезни	3	72
Итого не выходные	4	96
Эффективный годовой фонд	289	7000

Эффективный фонд рабочих часов в год – 7 000 ч/год. Тогда получим общее количество рабочих часов на линию (18):

$$2\text{чел} * 7000 \text{ ч} = 14\ 000 \text{ чел-ч} \quad (18)$$

Рассчитаем фонд оплаты труда по следующему тарифу (19):

$$\text{ФОТ}_1 = 14000 \text{ чел-ч} * 78,1405 = 1\ 093\ 967 \text{ тенге} \quad (19)$$

Доплаты за работу в ночное время с коэффициентом 1,5 (20) и праздничные дни с коэффициентом 2 (21) составят:

$$\text{За работу в ночное время} - \text{В} = 1\ 093\ 967 * 1,5 = 1\ 640\ 950,5 \text{ тенге} \quad (20)$$

$$\text{За работу в праздничные дни} - \text{П} = 1\ 093\ 967 * 2 = 2\ 187\ 934 \text{ тенге} \quad (21)$$

Итого общая сумма доплат равна (22):

$$\text{Д} = \text{В} + \text{П} = 1\ 640\ 950,5 + 2\ 187\ 934 = 3\ 828\ 884,5 \text{ тенге} \quad (22)$$

Годовой фонд оплаты труда вместе с доплатами составит (23):

$$\text{ФОТ} = \text{ФОТ}_1 + \text{Д} = 3\ 828\ 884,5 + 1\ 093\ 967 = 4\ 922\ 851,5 \text{ тенге} \quad (23)$$

С учетом годового фонда оплаты труда вместе с доплатами часовая оплата оператора производственной линии составит согласно формуле (24):

$$\text{ЧО} = \text{ФОТ} / 4\ 922\ 851,5 / 14000 = 351,63 \text{ тенге/ч} \quad (24)$$

Определим дневной заработок (ДЗ) оператора (25):

$$\text{ДЗ} = 351,63 \times 8 = 2\ 813,04 \text{ тенге/сут} \quad (25)$$

Определим месячный заработок (МЗ) инженера (26):

$$\text{МЗ} = 2\ 813,058 \times 20 = 56\ 260,80 \text{ тенге/месяц} \quad (26)$$

Оплата отпусков производится из расчета 1 отпуск – 1-месячная заработная плата, а именно 56 260,80 тенге. Оплата дней выполнения государственных обязательств, выполняется из расчета 1 день – 1 рабочий день, а именно 2 813,058 тенге.

Для остального персонала фонд оплаты труда рассчитывается по формулам, приведенным выше, с учетом повышающего коэффициента. Значения сведены в таблицу 15.

Таблица 15 - Фонд оплаты труда персонала

Занимаемая должность	Отпускные, дополнит. выплаты, тенге	Зарплата за один рабочий час, тенге	Зарплата за одну рабочую смену, тенге	Месячный заработок, тенге	Годовой заработок, тенге
Управляющий персонал					
Инженер-технолог	96 000,00	600,00	4 800,00	96 000,00	1152000,00
Бухгалтер	96 000,00	600,00	4 800,00	96000,00	1152000,00
Вспомогательный персонал					
Оператор -1	56 260,80	351,63	2 813,04	56 260,80	675129,6
Оператор -2	56 260,80	351,63	2 813,04	56 260,80	675129,6
Микробиолог/химик контроля качества	64 000,00	400,00	3 200,00	64 000,00	768000,00
Итого фонд оплаты труда составляет					4 422 259,00

4.3.3 Расчет себестоимости гидрогелевых композиций

Оборудование, необходимое для производства гидрогелевых композиций подразделяется на основное и вспомогательное. Стоимость оборудования представлена с учетом амортизации согласно формулам (27) и (28) и сведены в таблицу 16:

$$\text{Сумма амортизационных отчислений [тыс. тенге]} = (\text{общая стоимость} \times \text{норма амортизации}) / 100\% \quad (27)$$

$$\text{Остаточная стоимость [тыс. тенге]} = \text{общая стоимость} - \text{сумма амортизационных отчислений} \quad (28)$$

Таблица 16 - Количество и стоимость оборудования

Оборудование	Кол-во	Цена, тыс. тенге	Амортизация (10%), тыс. тенге	Остаточная стоимость, тыс. тенге
Основное				
1. Смеситель-гомогенизатор	1	1000,0	100,0	900,0
2. Деаэратор	1	1000,0	100,0	900,0
3. УФ - стерилизатор	1	250,0	25,0	225,0
4. Стерилизатор воздушный	1	250,0	25,0	225,0
5. Миксер	1	375,7	37,5	338,2
6. Накопительный бак		500,0	50,0	450,0
7. Дозировочная машина	1	500,0	50,0	450,0
Вспомогательное				
6. Насос	3	250,0	25,0	675,0
7. Мембранные фильтры	2	150,0	30,0	270,0
8. Ленточный конвеер		247,7	24,8	222,9
Итого				4 656,0 тыс. тенге

4.3.4 Расчет затрат на сырье и материалы

Себестоимость продукции – это совокупность затрат на производство и реализацию продукции, выраженное в денежной форме.

Калькуляция себестоимости представляет собой расчёт затрат на производство и реализацию единицы продукции. Калькуляция себестоимости составляется на основе постатейной классификации затрат. Сущность постатейной классификации заключается в том, что в первую очередь в калькуляции себестоимости определяются затраты, которые непосредственно связаны с технологическим процессом, а затем к ним добавляются затраты, необходимые на содержание и обслуживание производства, а также на управлении производством на разных уровнях.

Согласно расчетам, произведенным в технологической части расход сырья представлен в таблице 17.

С учетом текущих цен на сырье и упаковочные материалы, годовые затраты отображены в таблице 18.

Таблица 17 - Расход сырья и материалов на 1 тубу гидрогелевой композиции Карбопол-ПЭОЗ-иод

Вещество	Расход, г (на 1шт)
Иод кристаллический	0,04
Иодид калия	0,08
Поли(2-этил-2-оксазолин) 50 кДа	0,08
Карбопол 940	0,31
вода	24,15

Таблица 18 - Годовые затраты на сырье и упаковочные материалы для производства гидрогелевой композиции

Вещество	Расход на 1000 шт	Цена, тг/ед.	Затраты в год, тенге
Иод кристаллический, кг	0,04	24 250	970
Иодид калия, кг	0,08	14 550	1164
Поли(2-этил-2-оксазолин) 50 кДа, кг	0,08	131 400	10 512
Карбопол 940, кг	0,31	6 305	1 954,55
Вода, кг	24,15	500	12 075
Алюминиевые тубы, шт.	1000,0	25	25 000
Закручивающиеся пластиковые колпачки, шт.	1000,0	10	10 000
Итого годовые затраты составляют:			61 675,55

4.3.5 Себестоимость и рентабельность производства гидрогелевых композиций

Для расчета общих годовых расходов все статьи капитальных затрат сведены в одну таблицу 19: стоимость основного и вспомогательного оборудования, включая расходы на ремонт (3% от стоимости основного оборудования и 1% от стоимости вспомогательного оборудования), фонд оплаты труда управляющего и основного персонала, расходы на закуп сырья и материалов.

Цена производства определяется по формуле (29) и составляет:

Цена единицы готовой композиции = Годовые расходы/общее годовое количество выпускаемых композиций

$$\text{Цена} = 8\,674\,105/1000 = 8\,674,105 \text{ тенге/шт} \quad (29)$$

Таблица 19 - Общие годовые расходы на производство гидрогелевой композиции Карбопол-ПОЗ-иод

Статья расхода	Сумма, тысяч тенге
1. Основное оборудования	3488,2
2. Вспомогательное оборудование	1167,9
3. ФОТ управляющего персонала	2304,00
4. ФОТ основного и вспомогательного персонала	1536,00
5. Сырье и материалы	61,67
6. Ремонт основного оборудования	104,65
7. Ремонт вспомогательного оборудования	11,68
Итого годовые расходы составляют	8 674,105

Рыночную стоимость (РС) готового продукта рассчитываем по формуле (30), рассчитав предварительно добавочную стоимость (ДС) и налог на добавочную стоимость (НДС) согласно формулам (31) и (32). Полученные данные сведены в таблицу 20:

$$РС = \text{Цена производства} + ДС + НДС \quad (30)$$

$$ДС = 8\,674,105 \times 0,15 = 1\,301,11 \text{ тенге} \quad (31)$$

$$РС \text{ без НДС} = 8\,674,105 + 1\,301,11 = 9\,975,22 \text{ тенге/шт}$$

НДС законодательством РК установлен на отметке 12%, тогда

$$НДС = 9\,975,22 \times 0,12 = 1\,197,00 \text{ тенге} \quad (32)$$

$$\text{Рыночная стоимость} = 9\,975,22 + 1\,197,00 = 12\,369,25 \text{ тенге/шт}$$

Таблица 20- Расчет стоимости 1 шт гидрогелевой композиции Карбопол 940-ПОЗ-иод

Параметр	Значение
1. Цена производства	8 674,105 тенге/шт
2. Добавочная стоимость	1 301,11 тенге
3. Цена с добавочной стоимостью	9 975,22 тенге/шт
4. НДС	1 197,00 тенге
5. Рыночная цена	12 369,25 тенге/шт

Для расчета рентабельности производства необходимо определить чистую прибыль производства, срок окупаемости. Прибыль производства вычисляем с учетом корпоративного налога (20 % от прибыли), а срок окупаемости равен отношению капитальных затрат к прибыли. Все необходимые значения для расчета рентабельности приведены в таблице 21.

$$\text{Рентабельность} = (\text{Прибыль}/\text{Доход}) * 100\% = (2\,956\,116/12\,369\,250) * 100\% = 23,90\%$$

Таблица 21 – Рентабельность производства

Параметр	Значение
1. Доход	12 369 250
2. Прибыль	2 956 116
11fd2223. Срок окупаемости	2,93 года
4. Рентабельность	23,90 %

Таким образом, производство по выпуску гидрогелевых композиций рассчитаное на 1000 шт/год с годовой прибылью 2 956 116 окупится через 2,93 года. Расширяя ассортимент гидрогелевых композиций и количество выпускаемой продукции можно увеличить доход в несколько раз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Химической модификацией ПЭОЗ были получены ПМОЗ и ППОЗ, структуры которых были подтверждены методами ИК и ЯМР- спектроскопии. Впервые изучено комплексообразование ПЭОЗ молекулярной массой 50 и 500 кДа, ПМОЗ, ППОЗ с иодом в присутствии иодида калия, этанола и воды по сравнению с ПВП молекулярной массой 44–54 и 360 кДа. Показано, что поли(2-оксазолины) образуют комплексы с иодом, как и ПВП, что приводит к более интенсивной окраске раствора и батохромному сдвигу с 350 нм до 358 нм на УФ-спектрах и уплотнению макромолекул вследствие присутствия иода, что проявляется в высоком значении константы Хаггинса и снижении значения характеристической вязкости. Изучено влияние температуры и рН на характеристическую вязкость растворов полимерных комплексов ПЭОЗ и ПВП с иодом. Установлено, что с увеличением температуры происходит уменьшение вязкости вследствие усиления гидрофобных взаимодействий в макромолекуле ПЭОЗ, а также наблюдается падение абсорбции растворов иодифоров из-за происходящих конформационных перестроек карбонильной группы в исследуемых макромолекулах. Увеличение рН с 2 до 6 не оказывает влияния на характеристическую вязкость ПЭОЗ и ПВП. Установлено, что увеличение молекулярной массы ПЭОЗ с 50 до 500 кДа и ПВП с 44–54 кДа до 360 кДа уменьшает силу связывания с иодом из-за больших размеров макромолекулы.

2. Впервые методом динамического светорассеяния исследованы комплексы на основе ПВП, ПЭОЗ и установлено, что значение Z-усредненного гидродинамического радиуса падает с 7,6 до 4,8 нм с увеличением содержания иода от 0 до 0,5 М по отношению к ПЭОЗ. При мольном соотношении [иод]:[полимер]=0,5, означающем взаимодействие одной молекулы иода с двумя повторяющимися единицами макромолекулы, мономолекулярное связывание прекращается из-за достижения точки насыщения, так как все повторяющиеся звенья связаны с иодом. Изотермы титрования, полученные методом изотермической калориметрии, показывают двухфазное поведение полимеров в растворе иода. Впервые разработана методика исследования взаимодействия в системе иод-полимер с использованием диффузионной ячейки. Изучение распределения иода в диффузионной системе показало, что способность к связыванию иода зависит от структуры полиалкилоксазолина: чем больше алкильный заместитель проявляет электронодонорные свойства, тем сильнее комплексообразование.

3. Впервые получены гидрогелевые композиции на основе карбопол 940 и комплекса иода с ПЭОЗ (ПЭОЗ-иод/иодид). Установлено, что рост концентрации карбопола 940 приводит к увеличению вязкоупругих свойств гелей. Оптимальной концентрацией карбопола в композициях является 1,25%. По результатам реологического анализа установлено, что макромолекулы ПЭОЗ укрепляют трехмерную структуру карбопола и улучшают тиксотропные свойства гидрогелевых композиций. Показано, что гидрогели, содержащие комплексы ПЭОЗ-иод/иодид калия показывают меньшее количество

высвобождения иода вследствие частичного его связывания с ПЭОЗ и обладают пролонгированным выделением иода. При этом образец с ПЭОЗ 500 кДа высвобождает больше иода по сравнению с ПЭОЗ 50 кДа. При этом, гидрогелевые композиции на основе иодофоров ПЭОЗ выделяют достаточное количество свободного иода для обеспечения антибактериальных свойств.

4. Впервые исследованы антимикробные свойства иодофоров на основе ПЭОЗ в сравнении с ПВП. Показано, что все иодофоровые композиции имеют большую зону ингибирования роста в отношении *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. При этом, с ростом молекулярного соотношения полимер/иод в комплексе зона ингибирования несколько уменьшается в связи с уменьшением концентрации доступного бактерицидного свободного иода с увеличением отношения полимера к иоду. Иодофоровые композиции на основе ПВП и ПЭОЗ имеют близкие значения зонального ингибирования в отношении *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Установлено, что гидрогели на основе карбопол 940-иод/иодид калия и карбопол 940-ПЭОЗ-иод/иодид калия обладают фунгицидной активностью по отношению к штамму *Candida albicans*. Впервые исследованы мукоадгезивные и местно-раздражающие свойства полученных иодсодержащих гидрогелевых композиций на основе ПЭОЗ по отношению к среде влажной полости самок лабораторных кроликов. Установлено, что гидрогелевые композиции не изменяют pH влажной полости животных, количество лейкоцитов и эпителиальных клеток не оказывают местнораздражающего действия. Результаты *in vivo* исследования мукоадгезивных свойств гидрогелей показали, что композиции удерживаются во влажной полости в течение 48 часов. Полученные иодсодержащие гидрогелевые композиции могут быть рекомендованы для создания антимикробных вагинальных лекарственных форм.

5. Впервые предложена принципиальная технологическая схема получения гидрогелевых композиций на основе карбопола и комплекса поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом, разработан лабораторный регламент получения гидрогелевых ЛФ, рассчитаны материальный баланс производства для 1000 штук продукции в год, производительность основного оборудования и основные экономические показатели производства. Установлено, что стоимость производимой продукции, срок окупаемости и рентабельность составляют 12 369,25 тенге, 2,9 лет и 23,9%, соответственно.

Оценка полноты решения поставленных задач. Цели и задачи, поставленные в диссертационной работе, решены полностью. Полнота решения достигнута путем исследования межмолекулярного взаимодействия поли(2-оксазолинов) с иодом методами УФ-спектроскопии, капиллярной вискозиметрии, изотермической калориметрии, динамического светорассеяния, горизонтальной диффузионной ячейки и изучения антимикробных свойств; разработки технологии получения полимерных гидрогелевых композиций на основе иодофоров ПЭОЗ и исследования их физико-химических характеристик, антимикробных свойств *in vitro*, мукоадгезивных свойств *in vivo*, местнораздражающего действия на влажную полость кроликов для установления возможности применения гелей в качестве вагинальных лекарственных форм.

Рекомендации и исходные данные по конкретному использованию результатов исследования: Полученные гидрогелевые композиции на основе карбопола 940 и иодофоров ПЭОЗ могут быть эффективно использованы в медицине в качестве мукоадгезивных лекарственных форм для лечения вагинальных бактериальных инфекций.

Оценка технико-экономической эффективности внедрения. Полученные результаты характеризуются высоким научным и практическим уровнем. Разработанные гидрогелевые композиции могут быть использованы при создании вагинальных лекарственных форм для лечения бактериальных гинекологических заболеваний. Применение гидрогелей на основе карбопол 940-ПЭОЗ-иод/иодид калия позволяет уменьшить токсическое действие иода и пролонгированно его выделять в течение 48 ч.

Оценка научного уровня выполненной работы в сравнении с лучшими достижениями в данной области. В результате проведенных исследований в рамках диссертационной работы было опубликовано в соавторстве 6 научных работ, в том числе 1 статья в международном рецензируемом журнале European Polymer Journal (Q1, процентиль 90 %), 1 обзорная статья в журнале Review Journal of Chemistry (новое наименование Reviews and Advances in Chemistry, издательство Pleiades Publishing, Ltd., распространяется Springer Nature), 1 статья в журнале «Химический Журнал Казахстана», входящих в перечень журналов, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, а также материалы и тезисы 3 докладов на международных научных конференциях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Makhayeva D.N., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V.V. Polymeric Iodophors: Preparation, Properties, and Biomedical Applications // *Rev J Chem* 2020;10:40–57. <https://doi.org/10.1134/S2079978020010033>
2. Klimaviciute R. et al. Preparation, stability and antimicrobial activity of cationic cross-linked starch – iodine complexes // *Int. J. Biol. Macromol.* - 2012. - Vol. 51, № 5. - P. 800–807.
3. Gottardi W. Iodine as Disinfectant. *Iodine Chemistry and Applications*, 2014, p. 375–410. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781118909911.ch20>.
4. Kaiho T. *Iodine chemistry and applications* // *Iodine Chemistry and Applications*. Hoboken: Wiley Blackwell, 2014. – 636 p.
5. Winder M, Kosztyła Z, Boral A, Kocelak P, Chudek J. The Impact of Iodine Concentration Disorders on Health and Cancer. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14112209>.
6. Capriotti K, Capriotti JA. Topical iodophor preparations: Chemistry, microbiology, and clinical utility. *Dermatol Online J* 2012;18.
7. Ren H., Gao B., Wang M. Formation and structure of iodine complex of polyacrylonitrile studied by vibrational spectroscopy // *Polymer.* - 2022. - Vol. 249. - P. 124828.
8. Chong S., Riley B.J., Asmussen R.M., Fujii Yamagata A.L., Marcial J., Lee S., et al. Iodine Capture with Metal-Functionalized Polyacrylonitrile Composite Beads Containing Ag⁰, Bi⁰, Cu⁰, or Sn⁰ Particles // *Applied Polymer Materials.* - 2022. - Vol.4. - P. 9040–51.
9. Ma S., Zuo P., Zhang H., Yu Z., Cui C., He M., et al. Iodine-doped sulfurized polyacrylonitrile with enhanced electrochemical performance for room-temperature sodium/potassium sulfur batteries // *Chemical Communications.* - 2019. - Vol. 55. - P. 5267–70.
10. Luo J., Deng Y., Sun Y. Antimicrobial Activity and Biocompatibility of Polyurethane—Iodine Complexes // *Journal of Bioactive and Compatible Polymers.* - 2010. - Vol. 25. - P. 185–206.
11. Wang Y., Sotzing G.A., Weiss R. Sorption of iodine by polyurethane and melamine-formaldehyde foams using iodine sublimation and iodine solutions // *Polymer.* - 2006. - Vol. 47. - P. 2728–40.
12. Aviv O., Laout N., Ratner S., Harik O., Kunduru K.R., Domb A.J. Controlled iodine release from polyurethane sponges for water decontamination // *Journal of Controlled Release.* - 2013. - Vol. 172 (3). - P. 634–40.
13. Mahdi E.M., Chaudhuri A.K., Tan J-C. Capture and immobilisation of iodine (I₂) utilising polymer-based ZIF-8 nanocomposite membranes // *Molecular Systems Design & Engineering.* - 2016. - Vol. 1. - P. 122–31.
14. Cataldo F. Formation and decomposition of Poly(l-lactic acid) charge-transfer complex with iodine: A new molecular switch // *Polymer Degradation and Stability.* - 2020. - Vol. 176. - P. 109155.
15. В.О.Мохнач. Иод и проблемы жизни (Теория биологической активности

иода и проблемы практического применения соединений иода с высокополимерами). Ленинград: Наука, 1974. - 254 с.

16. Barreto R., Barrois B., Lambert J., Malhorta-Kumar S., Santos-Fernandes V., Monstrey S. Addressing the challenges in antisepsis: focus on povidone iodine // *International Journal of Antimicrobial Agents*. - 2020. - Vol. 56 (3). - P. 106064.

17. Moulay S. Molecular iodine/polymer complexes // *J. Polym. Eng.* - 2013. - Vol. 33, № 5. - P. 389–443.

18. Mura P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. - 2014. - Vol. 101. - P. 238–50.

19. Munaf E., Takeuchi T., Miwa T. Visualization of cyclodextrins via complexation with iodine in microcolumn liquid chromatography // *Analytica Chimica Acta*. - 2000. - Vol. 418. - P. 175–9.

20. Neoh T-L., Noda Y., Yoshii H., Furuta T. Release Characteristics of Iodine Encapsulated in Cyclodextrins // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. - 2006. - Vol. 56. - P. 117–23.

21. Haller J., Kaatze U. On the complexation of α -cyclodextrin in iodide and iodide-iodine aqueous solutions // *Journal of Molecular Liquids*. - 2008. - Vol. 138. - P. 34–9.

22. Tashiro K., Kitai H., Saharin M., Shimazu A., Ito T. Quantitative Crystal Structure Analysis of Poly(vinyl Alcohol)–Iodine Complexes on the Basis of 2D X-ray Diffraction, Raman Spectra, and Computer Simulation Techniques // *Macromolecules*. - 2015. - Vol. 48 (7). - P. 2138-2148.

23. Tashiro K, Takahama T, Wang MF. X-ray study of Poly(vinyl Alcohol)-Iodine complex prepared from the dilute iodine solution as a hint to know the inner structure of polarizer // *Polymer*. - 2021. - Vol. 233. - P. 124180.

24. Takahama T., Saharin S.M., Tashiro K. Detailed of the intermolecular interactions in poly(vinyl alcohol)-iodine complexes as studies by quantum chemical calculations // *Polymer*. - 2016. - Vol. 99. - P. 566–579.

25. Zhang R. et al. Stretch-induced complexation reaction between poly(vinyl alcohol) and iodine: an in situ synchrotron radiation small- and wide-angle X-ray scattering study // *Soft Matter*. - 2018. - Vol. 14, № 13. - P. 2535–2546.

26. Lepelletier D., Maillard J.Y., Pozzetto B., Simon A. Povidone Iodine: Properties, Mechanisms of Action, and Role in Infection Control and Staphylococcus aureus Decolonization // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 2020. -V. 64(9). - P. e00682-20.

27. Goodwin M.J. et al. Halogen and hydrogen bonding in povidone-iodine and related co-phases // *Cryst. Growth Des.* - 2017. - Vol. 17, № 10. - P. 5552–5558.

28. Бектуров Е.А., Хамзамуллина Р.Э., Бакауова З.Х., Кудайбергенов С.Е., Джумадилов Т.К., Чердабаев А.Ш. А.М.А. Молекулярные комплексы полимеров. Алма-Ата: Наука. - 1988. - 176 с.

29. Faria D.L., Gil H.A., de Q. A.A. The interaction between polyvinylpyrrolidone and I₂ as probed by Raman spectroscopy // *The Journal of Molecular Structure*. - 1999. - Vol. 479. - P. 93–98.

30. Xiang X., Yong G. Investigating the Complexation and Release Behaviors of Iodine in Poly(vinylpyrrolidone)-Iodine Systems through Experimental and Computational Approaches // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. - 2020. - Vol. 59 (52). - P. 22667-22676.
31. Hiu C.K., Dineli T.S., Ethan R.R., Ronald A.S., Steven O.N, Sheel C.D. Spectroscopic characterization and in silico modelling of polyvinylpyrrolidone as an anion-responsive fluorescent polymer in aqueous media // *Supramolecular Chemistry*. - 2019. - Vol. 31(8). - P. 514-522.
32. Von den Colin H.H., de Claubry G. Ueber die verbindungen der jodine mit den pflanzen- und den therischen körpern // *Ann. Phys.* - 1814. - Vol. 48. - P. 297–304.
33. Brust H., Orzechowski S., Fettke J. Starch and Glycogen Analyses: Methods and Techniques. // *Biomolecules*. - 2020. - Vol. 10(7). - P. 1020.
34. Mottiar Y., Altosaar I. Iodine sequestration by amylose to combat iodine deficiency disorders // *Trends Food Sci. Technol.* - 2011. - Vol. 22, № 6. - P. 335–340.
35. Hansen C. et al. Iodine–Starch test for assessment of hyperhidrosis in amputees, evaluation of different methods of application // *Disabil. Rehabil.* - 2018. - Vol. 40, № 25. - P. 3076–3080.
36. Manion B.A., Holbein B.A., Marccone M.F., Seetharaman K. A new method for quantifying iodine in starch-iodine matrix // *Carbohydrate Research*. - 2010. - Vol. 345 (18). - P. 2698-2704.
37. Kou T., Gao Q. A study on the thermal stability of amylose-amylopectin and amylopectin-amylopectin in cross-linked starches through iodine binding capacity // *Food Hydrocolloids*. - 2019. - Vol.88. - P. 86-91.
38. Pesek S., Lehene M., Branzanic A., Silaghi-Dumitrescu On the origin of the blue color in the iodine/iodide/starch supramolecular complex // *Molecules*. - 2022. - Vol. 27(24). - P. 8974.
39. Mottiar Y., Alfosaar I. Iodine sequestration by amylose to combat iodine deficiency disorders // *Trends in Food Science&Technology*. - 2011. - Vol.22 (6). - P. 335-340.
40. Du X. et al. Probing starch-iodine interaction by atomic force microscopy // *Scanning*. - 2014. - Vol. 36, № 4. - P. 394–400.
41. Waduge R.N., Xu S., Seetharaman K. Iodine absorption properties and its effect on the crystallinity of developing wheat starch granules // *Carbohydrate Polymers*. - 2010. - Vol. 82 (3). - P. 786-794.
42. Bendoraitiene J. et al. Cationic starch iodophores // *J. Appl. Polym. Sci.* - 2013. - Vol. 128, № 6. - P. 4346–4354.
43. Ahmad S.I., Mazumdar N., Kumar S. Functionalization of natural gum: An effective method to prepare iodine complex // *Carbohydrate Polymers*. - 2013. - Vol. 92. - P. 497–502.
44. Bakshi P.S. et al. Chitosan as an environment friendly biomaterial – a review on recent modifications and applications // *Int. J. Biol. Macromol.* - 2020. - Vol. 150. - P. 1072–1083.
45. Moeini A. et al. Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan-based wound dressings: A review // *Carbohydr. Polym.* - 2020.

- Vol. 233. - P. 115839.

46. Zhang L., Zhang Zh., Li Ch., Hu Zh. Preparation and characterization of amphiphilic chitosan/iodine composite film as antimicrobial material // *International Journal of Biological Macromolecules*. - 2022. - Vol. 222 (B). - P. 2426-2438.
47. Sogias I.A., Khutoryanskiy V. V, Williams A.C. Exploring the factors affecting the solubility of chitosan in water // *Macromol. Chem. Phys.* - 2010. - Vol. 211. - P. 426–433.
48. Yajima H. et al. Complex formation of chitosan with iodine and its structure and spectroscopic properties--molecular assembly and thermal hysteresis behavior // *Int. J. Thermophys.* - 2001. - Vol. 22, № 4. - P. 1265–1283.
49. Rangel I.E., Tellez L.I., Ortiz H.O., Maldonado A.J. Comparison of Iodide, Iodate, and Iodine-Chitosan Complexes for the Biofortification of Lettuce // *Applied Sciences*. - 2020. - Vol. 10. - P. 2378.
50. Власова О.А., Бузинова Д.А., Фомина В.И. Изучение сорбции хитозаном иодсодержащих паров // *Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов VIII Всерос. Конф. Молодых ученых с международным участием*. - Саратов. - 2011. - 294 с.
51. Tang Y. et al. Preparation and antibacterial activity of quaternized chitosan with iodine // *Mater. Sci. Eng. C*. - 2015. - Vol. 48. - P. 1–4.
52. Tashiro K., Gakhutishvili M. Crystal structure of cellulose-iodine complex // *Polymer*. - 2019. - Vol. 171. - P. 140–148.
53. Psimadas D. et al. Molecular Nanomedicine Towards Cancer // *J. Pharm. Sci.* - 2012. - Vol. 101, № 7. - P. 2271–2280.
54. Wang Y., Eastal A.J. Interaction between Iodine and Ethyl Cellulose // *J. Appl. Polym. Sci.* - 1999. - Vol. 71, № 8. - P. 1303–1314.
55. Mizrahi B., Domb A.J. Mucoadhesive tablet releasing iodine for treating oral infections // *J. Pharm. Sci.* - 2007. - Vol. 96, № 11. - P. 3144–3150.
56. Chen Y., Li G., Yu S., Guo Z., Dong Z., Wang S. Efficient iodine capture by biocompatible PEG-based deep eutectic solvents: Kinetics and dynamic mechanism // *Journal of Molecular Liquids*. - 2019. - Vol. 289. - P. 111166.
57. Hemalatha S., Chandani B., Balasubramanian D. Complexation of molecular iodine by linear poly (ethylene glycol) // *Spectrosc. Lett.* - 1979. - Vol. 12, № 7–8. - P. 535–541.
58. Chang J.H. et al. Interaction of Iodine with nonionic surfactant and polyethylene glycol in aqueous potassium iodide solution // *J. Am. Oil Chem. Soc.* - 1988. - Vol. 65, № 10. - P. 1664–1668.
59. Chen Yu, li g., Yu S., Dong Z., Wang S. Efficient iodine capture by biocompatible PEG-based deep eutectic solvents: Kinetics and dynamic mechanism // *Journal of Molecular Liquids*. - 2019. - Vol.289. - P. 111166.
60. Ferguson A.W. et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. // *Br. J. Ophthalmol.* - 2003. - Vol. 87, № 2. - P. 163–167.
61. Shiraishi T., Oka R., Nakagawa Y. Pharmaceutical and bacteriological study on

- povidone-iodine sugar ointment. // *Dermatology*. - 1997. - Vol. 2, № 195. - P. 100–103.
62. Kawana R. et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. // *Dermatology*. - 1997. - Vol. 2, № 195. -P. 29–35.
63. Barreto R., Barrois B., Lambert J. Addressing the challenges in antisepsis: focus on povidone iodine // *International Journal of Antimicrobial Agents*. - 2020. - Vol. 56 (3). - P. 106064.
64. Wutzler P. et al. Virucidal activity and cytotoxicity of the liposomal formulation of povidone-iodine // *Antiviral Res.* - 2002. - Vol. 54, № 2. - P. 89–97.
65. Naqvi S.H.S., Citardi M.J., Cattano D. et al. Povidone-iodine solution as SARS-CoV-2 prophylaxis for procedures of the upper aerodigestive tract a theoretical framework // *Journal of Otolaryngology - Head&Neck Surgery*. - 2020. - Vol. 49. - P. 77.
66. Ito H. et al. Outbreak of highly pathogenic avian influenza in Japan and anti-influenza virus activity of povidone-iodine products. // *Dermatology*. - 2006. - Vol. 212, № 1. - P. 115–118.
67. Poutanen S.M. et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348, № 20. - P. 1995–2005.
68. Kariwa H., Fujii N., Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents // *Dermatology*. - 2006. - Vol. 212, № 1. - P. 119–123.
69. Alharbi A., Alharbi S., Alqaidi S. Guidelines for dental care provision during the COVID-19 pandemic // *Saudi Dent. J.* - 2020. -Vol. 32, №4. - P. 181-186.
70. www.drugbank.ca [Electronic resource]
71. Vermeulen H., Westerbos S.J., Ubbink D.T. Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review // *J. Hosp. Infect.* - 2010. - Vol. 76, № 3. - P. 191–199.
72. De Kock M., der Merwe A.E., Swarts C. A comparative study of povidone iodine cream and silver sulphadiazine in the topical treatment of burns // *Proceedings of the First Asian/Pacific Congress on Antisepsis*. S. Selwyn ed. London: Royal Society of Medicine Services. - 1988. - P. 65–71.
73. De Wet P.M., Rode H., Matley P. B.R. A clinical assessment of the pharmacodynamics of 5% povidone iodine cream in burned children // *Dermatology*. - 1997. - Vol. 195. - P. 195.
74. <http://betadine.com/> [Electronic resource].
75. <http://sg.betadine.com/en/sg/about-betadine-brand/> [Electronic resource].
76. <https://www.drugs.com/otc/104778/reкуро-vaginal.html> [Electronic resource].
77. <https://www.rlsnet.ru/> [Electronic resource].
78. Lafferty B., Wood L., Davis P. Improved care and reduced costs with advanced wound dressings // *Wounds*. - 2011. - Vol. 7, № 1. - P. 14–23.
79. Al-Kaisy A.A., Salih Sahib A. Role of the antioxidant effect of vitamin e with vitamin C and topical povidone-iodine ointment in the treatment of burns // *Ann. Burns Fire Disasters*. - 2005. - Vol. 18, № 1. - P. 19–30.
80. Landsman T.L. et al. A shape memory foam composite with enhanced fluid

- uptake and bactericidal properties as a hemostatic agent // *Acta Biomater.* - 2017. - Vol. 47. - P. 91–99.
81. Lundin J.G. et al. Iodine binding and release from antimicrobial hemostatic polymer foams // *React. Funct. Polym.* - 2019. - Vol. 135. - P. 44–51.
82. Chen Y. et al. Preparation of hydroxylated lecithin complexed iodine/carboxymethyl chitosan/sodium alginate composite membrane by microwave drying and its applications in infected burn wound treatment // *Carbohydr. Polym.* - 2019. - Vol. 206. - P. 435–445.
83. Chen Y. et al. Preparation, property of the complex of carboxymethyl chitosan grafted copolymer with iodine and application of it in cervical antibacterial biomembrane // *Mater. Sci. Eng. C.* - 2016. - Vol. 67. - P. 247–258.
84. Heiner J.D. et al. 10% Povidone-Iodine may be a practical field water disinfectant // *Wilderness Environ. Med.* - 2010. - Vol. 21, № 4. - P. 332–336.
85. Khoerunnisa F. et al. Chitosan / PEG / MWCNT / Iodine composite membrane with enhanced antibacterial properties for dye wastewater treatment // *J. Environ. Chem. Eng.* - 2020. - Vol. 8, № 2. - P. 103686.
86. Hallouard F. et al. Iodinated blood pool contrast media for preclinical X-ray imaging applications - A review // *Biomaterials.* - 2010. - Vol.34. - P. 6249-6268.
87. Kolontaeva O.A. et al. Incorporation of iodine in polymeric microparticles and emulsions // *Saratov Fall Meet. 2015 Third Int. Symp. Opt. Biophotonics Seventh Finnish-Russian Photonics Laser Symp.* - 2016. - Vol. 9917. - P. 99171B.
88. Hainfeld J.F. et al. Small, long blood half-life iodine nanoparticle for vascular and tumor imaging // *Sci. Rep.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 2–11.
89. Limchoowong N. et al. An iodine supplementation of tomato fruits coated with an edible film of the iodide-doped chitosan // *Food Chem.* - 2016. - Vol. 200. - P. 223–229.
90. Koerner J.C. et al. Povidone-iodine concentration and dosing in cataract surgery // *Surv. Ophthalmol.* - 2018. - Vol. 63, № 6. - P. 862–868.
91. Zakut H., Lotan M., Bracha Y. Vaginal preparation with povidone-iodine before abdominal hysterectomy. A comparison with antibiotic prophylaxis. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* - 1987. - Vol. 14, № 1. - P. 1–5.
92. Khutoryanskiy V. V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. // *Macromol. Biosci.* - 2011. - Vol. 11, № 6. - P. 748–764.
93. Jalil A. et al. Synthesis and characterization of thiolated PVP–Iodine complexes: key to highly mucoadhesive antimicrobial gels // *Mol. Pharm.* - 2018. - Vol. 15, № 8. - P. 3527–3534.
94. Asim M.H. et al. S-protected thiolated cyclodextrins as mucoadhesive oligomers for drug delivery. // *J. Colloid Interface Sci.* - 2018. - Vol. 531. - P. 261–268.
95. Li J., Loh X.J. Cyclodextrin-based supramolecular architectures: syntheses, structures, and applications for drug and gene delivery. / *Adv. Drug Deliv. Rev.* - 2008. - Vol. 60, № 9. - P. 1000–1017.
96. Munaf E., Takeuchi T., Miwa T. Visualization of cyclodextrins via complexation with iodine in microcolumn liquid chromatography // *Anal. Chim. Acta.* - 2000. - Vol. 418, № 2. - P. 175–179.

97. US Patent 6521243B2.
98. Pawar V., Topkar H., Srivastava R. Chitosan nanoparticles and povidone iodine containing alginate gel for prevention and treatment of orthopedic implant associated infections // *Int. J. Biol. Macromol.* - 2018. - Vol. 115. - P. 1131–1141.
99. Qi L. et al. Preparation and antibacterial activity of chitosan nanoparticles // *Carbohydr. Res.* - 2004. - Vol. 339, № 16. - P. 2693–2700.
100. Summa M. et al. A biocompatible sodium alginate/povidone iodine film enhances wound healing // *Eur. J. Pharm.* - 2018. - Vol. 122. - P. 17–24.
101. Sai M. et al. Research on the preparation and characterization of chitosan grafted polyvinylpyrrolidone gel membrane with iodine // *J. Appl. Polym. Sci.* - 2015. - Vol. 132, № 14.
102. Xu N., Ding D. Preparation and antibacterial activity of chitosan derivative membrane complexation with iodine // *RSC Advances.* - 2015. - Vol. 5, № 97. - P. 79820–79828.
103. Saiki Y. The Technical Trend of the Polarizing Film for LCD // *Nippon Gomu Kyokaishi.* - 2011. - Vol. 84, № 8. - P. 237–241.
104. Land E.H. Some Aspects of the Development of Sheet Polarizers // *J. Opt. Soc.* - 1951. - Vol. 41, № 12. - P. 957–963.
105. Borjihan Q. et al. Pyrrolidone-based polymers capable of reversible iodine capture for reuse in antibacterial applications // *J. Hazard. Mater.* - 2020. - Vol. 384. P. - 121305
106. Zhang W. et al. Cross-linked chitosan microspheres: An efficient and eco-friendly adsorbent for iodide removal from wastewater // *Carbohydr. Polym.* - 2019. - Vol. 209. - P. 215–222.
107. Li Q. et al. Cross-linked chitosan microspheres entrapping silver chloride via the improved emulsion technology for iodide ion adsorption // *Carbohydr. Polym.* - 2020. - Vol. 234, № 1. - P. 115926.
108. Hoogenboom R. Poly(2-oxazoline)s: A Polymer Class with Numerous Potential Applications // *Angew. Chemie.* - 2009. - Vol. 48, № 43. - P. 7978–7994.
109. Lorson T. et al. Poly(2-oxazoline)s based biomaterials: A comprehensive and critical update // *Biomaterials.* - 2018. - Vol. 178. - P. 204–280.
110. Glassner M., Vergaelen M., Hoogenboom R. Poly(2-oxazoline)s: A comprehensive overview of polymer structures and their physical properties // *Polym. Int.* - 2018. - Vol. 67, № 1. - P. 32–45.
111. Luxenhofer R. et al. Poly(2-oxazoline)s as polymer therapeutics. // *Macromol. Rapid Commun.* - 2012. - Vol. 33, № 19. - P. 1613–1631.
112. Simon L. et al. Polyoxazolines based mixed micelles as PEG free formulations for an effective quercetin antioxidant topical delivery // *Int. J. Pharm.* - 2019. - Vol. 570. - P. 118516.
113. Levy A., Litt M. Polymerization of cyclic imino ethers. II. Oxazines // *J. Polym. Sci. Part B.* - 1967. - Vol. 5, № 9. - P. 881–886.
114. Verbraeken B. et al. The chemistry of poly(2-oxazoline)s // *Eur. Polym. J.* - 2017. - Vol. 88. - P. 451–469.

115. Sinnwell S., Ritter H. Microwave Accelerated Polymerization of 2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine: Kinetics and Influence of End-Groups on Glass Transition Temperature // *Macromol. Rapid Commun.* - 2006. - Vol. 27, № 16. - P. 1335–1340.
116. Glassner M. et al. Systematic investigation of alkyl sulfonate initiators for the cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines revealing optimal combinations of monomers and initiators // *Eur. Polym. J.* - 2015. - Vol. 65. - P. 298–304.
117. Adams N., Schubert U.S. Poly(2-oxazolines) in biological and biomedical application contexts // *Adv. Drug Deliv. Rev.* - 2007. - Vol. 59, № 15. - P. 1504–1520.
118. Tomalia D.A., Sheetz D.P. Homopolymerization of 2-alkyl- and 2-aryl-2-oxazolines // *J. Polym. Sci. Part A.* - 1966. - Vol. 4, № 9. - P. 2253–2265.
119. Seeliger W. et al. Recent syntheses and reactions of cyclic imidic esters. // *Angew. Chem.* - 1966. - Vol. 5, № 10. - P. 875–888.
120. Kagiya T. et al. Ring-opening polymerization of 2-substituted 2-oxazolines // *J. Polym. Sci. Part B.* - 1966. - Vol. 4, № 7. - P. 441–445.
121. Saegusa T., Yamada A., Kobayashi S. Preparation of Poly(butadiene-g-N-acetyleneimine) and Its Hydrolysis to Poly(butadiene-g-ethyleneimine) // *Polym. J.* - 1979. - Vol. 11, № 1. - P. 53–58.
122. Chujo Y., Sada K., Saegusa T. Reversible gelation of polyoxazoline by means of Diels-Alder reaction // *Macromolecules.* - 1990. - Vol. 23, № 10. - P. 2636–2641.
123. Lambermont-Thijs H.M.L. et al. Selective partial hydrolysis of amphiphilic copoly(2-oxazoline)s as basis for temperature and pH responsive micelles // *Polym. Chem.* - 2011. - Vol. 2, № 2. - P. 313–322.
124. Kem K.M. No Title / *J. Polym. Sci.* - 1979. - Vol. 17. - P. 1977.
125. van Kuringen H.P.C. et al. Enhanced Selectivity for the Hydrolysis of Block Copoly(2-oxazoline)s in Ethanol–Water Resulting in Linear Poly(ethylene imine) Copolymers // *Macromol. Rapid Commun.* - 2012. - Vol. 33, № 9. - P. 827–832.
126. Vlasi E., Pispas S. Solution Behavior of Hydrolyzed Gradient Methyl/Phenyl Oxazoline Copolymers and Complexation with DNA // *Macromol. Chem. Phys.* - 2015. - Vol. 216, № 8. - P. 873–883.
127. Jin R.-H. Functional Polymeric Micelles Formed from a Novel Cationic Star Block Copolymer // *ChemPhysChem.* - 2003. - Vol. 4, № 10. - P. 1118–1121.
128. Kichler A. et al. Intranasal gene delivery with a polyethylenimine–PEG conjugate // *J. Control. Release.* - 2002. - Vol. 81, № 3. - P. 379–388.
129. Englert C. et al. Crossing the blood-brain barrier: Glutathione-conjugated poly(ethylene imine) for gene delivery // *J. Control. Release.* - 2016. - Vol. 241. - P. 1–14.
130. Hartlieb M. et al. Matrix Supported Poly(2-oxazoline)-Based Hydrogels for DNA Catch and Release // *Biomacromolecules.* - 2014. - Vol. 15, № 6. - P. 1970–1978.
131. Ludwick A.G., Robinson K.S., McCloud J. Polynucleotide Analogs With Pei or Pei/Polyethyloxazoline Backbones. // *J. Polym. Sci. Part C* - 1986. - Vol. 69, № 1. - P. 55–69.
132. Ludwick A.G., Overberger C.G. Synthesis and characterization of polyethylenimine backbone polynucleotide models // *J. Polym. Sci.* - 1982. - Vol. 20, № 8. - P. 2123–2138.

133. Overberger C.G., Chang J.Y. Synthesis of the optically active α -nucleic acid base substituted propanoic acids // *Tetrahedron Lett.* - 1989. - Vol. 30, № 1. - P. 51–54.
134. Wada T., Inaki Y., Takemoto K. Functional Monomers and Polymers CLXXII. Synthesis and Interaction Studies on Water Soluble Nucleic Acid Analogs: Polyethyleneimine Derivatives Containing Thymine and Adenine // *Polym. J.* - 1988. - Vol. 20, № 11. - P. 1059–1068.
135. Saegusa T. et al. Preparation and Chelating Properties of Mercaptoethylated and Dithiocarboxylated Poly(styrene-g-ethylenimine)s // *Polym. J.* - 1978. - Vol. 10, № 4. - P. 403–408.
136. Mees M.A., Hoogenboom R. Full and partial hydrolysis of poly(2-oxazoline)s and the subsequent post-polymerization modification of the resulting polyethylenimine (co)polymers // *Polym. Chem.* - 2018. - Vol. 9, № 40. - P. 4968–4978.
137. Cheng L., Abhilash K.G., Breslow R. Binding and biomimetic cleavage of the RNA poly(U) by synthetic polyimidazoles // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 2012. - Vol. 109, № 32. - P. 12884–12887.
138. Sayari A., Heydari-Gorji A., Yang Y. CO₂-Induced Degradation of Amine-Containing Adsorbents: Reaction Products and Pathways // *J. Am. Chem.* - 2012. - Vol. 134, № 33. - P. 13834–13842.
139. Sayari A., Belmabkhout Y. Stabilization of Amine-Containing CO₂ Adsorbents: Dramatic Effect of Water Vapor // *J. Am. Chem.* - 2010. - Vol. 132, № 18. - P. 6312–6314.
140. Traverso G. et al. Microneedles for drug delivery via the gastrointestinal tract // *J. Pharm. Sci.* - 2015. - Vol. 104, № 2. - P. 362–367.
141. Kim H. et al. Synthesis and characterization of dexamethasone-conjugated linear polyethylenimine as a gene carrier. // *J. Cell. Biochem.* - 2010. - Vol. 110, № 3. - P. 743–751.
142. Doyle R.P. et al. Poly(ethylenimine)-Based Polymer Blends as Single-Ion Lithium Conductors // *Macromolecules.* - 2014. - Vol. 47, № 10. - P. 3401–3408.
143. Ochrimenko S. et al. Dextran-graft-linear poly(ethylene imine)s for gene delivery: importance of the linking strategy. // *Carbohydr. Polym.* - 2014. - Vol. 113. - P. 597–606.
144. Englert C. et al. Enhancing the Biocompatibility and Biodegradability of Linear Poly(ethylene imine) through Controlled Oxidation // *Macromolecules.* - 2015. - Vol. 48, № 20. - P. 7420–7427.
145. Hoogenboom R., Schlaad H. Bioinspired Poly(2-oxazoline)s // *Polymers.* - 2011. - Vol. 3, № 1. - P. 467–488.
146. Macgregor-Ramiasa M.N., Cavallaro A.A., Vasilev K. Properties and reactivity of polyoxazoline plasma polymer films // *J. Mater. Chem. B.* - 2015. - Vol. 3, № 30. - P. 6327–6337.
147. de la Rosa V.R., Bulcke A., Hoogenboom R. Poly(2-Oxazoline)s: The Versatile Polymer Platform for Biomedicine // *Material Matters.* - 2016. - Vol. 11, №3.
148. Williams III R.O., Watts A.B., Miller D.A. *Formulating Poorly Water Soluble Drugs.* New York: Springer. - 2012.- 648 p. ISBN 978-1-4614-1143-7.

149. Claeys B., Vervaeck A., Vervaeck C., Remon J.P., Hoogenboom R., De Geest B.G. Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as Matrix Excipient for Drug Formulation by Hot Melt Extrusion and Injection Molding // *Macromol. Rapid Commun.* - 2012. - Vol. 33(19). - P. 1701-1707.
150. Policianova O., Brus J., Hruby M., Urbanova M. In vitrodissolution study of acetylsalicylic acid solid dispersions. Tunable drug release allowed by the choice of polymer matrix // *Pharm. Dev. Technol.* - 2015. - Vol. 20(8). - P. 935-940.
151. Qiu L., Yan L., Zhang L., Jin Y., Zhao Q. Folate-modified poly(2-ethyl-2-oxazoline) as hydrophilic corona in polymeric micelles for enhanced intracellular doxorubicin delivery // *Int. J. Pharm.* - 2013. - Vol. 456(2). - P.315-324.
152. Gao Y., Zhang C., Zhou Y., Li J., Zhao L., Li Y., Liu Y., Li X. Endosomal pH-Responsive Polymer-Based Dual-Ligand-Modified Micellar Nanoparticles for Tumor Targeted Delivery and Facilitated Intracellular Release of Paclitaxel // *Pharm Res.* - 2015. - Vol. 32. - P. 2649-2662.
153. Luxenhofer R., Schulz A., Roques C., Li S., Bronich T.K., Batrakova E.V., Jordan R., Kabanov A.V. Doubly amphiphilic poly(2-oxazoline)s as high-capacity delivery systems for hydrophobic drugs // *Biomaterials.* - 2010. - Vol. 31(18). -P. 4972-4979.
154. He Z., Schulz A., Wan X., Seitz J., Bludau H., Alakhova D.Y., Darr D.B., Perou C.M., Jordan R., Ojima I. et al. Poly(2-oxazoline) based micelles with high capacity for 3rd generation taxoids: Preparation, in vitro and in vivo evaluation // *J. Control. Release.* - 2015. - P. 20867-75.
155. Hartlieb M., Kempe K., Schubert U.S. Covalently cross-linked poly(2-oxazoline) materials for biomedical applications from hydrogels to self-assembled and templated structures // *J. Mater. Chem. B.* - 2015. - Vol. 3(4). - P. 526-538.
156. Kelly A.M., Wiesbrock F. Strategies for the Synthesis of Poly(2-Oxazoline)-Based Hydrogels // *Macromol. Rapid Commun.* - 2012. - Vol. 33(19). - P. 1632-1647.
157. Legros C., Wirotius A., De Pauw-Gillet M., Tam K.C., Taton D., Lecommandoux S. Poly(2-oxazoline)-Based Nanogels as Biocompatible Pseudopoly peptide Nanoparticles // *Biomacromolecules.* - 2015. - Vol. 16(1). - P. 183-191.
158. Legros C., De Pauw-Gillet M., Tam K.C., Lecommandoux S., Taton D. pH and redox responsive hydrogels and nanogels made from poly(2-ethyl-2-oxazoline) // *Polym. Chem.* - 2013. - Vol. 4(17). - P. 4801.
159. Hwang Y., Chiang P., Hong W., Chiao C., Chu I., Hsiue G., Shen C.. Study In Vivo Intraocular Biocompatibility of In Situ Gelation Hydrogels: Poly(2-Ethyl Oxazoline)-Block-Poly(?-Caprolactone)-Block-Poly(2-Ethyl Oxazoline) Copolymer, Matrigel and Pluronic F127 // *PLoS ONE.* - 2013. - Vol. 8(7). - P. e67495.
160. Farrugia B.L., Kempe K., Schubert U.S., Hoogenboom R., Dargaville T.R. Poly(2-oxazoline) Hydrogels for Controlled Fibroblast Attachment // *Biomacromolecules.* - 2013. - Vol. 14(8). - P. 2724-2732.
161. Morgese G., Causin V., Maggini M., Corrà S., Gross S., Benetti E.M. Ultrastable Suspensions of Polyoxazoline-Functionalized ZnO Single Nanocrystals // *Chem. Mater.* - Vol. 27(8). - P. 2957-2964.

162. de la Rosa V.R., Zhang Z., De Geest B.G., Hoogenboom R. Colorimetric Logic Gates Based on Poly(2-alkyl-2-oxazoline)-Coated Gold Nanoparticles // *Adv. Funct. Mater.* - 2015. - Vol. 25(17). - P. 2511-2519.
163. Caló E., Khutoryanskiy V.V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products // *Eur. Polym. J.* - 2015. - P. 65252-267.
164. 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. - Vol. 558. - P. 53–62.
165. Cvek M. et al. Poly(2-oxazoline)-based magnetic hydrogels: Synthesis, performance and cytotoxicity // *Colloids Surf. B.* - 2020. - Vol. 190. - P. 110912.
166. Shan X., Williams A.C., Khutoryanskiy V.V. Polymer structure and property effects on solid dispersions with haloperidol: Poly(N-vinyl pyrrolidone) and poly(2-oxazolines) studies // *Int. J. Pharm.* - 2020. - Vol. 590. - P.119884.
167. ГФ Республики Казахстан 1-2 ч. // Алматы: «Жібек жолы», 2008ж.
168. Sedlacek O., Janouskova O., Verbraeken B., Hoogenboom R. Straightforward Route to Superhydrophilic Poly(2-oxazoline)s via Acylation of Well-Defined Polyethylenimine // *Biomacromolecules.* - 2019. - Vol. 20 (1). - P. 222-230.
169. Sedlacek O., Monnery B.D., Hoogenboom R. Synthesis of defined high molar mass poly(2-methyl-2-oxazoline) // *Polym.Chem.* - 2019. - Vol. 10. - P. 1286-1290.
166. Hersh H.N. Spectra of Halogen Solutions and V Bands in Alkali Halides // *Phys. Rev.* - 1957. - Vol.105 (4). - P. 1410–1411.
170. de la Rosa V., Bauwens E., Monnery B.D., Geest B.G., Hoogenboom R. Fast and accurate partial hydrolysis of poly(2-ethyl-2-oxazoline) into tailored linear polyethylenimine copolymers // *Polym. Chem.* - 2014. - Vol. 5. - P. 4957-4964.
171. Y. Matsuda, K. Takatsuji, Y. Shiokawa, M. Kikuchi, S. Kidoaki, A. Takahara, S. Tasaka Characterization of complexes formed by mixing aqueous solutions of poly(2-ethyl-2-oxazoline) and poly(methacrylic acid) with a wide range of concentrations // *Polymer.* - 2013. - Vol. 54 (7). - P. 1896-1904. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2013.02.004>.
167. Leo A., Hansch C., Elkins D. Partition coefficients and their uses // *Chem. Rev.* - 1971. - Vol. 71 (6). - P. 525–616.
172. Leo A., Hansch C., Elkins D. Partition coefficients and their uses // *Chem. Rev.* - 1971. - Vol. 71 (6). - P. 525–616.
173. Flory P.J., Volkenstein M. Statistical Mechanics of Chain Molecules // *Biopolymers.* - 1969. - Vol. 8 (5). - P. 699–700.
174. Khokhlov A.R., Grosberg A.Yu., Pande V.S. Statistical Physics of Macromolecules (Polymers and Complex Materials)// New York: AIP-Press, 1994. - 350 p. ISBN 9781563960710
175. Zhao C., Ma Z., Zhu X.X. Rational design of thermoresponsive polymers in aqueous solutions: A thermodynamics map // *Prog. Polym. Sci.* - 2019. - Vol. 90. - P. 269–291.
176. Zhang Q., Weber C., Schubert U.S., Hoogenboom R. Thermoresponsive polymers with lower critical solution temperature: from fundamental aspects and measuring techniques to recommended turbidimetry conditions // *Mater. Horiz.* - 2017.

- Vol. 4 (2). - P. 109–116.

177. Gubarev A.S., Monnery B.D., Lezov A.A., Sedlacek O., Tsvetkov N.V., Hoogenboom R., Filippov S.K. Conformational properties of biocompatible poly(2-ethyl-2-oxazoline)s in phosphate buffered saline // *Polym. Chem.* - 2018. - Vol. 9 (17). - P. 2232–2237.

178. Pavlov G.M., Panarin E.F., Korneeva E.V., Kurochkin C.V., Baikov V.E., Ushakova V.N. Hydrodynamic properties of poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) molecules in dilute solution // *Makromol. Chem.* - 1990. - Vol. 191 (12). - P. 2889–2899.

179. Kulicke W.-M., Clasen C. *Viscosimetry of Polymers and Polyelectrolytes* // New York: Springer, 2004. - 144 p. ISBN 9783540407607

180. Khalili H., Brocchini S., Khaw P.T., Filippov S.K. Comparative thermodynamic analysis in solution of a next generation antibody mimetic to VEGF // *RSC Adv.* - 2018. - Vol. 8(62). - P. 35787–35793.

181. Klíčová L.u., Šebej P., Štacko P., Filippov S.K., Bogomolova A., Padilla M., Kl'án P. CTAB/Water/Chloroform Reverse Micelles: A Closed or Open Association Model? // *Langmuir.* - 2012. - Vol. 28(43). - P. 15185-15192.

182. Bogomolova A., Keller S., Klingler J., Sedlak M., Rak D., Sturcova A., Hruby M., Stepanek P., Filippov S.K. Self-Assembly Thermodynamics of pH-Responsive Amino-Acid-Based Polymers with a Nonionic Surfactant // *Langmuir.* - 2014. - Vol. 30 (38). - P. 11307–11318.

183. Morrison P.W.J., Khutoryanskiy V.V. Enhancement in corneal permeability of riboflavin using calcium sequestering compounds // *Int. J. Pharm.* - 2014. - Vol. 472 (1-2). - P. 56–64.

184. Morrison P.W.J., Porfiryeva N.N., Chahal S., Salakhov I.A., Lacourt C., Semina I.I., Moustafine R.I., Khutoryanskiy V.V. Crown Ethers: Novel Permeability Enhancers for Ocular Drug Delivery? // *Mol. Pharm.* - 2017. - Vol. 14 (10). - P. 3528–3538.

185. Albarkah Y.A., Green R.J., Khutoryanskiy V.V. Probing the Mucoadhesive Interactions Between Porcine Gastric Mucin and Some Water-Soluble Polymers // *Macromol. Biosci.* - 2015. - Vol. 15 (11). - P. 1546–1553.

186. P'ánek J., Filippov S.K., Hrubý M., Rabyk M., Bogomolova A., Kučka J., Štěp'ánek P. Thermoresponsive Nanoparticles Based on Poly(2-alkyl-2-Oxazolines) and Pluronic F127 // *Macromol. Rapid Commun.* - 2012. - Vol. 33 (19). - P. 1683–1689.

187. Bogomolova A., Filippov S.K., Starovoytova L., Angelov B., Konarev P., Sedlacek O., Hruby M., Stepanek P. Study of complex thermosensitive amphiphilic polyoxazolines and their interaction with ionic surfactants. Are hydrophobic, thermosensitive, and hydrophilic moieties equally important? // *J. Phys. Chem. B.* - 2014. - Vol. 118 (18). - P. 4940–4950.

188. Riabtseva A., Kaberov L.I., Noirez L., Ryukhtin V., Nardin C., Verbraeken B., Hoogenboom R., Stepanek P., Filippov S.K. Structural characterization of nanoparticles formed by fluorinated poly(2-oxazoline)-based polyphiles // *Eur. Polym. J.* - 2018. - Vol. 99. - P. 518–527.

189. Velychkivska N., Bogomolova A., Filippov S.K., Starovoytova L., Labuta J.

Thermodynamic and kinetic analysis of phase separation of temperature-sensitive poly(vinyl methyl ether) in the presence of hydrophobic tert-butyl alcohol // *Colloid Polym. Sci.* - 2017. - Vol. 295 (8). - P. 1419–1428.

190. Murmiliuk A., Matějček P., Filippov S.K., Janata M., Šlouf M., Pispas S., Štěpánek M. Formation of core/corona nanoparticles with interpolyelectrolyte complex cores in aqueous solution: insight into chain dynamics in the complex from fluorescence quenching // *Soft Matter.* - 2018. - Vol. 14 (37). - P. 7578–7585.

191. Brautigam C.A. Fitting two- and three-site binding models to isothermal titration calorimetric data // *Methods.* - 2015. - Vol. 76 (2015) 124–136.

192. Schenck H.-U., Simak P., Haedicke E. Structure of Polyvinylpyrrolidone-Iodine (Povidone-Iodine) // *J. Pharm. Sci.* - 1979. - Vol. 68, № 12. - P. 1505–1509.

193. Pooch F., Telteviskiy V., Karjalainen E., Tenhu H., Winnik F.M. Poly(2-propyl-2-oxazoline)s in Aqueous Methanol: To Dissolve or not to Dissolve // *Macromolecules.* - 2019. - Vol. 52 (17). - P. 6361-6368.

194. Barry B.W., Meyer M.C. The rheological properties of carbopol gels II. Oscillatory properties of carbopol gels // *Int. J. Pharm.* - 1979. - Vol. 2(1). - P. 27–40.

195. 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. - Vol. 10(2). - P. 175.

196. Peters J.T., Wechsler M.E., Peppas N.A. Advanced biomedical hydrogels: molecular architecture and its impact on medical applications // *Regen. Biomater.* - 2021. - Vol. 8 (6). - P. rbab060.

197. Викторова А.С., Елизарова Е.С., Романова Р.С., Темиргалиева В.Р., Хуторянский В.В., Мустафин Р.И. Интерполимерные комплексы на основе Carbopol® и поли(2-этил-2-оксазолина) как носители для трансбуккальной доставки метформина // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* - 2021. - № 10(1). - с. 48–55.

198. Cook M.T., Brown M.B. Polymeric gels for intravaginal drug delivery // *J. Control. Release.* - 2018. - Vol. 270. - P. 145-157.

199. Utomo E., Dominguez-Robles J., Anjani Q.K., Picco C.J. Development of 3D-printed vaginal devices containing metronidazole for alternative bacterial vaginosis treatment // *International Journal of Pharmaceutics: X.* - 2023. - Vol.5(1). - P.100142.

200. Wewalka G., Stary A., Bosse B., Duerr H.E., Reimer K. Efficacy of Povidone-Iodine Vaginal Suppositories in the Treatment of Bacterial Vaginosis // *Dermatology.* - 2002. - Vol. 204. - P. 79-85.

201. 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. - V. 165, №15. -P. 111005.

202. Махаева Д.Н., Естемес С., Ирмухаметова Г.С. Получение и изучение физико-химических свойств гидрогелевых мазей на основе комплекса поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом и карбополом // *Химический журнал Казахстана.* - 2022. - 4(80). - с. 26–36.

203. Loyd V.A. Povidone-Iodine 10 % Gel-Cream // US Pharm. -2013. – Vol. 38(7).
– P. 67-68.