Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

На правах рукописи

lypourola

Мурашова Наталья Михайловна

Самоорганизующиеся структуры ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина в системах «вода – масло – ПАВ» и функциональные наноматериалы на их основе

1.4.10 (02.00.11) Коллоидная химия

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук

Москва - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Самоорганизующиеся структуры ПАВ как функциональные	
наноматериалы для химической технологии и фармацевтики	11
1.1. Мицеллы, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы как	
перспективные функциональные наноматериалы для химической	
технологии	14
1.2. Применение наночастиц и наноструктурированных систем для	
адресной доставки лекарственных веществ	29
Глава 2. Основные объекты и методы исследования	61
2.1. Основные объекты исследования	61
2.2. Основные методы исследования	64
Глава 3. Влияние экстрагентов на свойства микроэмульсий	
Д2ЭГФNa	71
3.1. Микроэмульсии и другие самоорганизующиеся структуры в	
экстракционных системах с соединениями металлов и Д2ЭГФК	71
3.2. Микроэмульсии в системах Д2ЭГФNa – углеводородный растворитель	
– вода в отсутствие экстрагента	95
3.3. Влияние кислого экстрагента Д2ЭГФК на свойства микроэмульсий	
Д2ЭГФNa	101
3.4. Влияние нейтрального экстрагента ТБФ на свойства микроэмульсии	
Д2ЭГФNa	123
3.5. Влияние температуры на свойства экстрагент-содержащих	
микроэмульсий Д2ЭГФNa	127
3.6. Заключение по главе 3	131
Глава 4. Выщелачивание металлов с помощью экстрагент-	
содержащих микроэмульсий Д2ЭГФNa	135
4.1. Метод микроэмульсионного выщелачивания металлов	135
4.2. Извлечение металлов с помощью экстрагент-содержащих	

микроэмульсий на примере модельной системы с CuO	141
4.3. Выщелачивание металлов с помощью экстрагент-содержащих	
микроэмульсий на примерах природного и техногенного оксидного	
сырья	154
4.4. Заключение по главе 4	164
Глава 5. Микроэмульсии в системах с лецитином и олеиновой	
кислотой	167
5.1. Микроэмульсии лецитина в четырех- и многокомпонентных системах	
и возможности их применения	170
5.2. Влияние олеиновой кислоты на структурный переход от обратных	
цилиндрических мицелл лецитина к микроэмульсии	182
5.3. Обратные микроэмульсии в системах с лецитином и олеиновой	
кислотой для медицинского применения	197
5.4. Заключение по главе 5	227
Глава 6. Другие самоорганизующиеся наноструктуры лецитина как	
носители для трансдермальной доставки лекарственных веществ	230
6.1. Лецитиновые органогели	230
6.1.1. Основные сведения о лецитиновых органогелях	230
6.1.2. Лецитиновые органогели на основе коммерческих образцов соевого	
лецитина	249
6.1.3. Лецитиновые органогели в вазелиновом масле для медицинского	
применения	259
6.2. Лиотропные жидкие кристаллы в системах лецитин – масло – вода	271
6.2.1. Жидкокристаллические фазы лецитина в бинарных, тройных и	
многокомпонентных системах	271
6.2.2. Жидкие кристаллы в системе лецитин – вазелиновое масло – вода	281
6.2.3. Жидкие кристаллы в системах лецитин – растительное жирное масло	
– эфирное масло – вода	291
6.3. Заключение по главе 6	318

Заключение	323
Список сокращений и условных обозначений	326
Список литературы	327
Приложение 1. Лабораторная работа для студентов бакалавриата	
«Наноструктуры фосфолипидов в системе лецитин – масло – вода»	374

Введение

Актуальность разработанности И степень темы исследования. Самоорганизующиеся наноструктуры поверхностно-активных веществ (ПАВ), такие как мицеллы, микроэмульсии (МЭ) и лиотропные жидкие кристаллы (ЖК), являются перспективными средами для химической технологии и медицины. Они являются термодинамически устойчивыми, образуются самопроизвольно, что существенно облегчает промышленное получение таких структур с хорошо воспроизводимыми свойствами. На основе самоорганизующихся структур ПАВ можно создать функциональные наноматериалы путем введения в их состав реагентов (например, экстрагентов, реагентов химических для реакций, биологически-активных веществ И т.д.). Мицеллярные системы, МЭ и лиотропные ЖК могут способствовать лучшей совместимости полярных и неполярных веществ, играя роль «универсального растворителя», влиять на скорость и селективность химических реакций, а также играть роль темплатов при синтезе наночастиц определенной формы. Список существующих и возможных областей применения самоорганизующихся наноструктур ПАВ включает очистку поверхностей от загрязнений, повышение нефтеотдачи скважин, адресную доставку лекарственных веществ, создание косметических средств, пищевую промышленность, реакции полимеризации, синтез неорганических наночастиц, разделение веществ в аналитической химии, процессы жидкостной экстракции неорганических и органических веществ.

Самоорганизующиеся наноструктуры ПАВ могут использоваться для решения актуальной задачи по созданию новых энерго- и ресурсоэффективных технологий, в том числе для выделения и разделения веществ в химической Для разработки технологии гидрометаллургии. функциональных И наноматериалов выделения И разделения соединений для металлов перспективными являются микроэмульсии на основе солей известного промышленного экстрагента ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты (Д2ЭГФК), например ди-(2-этилгексил)фосфата натрия (Д2ЭГФNа).

В медицине одной из актуальных задач является разработка носителей для адресной доставки лекарственных веществ. Для создания функциональных наноматериалов, предназначенных для адресной доставки лекарственных веществ, можно применять самоорганизующиеся наноструктуры лецитина – распространенного ПАВ природного происхождения, основного липидного компонента клеточных мембран. Наноматериалы для медицины на основе лецитина обладают такими достоинствами, как биосовместимость, возможность солюбилизации биологически активных веществ с сохранением их активности, способность ускорять транспорт через кожу. В отличие от липосом, МЭ, мицеллы, и ЖК являются лиофильными коллоидными системами, они образуются самопроизвольно при смешивании необходимых компонентов. Поскольку они содержат водную и масляную фазу, их достоинством является возможность включения как водо- так и маслорастворимых лекарственных веществ.

Цель работы – разработка коллоидно-химических основ создания функциональных наноматериалов для выщелачивания металлов из оксидного сырья и трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе самоорганизующихся структур в системах ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – масло - вода и лецитин – масло – вода.

Задачи:

- анализ влияния экстрагентов различной природы (ди-(2этилгексил)фосфорной кислоты и трибутилфосфата) на свойства микроэмульсий ди-(2-этилгексил)фосфата натрия;
- разработка метода выщелачивания металлов с помощью экстрагентсодержащих микроэмульсий;
- разработка микроэмульсий лецитина с олеиновой кислотой в качестве соПАВ;
- разработка самоорганизующихся структур в системах лецитин масло вода (органогелей, микроэмульсий и лиотропных жидких кристаллов) как носителей для трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе коммерческих препаратов лецитина.

Научная новизна работы.

влияние кислого экстрагента Д2ЭГФК на область Показано, что существования и свойства микроэмульсии Д2ЭГФNa в декане и в керосине проявляется В зависимости OT ee концентрации: при двояко, низких концентрациях она действует как соПАВ, способствуя образованию обратной микроэмульсии, при высоких концентрациях преобладает ее действие как второго растворителя, препятствующего образованию микроэмульсии. Для нейтрального экстрагента трибутилфосфата (ТБФ) влияние на область существования и электропроводность микроэмульсии выражено менее значительно, чем для Д2ЭГФК.

Впервые предложено использовать экстрагент-содержащие микроэмульсии для выщелачивания металлов. Метод микроэмульсионного выщелачивания предполагает селективное извлечение металлов из твердофазного сырья путем его контакта с экстрагент-содержащей микроэмульсией, что позволяет совместить выщелачивание и экстракцию в одном процессе.

На примере модельной системы с СиО установлено, что скорость извлечения меди в обратную микроэмульсию Д2ЭГФNa в керосине существенно возрастает при повышении концентрации экстрагента и температуры, для микроэмульсии с экстрагентом Д2ЭГФК извлечение меди идет с образованием средней соли Cu(Д2ЭГФ)₂.

Показано, что в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при соотношении молярных концентраций $C_{on}/C_{neq}>0,6$ существует обратная микроэмульсия с размером капель в единицы нм, определена область ее существования при $C_{on}/C_{neq}=0,8$.

Впервые установлено образование лецитиновых органогелей в системах, содержащих предельные алифатические углеводороды и лецитин с невысокой степенью очистки: соевый лецитин с концентрацией основного вещества 69,3 мас.% (гелеобразование в н-алканах C₈-C₁₆), 52,9 мас.% (гелеобразование в додекане и гексадекане) и 40 мас.% (гелеобразование в вазелиновом масле). Увеличение количества примесей других фосфолипидов в лецитине приводит к

расширению области существования органогеля по воде и снижению его вязкости.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны коллоидно-химические основы метода микроэмульсионного выщелачивания металлов из оксидного сырья.

Разработаны составы экстрагент-содержащих микроэмульсий в системах Д2ЭГФNа - Д2ЭГФК – керосин – вода и Д2ЭГФNа - смесь ТБФ и уксусной кислоты – керосин – вода для выщелачивания цветных металлов из оксидного сырья природного или техногенного происхождения. На образцах окисленного кобально-медного концентрата и медь-содержащих гальванических шламов показана возможность извлечения цветных металлов, в том числе селективного, в экстрагент-содержащую микроэмульсию.

Разработаны наноструктурированные материалы для трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе соевого лецитина с невысоким содержанием основного вещества: лецитиновые органогели в системе лецитин – вазелиновое масло - вода, лиотропные ЖК в системах лецитин – вазелиновое масло – вода и лецитин – жирное растительное масло - эфирное масло – вода и МЭ в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – жирное растительное масло – вода о – жирное масло – вода.

Совместно с Гематологическим научным центром РАМН разработано средство для профилактики тромбозов и улучшения периферического кровообращения на основе лецитинового органогеля в вазелиновом масле; совместно с ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН показана возможность применения обратных микроэмульсий и ламеллярных жидких кристаллов лецитина как основы для ранозаживляющих средств, содержащих белково-пептидный экстракт.

На основе полученных данных разработана и введена в учебный процесс лабораторная работа «Наноструктуры фосфолипидов в системе лецитин – масло – вода» для студентов бакалавриата, обучающихся на кафедре Наноматериалов и нанотехнологии РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Практическая значимость работы подтверждена выдачей 5 патентов РФ.

Методология и методы исследования

Объектами исследования являлись самоорганизующиеся структуры в ΠAB», образованные ди-(2системах молекулами «вода масло этилгексил)фосфата натрия и лецитина, в том числе в присутствии соПАВ, и функциональные наноматериалы на их основе. Молекулы лецитина и ди-(2этилгексил)фосфата натрия обладают сходной структурой, они содержат по 2 углеводородных «хвоста» и фосфатную группу в составе полярной «головы». Это обусловливает определенное сходство структурообразования в системах лецитин – масло – вода и ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – масло – вода, в том числе в присутствии второго ПАВ (соПАВ), и дает возможность применять к этим системам одинаковые методические подходы.

Методы исследования включают определение областей существования самоорганизующихся структур ПАВ, современные инструментальные методы - вискозиметрию, кондуктометрию, анализ размера капель методом динамического светорассеяния, ИК-спектроскопию, синхронный термический анализ (ТГ-ДСК), оптическую поляризационную микроскопию, а также изучение функциональных свойств МЭ Д2ЭГФNa как наноструктурированных сред для выщелачивания цветных металлов, и МЭ, органогелей и ЖК лецитина как носителей для лекарственных веществ.

Положения, выносимые на защиту:

- влияние экстрагентов Д2ЭГФК и ТБФ на структуру и свойства МЭ Д2ЭГФNa;
- метод микроэмульсионного выщелачивания металлов из оксидного сырья;
- микроэмульсии в системах лецитин олеиновая кислота масло вода;
- органогели, МЭ и ЖК на основе коммерческих препаратов лецитина с невысоким содержанием основного вещества как наноматериалы для трансдермальной доставки лекарственных веществ.

Достоверность полученных экспериментальных результатов обеспечивалась применением комплекса взаимодополняющих современных физико-химических методов исследования, реализованных с использованием современного сертифицированного оборудования, и воспроизводимостью полученных экспериментальных данных.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе: International Solvent Extraction Conference ISEC'2005 (2005, Beijing, The People's Republic of China), ISEC'2008 (2008, Tucson, USA), Russian-Indian Symposium «Metallurgy of Non-ferrous and Rare Metals» (2002, Moscow, Russia), XVI European Chemistry at Interfaces Conference (2003, Vladimir, Russia), Int. Conf. on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics IC-CCPCM-2008, IC-CCPCM-2013, IC-CCPCM-2018 (Moscow, 2008, 2013, Saint Petersburg, 2018), XVII и XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Казань, 2003 и Санкт-Петербург, 2019), Международная конференция по химической технологии XT'07, XT'12, XT'16. (Москва, 2007, 2012, Волгоград, 2016), XIII Российская конференция по экстракции. (Москва, 2004), IV Международная конференция «Экстракция органических соединений» (Воронеж, 2010), Международный форум по нанотехнологиям Rusnanotech'08 (Москва, 2008), V, VII, VIII, IX, X и XI Ежегодная конференция Нанотехнологического общества России (Москва, 2013, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020), ПАВ-2015 III Всероссийский симпозиум (с международным участием) по поверхностно-активным веществам (Санкт-Петербург, 2015), III-XVI Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологи «UCChT-2007-2020» (Москва, 2007-2020) и др.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 126 научных работ, в том числе 22 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК для защиты диссертаций, из которых 14 входят в международные базы данных Scopus и Web of Science, 5 патентов и 99 тезисов докладов на научных конференциях и статей в сборниках трудов.

Глава 1. Самоорганизующиеся структуры ПАВ как функциональные наноматериалы для химической технологии и фармацевтики

Перспективными средами для химической технологии и медицины являются самоорганизующиеся структуры поверхностно-активных веществ, такие как мицеллы, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы.

Микроэмульсии (МЭ) – термодинамически устойчивые изотропные дисперсии масла и воды, содержащие капли (домены) нанометрового размера, стабилизированные поверхностно-активным веществом (веществами). Лиотропные жидкие кристаллы (ЖК) – это термодинамически устойчивые упорядоченные структуры, возникающие в смеси поверхностно-активных веществ с одним или несколькими растворителями. Список существующих и возможных областей применения мицелл, МЭ и ЖК включает очистку поверхностей от загрязнений, повышение нефтеотдачи скважин, адресную доставку лекарственных веществ, создание косметических средств, пищевую промышленность, синтез неорганических наночастиц, проведение реакций полимеризации, разделение веществ в аналитической химии и др. [1-3].

В системах «вода - масло – ПАВ» (под словом «масло» обычно имеется в виду неполярный органический растворитель), в зависимости от концентрации компонентов, возможно образование структур различных типов. На рисунке 1 представлено схематическое изображение фазовой диаграммы трехкомпонентной системы «вода - масло – ПАВ», на которой указаны области существования и схемы строения различных типов мицелл (прямых и обратных, сферических и цилиндрических) И лиотропных жидких кристаллов (ламеллярных, гексагональных и кубических). При высоких концентрациях ПАВ и низких концентрациях воды и органического растворителя, а также ниже температуры Крафта возможно существование твердых частиц поверхностно-активного вещества [4].



Рисунок 1 - Самоорганизующихся структуры в системах «вода – масло – ПАВ» [4]

В присутствии еще одного специально подобранного дополнительного ПАВ, называемого соПАВ, и в некоторых трехкомпонентных системах вода - масло - ПАВ образуется еще один тип структур - прямые, обратные и бинепрерывные микроэмульсии. Области существования МЭ и схемы их строения показаны на рисунке 2 [5].

Микроэмульсии во многом похожи на мицеллярные системы, некоторые исследователи не делают между ними разницы. Основное различие между обратными мицеллами, содержащими солюбилизированную воду (солюбилизированными мицеллами) и обратными МЭ заключается в следующем. Обратные мицеллы содержат относительно небольшое количество воды, прочно связанной с гидрофильными группами молекул ПАВ (связанная вода, гидратная вода). В МЭ количество воды существенно выше, чем требуется для связывания с гидрофильными группами молекул ПАВ, часть воды является свободной, ее свойства не отличаются от свойств воды в объеме. Наличие свободной (или объемной) воды можно определить с помощью нескольких методов исследования, например с помощью ИК-Фурье спектроскопии, ЯМР и др. Количественно различие между мицеллами и МЭ определяется величиной параметра W – соотношения молярных концентраций (или молей) воды и ПАВ. Систему считают микроэмульсией, если величина W превышает 10 – 15, резкой границы между мицеллами и микроэмульсией не существует. Если значение W ниже 10 – 15, речь идет об обратных мицеллах [6].



Рисунок 2 - Микроэмульсии с различной структурой в системах «вода – масло – ПАВ (+ соПАВ)» [5]. МЭ – микроэмульсия, ЖК – жидкие кристаллы

1.1. Мицеллы, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы как перспективные функциональные наноматериалы для химической технологии

В данном разделе рассмотрены современные подходы по применению самоорганизующихся наноструктур ПАВ (мицелл, микроэмульсий, жидких кристаллов) как функциональных наноматериалов для химической технологии, обобщены их достоинства и недостатки, и с помощью анализа динамики научных публикаций выявлены наиболее динамично развивающиеся области.

В качестве наноструктурированных сред мицеллярные системы, МЭ и лиотропные ЖК могут как способствовать лучшей совместимости полярных и неполярных веществ, играя роль «универсального растворителя», так и влиять на скорость и селективность химических реакций с участием органических молекул [7], а также играть роль темплатов, способствующих образованию частиц определенной формы [8]. На их основе можно создать функциональные солюбилизации наноматериалы путем нужных реагентов (например, экстрагентов, реагентов для химических реакций, ферментов и т.д.), что позволит улучшить характеристики существующих процессов или разработать новые. Наиболее перспективные области применения самоорганизующихся структур ПАВ в химической технологии можно выявить, проанализировав научные публикации по данной тематике.

Объем научной информации, посвященной изучению и возможному использованию мицелл, МЭ и ЖК, чрезвычайно велик. Например, общее число публикаций, в которых слово микроэмульсия (microemulsion) входит в название, аннотацию или ключевые слова, на октябрь 2019 года в базе данных научных публикаций ScienceDirect [9] составляло 5834, в базе данных Scopus [10] - 19602, в базе данных Web of Science [11] - 17015.

Одним из инструментов, позволяющих разобраться в большом объеме научной информации по рассматриваемой тематике и выявить наиболее перспективные направления исследований, является количественный анализ научных публикаций. Это может быть библиометрический анализ - применение статистических методов для выявления наиболее цитируемых публикаций, часто используемых ключевых слов, оценки активности отдельных стран, институтов и исследователей в работах по определенному научному направлению или группе направлений, например статьи [12,13]. Другой подход заключается в сочетании краткого обзора научной литературы с анализом динамики научных публикаций за достаточно длительный (не менее 20 лет) промежуток времени [14,15]. Анализ динамики научных публикаций может служить дополнением к другим вариантам оценки развития научных направлений - обзорным статьям в научных журналах, рассмотрению результатов научных конференций, анализу патентной информации. Достоинствами этого метода является его быстрота, возможность охвата широкого круга научных направлений и анализа междисциплинарных работ [16].

Для анализа динамики публикаций были использованы возможности международной базы данных научных публикаций ScienceDirect издательства Elsevier. Полнотекстовая база данных ScienceDirect – ведущая информационная платформа Elsevier для ученых, преподавателей, студентов других И специалистов, которая содержит 25% мировых научных публикаций. Платформа ScienceDirect обеспечивает охват литературы из всех областей науки, предоставляет доступ к более 14 млн. публикаций из 2500 научных журналов и более 37000 книг издательства Elsevier, а также к журналам, опубликованным другими научными сообществами [9].

Был проведён анализ динамики научных публикаций, связанных с применением мицелл, МЭ и ЖК в таких процессах химической технологии, как синтез наночастиц, катализ, полимеризация, экстракция и электроосаждение [17]. Анализ проводился за период с 1980 года по настоящее время. Анализировалось количество публикаций, в которых целевые понятия входили в название, аннотацию или ключевые слова. Для поиска были выбраны сочетания слов, обозначающих процесс: «синтез наночастиц» («nanoparticles synthesis»), «катализ» («catalysis»), «полимеризация» («polymerization»), «экстракция» («extraction»),

«электроосаждение» («electrodeposition»), и слов, обозначающих структуру ПАВ: «мицеллы» («micelles»), «микроэмульсия» («microemulsion»), «жидкие кристаллы» («liquid crystals»). Выбор ключевых слов обусловлен предварительным анализом информации о возможных областях применения мицелл, микроэмульсий и жидких кристаллов [1-3].

Анализировались данные о суммарном количестве публикаций по указанным тематикам за пятилетний период. Это позволяет снизить влияние случайных колебаний числа публикаций по годам, а также более точно выявить тенденцию. Для определения среднего времени удвоения числа публикаций были простроены зависимости натурального логарифма числа публикаций от времени, и по линиям тренда рассчитано среднее время удвоения.

Синтез наночастиц

На рисунке 3 показаны результаты анализа динамики публикаций, связанных с применением МЭ, мицелл и лиотропных ЖК в методах синтеза наночастиц. Наблюдается экспоненциальный рост числа публикаций по данной тематике. Интерес к применению самоорганизующихся наноструктур ПАВ для синтеза наночастиц можно расположить в порядке убывания следующим образом: микроэмульсия, мицеллы, жидкие кристаллы.

Одним из наиболее известных жидкофазных методов получения наночастиц является их синтез в обратных МЭ или обратных мицеллах. В ряде случаев авторы не делают разницы между обратными мицеллами и обратными МЭ, в одном и том же обзоре приводятся данные по использованию и мицелл и МЭ в качестве реакционной среды для синтеза наночастиц. Таким методом чаще всего синтезируют неорганические частицы - наночастицы металлов, оксидов, солей, в том числе квантовые точки. Полученные наночастицы металлов и оксидов перспективны для использования качестве катализаторов. Форма ИХ В образующихся наночастиц не обязательно сферическая, получают кубические, полиэдрические, цилиндрические (наностержни) и пластинчатые частицы. Для получения наночастиц можно смешивать две МЭ, содержащие исходные

реагенты (прекурсоры) или добавлять раствор одного реагента к МЭ, содержащей другой реагент. Согласно современным представлениям, малый размер образующихся частиц И ИХ устойчивость к коагуляции объясняется стабилизирующим действием ПАВ, которое находится в системе в высокой концентрации. Микроэмульсионный синтез часто позволяет получать наночастицы с более узким распределением частиц по размеру, чем осаждение из растворов. Основным недостатком, препятствующим широкому внедрению данного метода, является низкая концентрация образующихся наночастиц и, соответственно, высокая стоимость их синтеза. Также иногда возникает необходимость удаления ПАВ с поверхности полученных наночастиц [8,18,19]. В последнее синтеза наночастиц предлагается время для использовать микроэмульсии, содержащие ионные жидкости, которые обладают рядом преимуществ по сравнению с обычными микроэмульсиями [20].



Рисунок 3 - Динамика научных публикаций по применению самоорганизующихся наноструктур ПАВ для получения наночастиц. Результаты поиска по сочетанию слов: 1 -«синтез наночастиц» + «мицеллы» («nanoparticles synthesis» + «micelles»); 2 -«синтез наночастиц» + «микроэмульсия» («nanoparticles synthesis» + «microemulsion»); 3 -«синтез наночастиц» + «жидкие кристаллы» («nanoparticles synthesis» + «liquid crystals») [17]

ЖК, образованные молекулами ПАВ, используются как темплат для синтеза наночастиц значительно реже, чем мицеллы и МЭ (рис. 3). Наиболее интересным представляется использование гексагональных ЖК для синтеза наночастиц цилиндрической формы. Для формирования гексагональной жидкокристаллической фазы можно применять широко распространенные ПАВ, такие как бромид цетилтриметиламмония или додецилсульфат натрия. использоваться, Полученные наночастицы могут например, В качестве катализаторов [21]. Основным недостатком метода является необходимость использования высоких концентраций ПАВ и необходимость удаления ПАВ из конечного продукта. Это приводит к высокому расходу ПАВ и высокой стоимости получаемых наночастиц.

Катализ

Самоорганизующиеся наноструктуры ПАВ могут участвовать в катализе (так называемый мицеллярный катализ). На рисунке 4 представлены результаты анализа динамики публикаций, связанных с применением мицелл и МЭ в процессах катализа. Данные по сочетанию слов «катализ» + «жидкие кристаллы» не приводятся, т.к. по этому запросу появляются только небольшое число публикаций, содержание которых не относится к тематике поиска.

Интерес к применению мицелл и микроэмульсий в процессах катализа устойчиво возрастает, при этом количество публикаций для мицелл примерно в 2 раза выше, чем для МЭ (Рисунок 4).

Присутствие ПАВ в реакционной среде в концентрациях выше критической концентрации мицеллообразования может приводить к существенному росту скорости реакции с участием органических молекул (мицеллярный катализ) за счет повышения локальной концентрации реагента при его солюбилизации в мицеллах и за счет стабилизации переходного состояния [22]. Микроэмульсии, содержащие ионные жидкости, также могут применяться в катализе, в том числе и в биокатализе [20].



Рисунок 4 - Динамика научных публикаций по применению самоорганизующихся наноструктур ПАВ в процессах катализа. Результаты поиска по сочетанию слов: 1 – «катализ» + «мицеллы» («catalysis» + «micelles»); 2 – «катализ» + «микроэмульсия» («catalysis» + «microemulsion») [17]

Перспективным направлением применения самоорганизующихся структур ПАВ в катализе является солюбилизация ферментов в обратных мицеллах и МЭ. Такой подход позволяет сохранить активность ферментов, которые находятся в водном ядре мицеллы или в каплях МЭ, и обеспечить их контакт с субстратом, который может находиться в неполярной дисперсионной среде. Исследовано большое число реакций с участием ферментов различных классов, например протеаз, липаз, оксидоредуктаз и широкого круга органических молекул. Основными проблемами, которые тормозят практическое внедрение этого подхода, является проблема выделения и очистки полученного продукта и повторное использование биокатализатора, а также разработка биосовместимых микроэмульсий, не содержащих токсичных ПАВ и растворителей [23,24].

Полимеризация

наиболее Одним известных примеров ИЗ использования самоорганизующихся структур ПАВ в качестве реакционной среды является полимеризация [25]. Результаты микроэмульсионная анализа динамики публикаций, связанных с применением МЭ и ЖК в процессах полимеризации, показаны на рисунке 5. Наблюдается рост числа работ по обеим темам, при этом публикаций по запросу «полимеризация» + «жидкие кристаллы» число существенно выше, чем для сочетания слов «полимеризация» + «микроэмульсия». Данные поиска по сочетанию слов «полимеризация» + «мицеллы» не учитывались, т.к. большинство публикаций по этому запросу относятся к полимерным мицеллам (мицеллам, построенным из молекул блок-сополимеров), что не соответствует цели поиска.



Рисунок 5 - Динамика научных публикаций по применению самоорганизующихся наноструктур ПАВ в процессах полимеризации. Результаты поиска по сочетанию слов: 1 -«полимеризация» + «жидкие кристаллы» («polymerization» + «liquid crystals»); 2 -«полимеризация» + «микроэмульсия» («polymerization» + «microemulsion») [17]

Для проведения реакций полимеризации в качестве реакционной среды используют прямые («масло в воде»), бинепрерывные и обратные («вода в масле») микроэмульсии. Разнообразие типов и составов используемых МЭ дает возможность получать частицы латексов 10-100 нм с узким распределением по размеру, гели и пористые материалы из гидрофильных и гидрофобных При этом достигаются высокие скорости полимеризации и полимеров. образование полимерных молекул с высокой молекулярной массой. Основным недостатком микроэмульсионной полимеризации является применение высоких концентраций ПАВ для получения сравнительно небольших количеств полимера, т.е. низкое соотношение полимер:ПАВ. В настоящее время предлагаются различные методы проведения микроэмульсионной полимеризации, позволяющие повысить соотношение полимер:ПАВ, например постепенное добавление мономера в реакционную среду [25,26].

Для получения новых полимерных материалов при участии ЖК, образованных ПАВ, используют три основных подхода: полимеризацию образованных жидкокристаллических полимеризуемым ΠAB. фаз, полимеризацию обычных мономеров в неполимеризуемой жидкокристаллической матрице и сополимеризацию мономеров с полимеризуемыми ПАВ, образующими жидкокристаллическую фазу. С помощью описанных подходов можно получать полимерные материалы с уникальными свойствами, в том числе мезопористые материалы, полые капсулы и полимерные наночастицы различной формы [27].

Экстракция

Мицеллы и МЭ можно использовать для экстракционного разделения и выделения неорганических и органических веществ. На рисунке 6 показаны результаты анализа динамики публикаций, связанных с применением мицелл и МЭ в процессах экстракции. Число публикаций для сочетания слов «экстракция» + «мицеллы» более чем в 3 раза выше, чем для слов «экстракция» + «микроэмульсия». Частично это объясняется тем, что многие исследователи капли микроэмульсии часто называют мицеллами, а сам процесс выделения –

мицеллярной экстракцией. Результаты поиска по сочетанию слов «экстракция» и «жидкие кристаллы» не рассматривались, т.к. в списке найденных публикаций появлялись работы, большинство из которых не соответствовало тематике поиска – применению лиотропных ЖК в экстракционных системах.



Рисунок 6 - Динамика научных публикаций по применению самоорганизующихся наноструктур ПАВ в процессах экстракции. Результаты поиска по сочетанию слов: 1 – «экстракция» + «мицеллы» («extraction» + «micelles»); 2 – «экстракция» + «микроэмульсия» («extraction» + «microemulsion») [17]

применении Наибольшие успехи были достигнуты В мицеллярной экстракции для выделения и очистки биологически активных веществ, прежде что актуально для пищевой индустрии и биотехнологии. всего белков, Солюбилизация белковых молекул в обратных мицеллах или каплях обратной МЭ и последующая стадия реэкстракции позволяет выделять их из водной среды с высокой степенью извлечения и с сохранением активности ферментов. Метод мицеллярной экстракции можно использовать для выделения и очистки ферментов, одновременного выделения масел и белков, выделения пищевых белков из растительного сырья. Основными проблемами мицеллярной экстракции белков являются проблема очистки готового продукта от следов ПАВ и

разработка составов МЭ, которые должны содержать нетоксичные растворители и биосовместимые ПАВ, пригодные для использования в биотехнологии, фармацевтике и пищевой индустрии. Еще одна проблема использования мицеллярных растворов и МЭ в жидкостной экстракции – предотвращение образования в ходе экстракции устойчивых эмульсий, стабилизированных за счет высокой концентрации ПАВ [28-30].

Обратные мицеллы и МЭ можно применять для экстракционного извлечения ионов металлов. Для этого в состав органической фазы помимо растворителя и экстрагента вводят еще ПАВ или смесь ПАВ + соПАВ. МЭ образуется при контакте органической фазы с водной фазой, содержащей извлекаемый металл. В ряде случаев, но не всегда, этот метод позволяет повысить скорость экстракции и улучшить извлечение металла. Основным недостатком метода является необходимость предотвращать образование устойчивых эмульсий [28]. В последнее время появились работы, где этот недостаток преодолен, например, при использовании центробежных экстракторов [31].

Электроосаждение

С помощью выбора ПАВ, растворителя или нужной концентрации водной фазы можно получить ЖК и обратные и бинепрерывные МЭ с удельной электропроводностью до единиц См/м, что достаточно ДЛЯ проведения электрохимических процессов, например электроосаждения. На рисунке 7 динамики публикаций, представлены результаты анализа связанных с применением МЭ и ЖК в процессах электроосаждения. При поиске публикаций ПО сочетанию слов «электроосаждение» И «мицеллы» появлялись немногочисленные работы, содержание которых не соответствовало тематике поиска, эти данные не рассматривались.

В 80-е годы в процессах электроосаждения наиболее часто использовали МЭ. В период с 1990 по 2004 был резкий спад числа работ по этой тематике, а в более поздние годы - устойчивый рост (Рисунок 7). В последнее десятилетие число публикаций, связанных с применением ЖК в процессах электросаждения,

примерно в 3 раза выше, чем для МЭ. В целом, число публикаций по использованию самоорганизующихся наноструктур ПАВ для электроосаждения существенно ниже, чем для других рассмотренных процессов.



Рисунок 7 - Динамика научных публикаций по применению самоорганизующихся наноструктур ПАВ в процессах электроосаждения металлов. Результаты поиска по сочетанию слов: 1 – «электроосаждение» + «жидкие кристаллы» («electrodeposition» + «liquid crystals»); 2 – «электроосаждение» + «микроэмульсия» («electrodeposition» + «microemulsion») [17].

Методом электроосаждения с использованием лиотропных ЖК получают мезопористые пленки благородных и цветных металлов, а также их сплавов. Мезопористые пленки металлов с высокой удельной поверхностью перспективны для использования в фото- и электрокатализе, суперконденсаторах, сенсорах и др. Изменяя тип жидкокристаллической матрицы (ламеллярная, гексагональная, кубическая) за счет изменения концентрации ПАВ, можно влиять на структуру образующейся пленки металла [32]. Для получения ЖК-матрицы обычно используют хорошо изученные и широко распространенные ПАВ, например СТАВ (бромид цетилтриметиламмония), Triton X 100 (октилфенол этоксилат) и др. [32,33]. Для получения покрытий из наноразмерных частиц металлов и

сплавов методом электроосаждения применяют обратные и бинепрерывные микроэмульсии такого состава, который обеспечивает достаточно высокую величину удельной электропроводности, в том числе МЭ на основе ионных жидкостей [34,35].

Перспективы применения мицелл, МЭ и ЖК в химической технологии

С целью выявления наиболее перспективных и быстро развивающихся подходов по применению самоорганизующихся наноструктурированных ПАВ в химической нанотехнологии было проведено сравнение динамики научных публикаций по двум показателям – среднему времени удвоения числа публикаций и общему количеству публикаций за рассматриваемый период (Таблица 1) [17]. Общее число публикаций даёт возможность оценить объём накопленной научной информации по рассматриваемой проблеме, а среднее время удвоения характеризует интерес учёных к данному направлению исследований.

Наименьшее среднее время удвоения выявлено для сочетаний ключевых слов «мицелла» + «синтез наночастиц» (4,0 года), «жидкие кристаллы» + «синтез наночастиц» (4,3 года), «микроэмульсия» + «синтез наночастиц» (4,4 года), «микроэмульсия» + «электроосаждение» (5,3 года), «жидкие кристаллы» + «электроосаждение» (6,1 года), «микроэмульсия» + «полимеризация» (6,3 года). Эти направления исследований характеризуются наибольшей скоростью роста числа публикаций, что свидетельствует о значительном интересе ученых к ним и высоком потенциале развития.

Наибольшее общее число публикаций показано для сочетаний слов «полимеризация» + «жидкие кристаллы» (2476), «экстракция» + «мицеллы» (756) и «полимеризация» + «микроэмульсия» (706). Для таких процессов, которые уже давно исследуются, по которым накоплен большой объем научной информации, актуальной становится задача масштабирования, подбора или проектирования оборудования, разработки технологических схем, оценки экономической эффективности процесса. Таблица 1. Общее число публикаций и среднее время удвоения числа публикаций по применению мицелл, микроэмульсий и жидких кристаллов в ряде процессов химической технологии [17]

Ключевое слово	Время удвоения	Общее число публикаций		
Мицеллы + ключевое слово				
Синтез наночастиц	4,0	508		
Катализ	18,2	362		
Экстракция	8,5	756		
Микроэмульсия + ключевое слово				
Синтез наночастиц	4,4	540		
Катализ	8,7	114		
Электроосаждение	5,3	29		
Полимеризация	6,3	706		
Экстракция	11,1	169		
Жидкие кристаллы + ключевое слово				
Синтез наночастиц	4,3	173		
Электроосаждение	6,1	98		
Полимеризация	12,6	2476		

На основе проведенного анализа литературных источников, можно выделить следующие достоинства самоорганизующихся наноструктур в системах вода - масло - ПАВ точки зрения их использования в химической технологии [17].

Достоинства мицеллярных систем, микроэмульсий и лиотропных жидких кристаллов как функциональных наноматериалов для химической технологии.

 Образуются самопроизвольно при смешивании необходимых компонентов в определенных условиях; при неизменном составе и условиях могут существовать бесконечно долго.

- Свойства и структура мицеллярных растворов, МЭ и лиотропных ЖК хорошо воспроизводятся, для их получения не требуется сложное оборудование; процесс их получения легко масштабируется.
- Содержат агрегаты размером в единицы и десятки нанометров; жидкие кристаллы еще обладают упорядоченностью.
- Одно и то же ПАВ может формировать агрегаты нескольких типов и формы в зависимости от температуры и состава. При изменении состава или температуры будут происходить обратимые переходы между различными типами самоорганизующихся структур ПАВ.
- В их состав могут входить одновременно как полярные, так и неполярные вещества. Реагенты, катализаторы и продукты реакции могут растворяться в объеме дисперсионной среды или солюбилизироваться в каплях или в слое ПАВ на межфазной границе.
- Обладают высокой удельной поверхностью, что приводит к большой площади контакта между веществами, находящимися в слое ПАВ и в объеме дисперсионной среды.
- Содержат высокие концентрации ПАВ, что способствует стабилизации образующихся в ходе химической реакции твердых частиц и препятствует их агрегации.
- Представляют собой текучие среды, их вязкость варьируется от тысячных долей Па·с (мицеллярные растворы) до десятков и сотен Па·с (жидкие кристаллы).
- Можно получить ЖК и обратные и бинепрерывные МЭ с удельной электропроводностью до единиц См/м, что достаточно для проведения электрохимических процессов.
- Для получения мицеллярных растворов, МЭ и лиотропных ЖК можно использовать относительно дешевые ПАВ, которые производятся промышленностью в больших объемах, например додецилсульфат натрия, Аэрозоль ОТ (бис-(2-этилгексил)фульфосукцинат натрия), Triton X 100 (октилфенол этоксилат), СТАВ (бромид цетилтриметиламмония) и др.

Основным недостатком, сдерживающим практическое внедрение химикопроцессов с участием мицелл, MЭ ЖК, технологических И является необходимость очистки готового продукта ОТ ΠAB. Дополнительными недостатками могут являться сложность предлагаемых систем по сравнению с молекулярными растворами и необходимость предотвратить образование устойчивых эмульсий. Сдерживает практическое внедрение также использование высоких концентраций ПАВ в предлагаемых методах, что приводит к относительно высокой стоимости готового продукта. Однако этот недостаток может быть преодолен за счет разработки технологических схем с рекуперацией ПАВ и возвращением его в начало процесса.

В публикаций целом, рост числа научных ПО применению самоорганизующихся наноструктур ПАВ в процессах химической технологии свидетельствует о перспективности этого научного направления. При этом возможное применение мицелл, микроэмульсий и жидких кристаллов не ограничивается рассмотренными данном разделе областями. только В Достоинства самоорганизующихся наноструктур ПАВ и возрастающий интерес ученых к этой тематике позволяют ожидать разработки новых процессов с использованием мицелл, микроэмульсий и лиотропных жидких кристаллов для решения задач химической технологии.

1.2. Применение наночастиц и наноструктурированных систем для адресной доставки лекарственных веществ

Самоорганизующиеся наноструктуры ПАВ, как и многие другие наноструктурированные системы, перспективны для использования в фармацевтике, главным образом для адресной доставки лекарственных веществ.

Разработка систем для адресной доставки лекарственных веществ или для направленного транспорта лекарственных веществ (в англоязычной литературе drug delivery или targeted drug delivery) является актуальной проблемой современной медицины. Под адресной доставкой лекарственных веществ (ЛВ) понимают направленный транспорт лекарственного вещества в заданную область организма, органа или клетки. Применение наночастиц и наноструктурированных систем для создания новых лекарственных препаратов призвано решить такие задачи, как обеспечение оптимального фармакологического эффекта, направленный транспорт и регулируемое высвобождение лекарственного вещества, минимальное побочное действие и удобство применения. В качестве носителей для адресной доставки лекарственных веществ могут использоваться как наноструктуры на основе веществ биологического происхождения - липидов, полисахаридов, белков, так И на основе синтетических полимеров И неорганических наночастиц [36-38].

В настоящее время предложено большое количество наноструктурированных носителей для доставки ЛВ, поэтому предлагаются различные варианты их классификации. Например, V.P. Torchilin классифицирует носители по их функциональности, без учета химического состава и структуры. Он выделяет: 1) «традиционные» носители (вещество «загружено» в носитель); 2) нацеленный (targeted) носитель или иммуноноситель (к поверхности носителя прикреплен векторный компонент – специфически нацеливающий лиганд, например моноклональное антитело); 3) магнитный носитель (магнитные частицы «загружены» лекарством, В носитель вместе с что делает носитель чувствительным к внешнему магнитному полю); 4) носители с увеличенным

времени циркуляции (к поверхности наночастиц присоединен полимер, обычно полиэтиленгликоль, обеспечивающий длительную циркуляцию носителя в крови); 5) контрастирующий носитель для целей визуализации (носитель содержит внутри или снаружи атомы тяжелого металла или радиоактивные изотопы для гамма или магнитно-резонансной диагностики); 6) носитель для проникновения в клетку (к поверхности носителя присоединен, например, пептид, улучшающий поглощение носителя клетками); 7) носитель для доставки ДНК (комплекс ДНК с носителем, имеющим положительно заряженную поверхность); 8) мультифункциональный носитель, сочетающий свойства носителей из групп 1-7 [39].

В другом варианте классификации авторы взяли за основу химический состав и все наноструктурированные носители делят на три большие группы: органические, неорганические и гибридные органо-неорганические. В группу органических носителей включены твердые липидные наночастицы, липосомы, дендримеры, полимерные наночастицы, полимерные мицеллы и вирусоподобные (или основанные на вирусах) наночастицы, состоящие из вирусных белков. В группу неорганических носителей входят углеродные нанотрубки и наночастицы мезопористого оксида кремния. В третью группу включают гибридные органо-неорганические наночастицы, например частицы мезопористого SiO₂, покрытые полиэтиленимином или липидным бислоем [40].

Описана классификация наноструктурированных носителей, учитывающая их химических состав и частично – структуру. Наиболее часто используемые для адресной доставки наноструктуры авторы делят на три группы: везикулярные носители – липосомы и ниосомы; полимерные носители – наночастицы, твердые липидные наночастицы, дендримеры, мицеллы, наногель; неорганические носители – наночастицы золота, наночастицы фосфата кальция, углеродные нанотрубки и мезопористый оксид кремния [38].

Предлагается классифицировать наноматериалы и наноструктурированные системы, предназначенные для адресной доставки ЛВ, с учетом их химического

состава и коллоидно-химических свойств. В этом случае можно выделить следующие группы носителей [15]:

 термодинамически стабильные (самоорганизующиеся) наноструктуры поверхностно-активных веществ - микроэмульсии, мицеллы, лиотропные жидкие кристаллы;

 термодинамически нестабильные структуры с участием поверхностноактивных веществ - эмульсионные системы: наноэмульсии, множественные эмульсии, твердые липидные наночастицы; и производные жидкокристаллической фазы: липосомы, ниосомы, гексосомы, кубосомы;

3) полимерные наночастицы и наноструктуры (из биополимеров и синтетических полимеров) - наночастицы полимеров, полимерные мицеллы, полимерные нанокапсулы, конъюгаты полимер-лекарственное вещество (в том числе конъюгаты белков с лекарственными веществами), дендримеры, полиплексы;

4) неорганические наночастицы - со сплошной структурой: магнитные наночастицы, наночастицы золота, серебра, платины и других металлов; и с пористой структурой: мезопористые наночастицы диоксида кремния, диоксида титана, диоксида церия, фосфата кальция и др. соединений, а также наночастицы на основе металл-органических каркасов;

5) углеродные наночастицы - фуллерены, углеродные наноточки, углеродные нанотрубки, графен и оксид графена, наноалмазы;

6) супрамолекулярные структуры - циклодекстрины, каликсарены, пилларены, кукурбитуриты, и другие комплексы «гость-хозяин» и их производные, а также наноконтейнеры из цепочек ДНК.

На основе предложенной классификации были проанализированы современные подходы по применению для доставки ЛВ самоорганизующихся наноструктур ПАВ в сравнении с использованием других наночастиц и наноструктурированных систем, рассмотрены их достоинства и недостатки, и с помощью анализа динамики научных публикаций выявлены наиболее динамично развивающиеся области.

Анализ динамики научных публикаций проводили с помощью базы данных ScienceDirect аналогично тому, как это описано в разделе 1.1. Анализировалось ежегодное число публикаций за период с 1997 по 2016 год, где целевые понятия входили в название, ключевые слова и аннотацию. Результаты такого анализа в сочетании с кратким литературным обзором представлены в статье [15].

Термодинамически стабильные наноструктуры ПАВ

Для анализа интереса ученых к использованию самоорганизующихся наноструктур поверхностно-активных веществ для адресной доставки ЛВ рассмотрели динамику публикаций по сочетанию двух ключевых слов: drug delivery и названий самоорганизующихся структур ПАВ – microemulsion (микроэмульсия), micelle (мицелла), и liquid crystal (жидкий кристалл). Следствием термодинамической стабильности таких наноструктур являются их достоинства с точки зрения технологии - простые методы получения, зависимость свойств только от состава системы и их независимость от условий смешивания компонентов, возможность длительных сроков хранения. Перечисленные выше достоинства делают самоорганизующиеся наноструктуры ПАВ перспективными системами для адресной доставки ЛВ. Результаты анализа динамики публикаций по данной теме приведены на рисунке 8.

Ежегодное число публикаций для всех рассмотренных наноструктур ПАВ возрастает (Рисунок 8). Наибольшее число публикаций связано с применением для адресной доставки таких самоорганизующихся наноструктур ПАВ, как мицеллы. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этой теме превышает 150. Такое большое число публикаций объясняется тем, что в результаты поиска включаются статьи, посвященные использованию не только мицелл низкомолекулярных ПАВ, но и полимерных мицелл. Второй по числу публикаций темой является применение микроэмульсий, в последние несколько лет ежегодное число публикаций составляет десятки. Интерес к использованию для адресной доставки таких систем, как жидкие кристаллы, является незначительным, ежегодное число публикаций составляет порядка 10.



Рисунок 8 - Динамика публикаций по применению самоорганизующихся наноструктур поверхностно-активных веществ для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов drug delivery и: 1 - micelle; 2 – microemulsion; 3 - lyotropic liquid crystal [15]

В прямых мицеллах можно солюбилизировать плохо растворимые в воде ЛВ, что позволяет разработать препараты в виде мицеллярных растворов, более удобные для перорального и внутривенного введения. Например, в России зарегистрирован и разрешен к применению препарат Аквадетрим[®] (Aquadetrim) - капли для приема внутрь. В его состав входит маслорастворимый витамин D3 (Колекальциферол), солюбилизированный в мицеллах макрогола глицерилрицинолеата (Кремофор[®] EL) [41].

Для формирования мицелл при создании лекарственных средств ПАВ природного происхождения перспективно использовать или ΠAB, синтезированные на основе биомолекул. Например, для создания прямых мицелл используется смесь лецитина с солями желчных кислот или «стерически стабилизированные» мицеллы (названные по аналогии co стерически стабилизированными липосомами) – мицеллы, состоящие из фосфолипидов с присоединенными цепочками полиэтиленгликоля. Наличие наружных фрагментов

полиэтиленгликоля увеличивает среднее время жизни мицелл в кровяном русле, что повышает эффективность препарата [42,43].

Среди обратномицеллярных систем представляют интерес лецитиновые органогели. Их пространственная структура построена из переплетенных между собой длинных и гибких (червеобразных) обратных мицелл лецитина. Лецитиновые органогели перспективными являются системами ДЛЯ лекарственных веществ [44]. трансдермальной доставки Более подробно информация о лецитиновых органогелях изложена в разделе 6.1.1.

В качестве достоинства микроэмульсий как средств адресной доставки ЛВ выделяют возможность включения (солюбилизации) широкого круга биологически активных веществ с разными физико-химическими свойствами. Наличие капель с размером в единицы и десятки нанометров обеспечивает высокую удельную поверхность границы «масло-вода», это существенно ускоряет диффузию лекарственных веществ из капель микроэмульсии по сравнению с традиционными эмульсиями. МЭ обладают значительно большим, по сравнению с мицеллярными системами, внутренним объемом капель, это обеспечивает большую солибилизационную Таким образом, емкость таких систем. микроэмульсии сочетают в себе преимущества традиционных эмульсий и мицеллярных систем, что делает их привлекательными средами для доставки лекарственных веществ. В основном МЭ предлагаются для нанесения на кожу (для местного действия и для трансдермального введения лекарственных веществ) и на слизистые оболочки носа и глаз, а также для перорального введения. Серьезным недостатком микроэмульсий является высокая концентрация ПАВ и наличие соПАВ. Для использования МЭ в медицине необходим подбор нетоксичных биосовместимых компонентов [45-48].

Достоинствами лиотропных жидких кристаллов как систем для адресной доставки ЛВ является способность солюбилизации как липофильных, так и гидрофильных веществ, аналогично микроэмульсиям. В качестве носителей ЛВ предлагаются различные типы жидкокристаллических фаз - ламеллярная, гексагональная, обратная гексагональная, кубическая и обратная кубическая. От

микроэмульсий эти системы отличает существенно более высокая вязкость, что дает возможность разрабатывать системы для замедленного высвобождения лекарственных веществ. Высокая вязкость ЖК обуславливает ограниченное число возможных путей введения, поскольку их тяжело выдавить из шприца. Чаще всего жидкие кристаллы предлагаются для трансдермального и перорального введения ЛВ и для нанесения их на кожу и слизистые оболочки. Ограничением для использования ЖК в медицине является необходимость выбора нетоксичных биосовместимых ПАВ. Перспективными системами для создания лекарственных веществ являются жидкие кристаллы на основе липидов природного происхождения, например на основе глицерилмоноолеата или фосфолипидов [49,50].

Термодинамически нестабильные структуры с участием ПАВ

Среди термодинамически нестабильных наноструктур с участием ПАВ, предлагаемых в качестве носителей ЛВ, можно выделить две группы – эмульсионные системы и производные жидкокристаллической фазы. К первой группе относятся наноэмульсии, множественные эмульсии и твердые липидные наночастицы. Твердые липидные наночастицы получают путем эмульгирования расплава липидов при повышенной температуре, при охлаждении эмульсии капли липидов кристаллизуются, образуя твердые наночастицы, поэтому их можно отнести к эмульсионным системам. К производным жидкокристаллической фазы относятся хорошо известные липосомы, которые можно считать наноразмерными частицами ламеллярной жидкокристаллической фазы, и менее известные гексосомы и кубосомы – наноразмерные частицы гексагональной и кубической фазы, соответственно [37]. К этой же группе относятся ниосомы – аналоги липосом, образованные бислоями неионогенных поверхностно-активных веществ.

На рисунке 9 представлены результаты анализа динамики публикаций по сочетанию двух ключевых слов: drug delivery и названий наноструктур: nanoemulsion (наноэмульсия), multiple emulsion (множественная эмульсия), solid

lipid nanoparticles (твердые липидные наночастицы), liposomes (липосомы), niosomes (ниосомы), hexosomes (гексосомы) и cubosomes (кубосомы).

Наибольшее число публикаций в рассматриваемой группе связано с применением липосом для адресной доставки лекарственных веществ. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этой теме превышает 200, это больше, чем для лидеров из первой рассмотренной группы - мицелл. По применению липосом в качестве носителей ЛВ накоплено много научных данных, общее количество публикаций за рассмотренный период превышает 2300. К 2011 году описано более 20 лекарственных препаратов в липосомальной форме, разрешенных для клинического применения в различных странах [37].



Рисунок 9 - Динамика публикаций по применению термодинамически нестабильных наноструктур с участием поверхностно-активных веществ для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов drug delivery и: 1 - liposomes; 2 - solid lipid nanoparticles; 3 – nanoemulsion; 4 – niosomes; 5 - multiple emulsion; 6 - hexosomes; 7 – cubosomes [15]

Например, в России зарегистрирован и разрешен противогрибковый препарат Амбизом[®] (Ambisome[®]) - амфотерицин В липосомальный, лиофильно
высушенный порошок для приготовления дисперсии для инфузий. Липосомы в составе препарата Амбизом[®] содержат гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин, холестерин, дистеароилфосфатидилглицерол (натриевая соль), альфа-токоферол [51]. Другой пример – противоопухолевый препарат Келикс[®] (Caelix[®]) – доксорубицина гидрохлорид пегилированный липосомальный. Препарат представляет собой суспензию липосом в вязкой водной среде, содержащей сахарозу. Липосомы содержат дистеароилглицерофосфоэтаноламин, фосфатидилхолин и холестерин, их поверхность покрыта гидрофильным полимером натрия карбамоилметокси-полиэтиленгликолем, что увеличивает время циркуляции липосом в кровяном русле [52].

В основном в форме липосом производятся противораковые препараты, поскольку именно средства для химиотерапии обладают очень тяжелыми побочными действиями, и было необходимо снизить их проявление и повысить эффективность лекарственных веществ. В настоящее время липосомальные препараты предлагаются практически для всех путей введения, включая внутривенный, внутримышечный, трансдермальный, ингаляционный и в виде глазных капель. Липосомы могут быть носителями как гидрофильных, так и гидрофобных лекарственных веществ. Биологически активные вещества могут включаться во внутреннюю водную часть липосом, встраиваться в липидный бислой, находится на поверхности липосом как за счет адсорбции, так и за счет ковалентного связывания с компонентами бислоя. Размеры липосом варьируются от десятков до сотен нм. Липосомы с малым размером могут проходить сквозь стенки капилляров в очагах воспаления и раковых опухолях, обеспечивая «пассивное нацеливание» [53,54].

Для увеличения времени циркуляции кровяном липосом в русле разработаны стерически стабилизированные (пэгилированные липосомы липосомы), гидрофильным т.е. покрытые полимером, чаще всего полиэтиленгликолем или его производными. Покрытие из гидрофильного полимера экранирует липосому от взаимодействия с белками крови и клеточными мембранами за счет создания избыточного осмотического давления. Чтобы

обеспечить адресную доставку ЛВ к нужным клеткам, к поверхности липосом присоединяют векторный компонент, обладающий избирательным сродством к рецепторам на поверхности клеток-мишеней, например антитела или фолиевую кислоту. В последнее время внимание исследователей привлекает создание липосом, чувствительных к внешним стимулам (stimuli-responsive liposomes). В ответ на действие стимула липосомы выпускают свое содержимое, что обеспечивает действие ЛВ в нужном месте организма, органа, ткани или клетки. Это могут быть термочувствительные липосомы, pH-чувствительные липосомы, магниточувствительные светочувствительные липосомы, липосомы, чувствительные ультразвуку липосомы. Основными к недостатками липосомальных форм препаратов являются довольно сложные методы получения липосом, нагруженных лекарственным веществом, а также необходимость их стабилизации для обеспечения необходимых сроков хранения, например путем лиофильного высушивания [37,53-55].

Следующими по числу публикаций темами в рассматриваемой группе является применение для доставки ЛВ твердых липидных наночастиц и наноэмульсий. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этим темам составляет десятки, что сравнимо с данными по МЭ (рисунок 9).

Твердые липидные наночастицы (ТЛН) получают из биосовместимымх, биодеградируемых липидов с температурой плавления выше, чем температура тела человека, таких как фосфолипиды, холестерин, триглицериды, высшие жирные кислоты, воски. При введении в организм липидные частицы должны оставаться в твердом состоянии. Для стабилизации в водной среде ТЛН обычно покрывают поверхностно активными веществами. Размер ТЛН варьируется от десятков до сотен нм. В липидных наночастицах можно инкапсулировать не только гидрофобные ЛВ, но и гидрофильные, а также макромолекулы, например белки Разработаны ТЛН И нуклеиновые кислоты. для перорального, внутривенного, внутримышечного, подкожного введения, нанесения на кожу, в глаза и введения в легкие. ТЛН могут улучшать проникновение лекарственных веществ через гемато-энцефалический барьер. Главным достоинством ТЛН

является простота их получения, в том числе в промышленных масштабах. Среди основных недостатков твердых липидных наночастиц указывают низкую емкость для лекарственных веществ, возможность их выхода из ТЛН в окружающий раствор в процессе хранения, высокое содержание воды (70-90 %) в суспензии твердых липидных наночастиц [37,56-58].

Наноэмульсиями называют эмульсии с размером капель 20-200 нм. В каплях прямых микроэмульсий можно инкапсулировать гидрофобные ЛВ, в каплях обратных – гидрофильные. В основном наноэмульсии предлагают для местного нанесения на кожу и слизистые оболочки и для трансдермальной доставки лекарственные веществ. Получать наноэмульсии проще, чем липосомы, но сложнее, чем обычные эмульсии. Для диспергирования жидкости до капель нанометрового размера разработаны специальные методы, часто сочетающие высокоэнергетическое воздействие (например, гомогенизация под высоким давлением) с низкоэнергетическим, основанным на инверсии фаз. Также требуется тщательный подбор смеси ПАВ и соПАВ, обеспечивающих необходимую кинетическую стабильность эмульсионных систем [59,60].

Ежегодное количество публикаций по использованию для адресной доставки таких систем, как ниосомы, множественные эмульсии, гексосомы и кубосомы, существенно ниже, чем твердых липидных наночастиц и наноэмульсий. Ниосомы и множественные эмульсии находят свое применение в косметике, в качестве примера можно указать патенты [61,62], гексосомы и кубосомы пока только изучаются [37].

Ниосомы мультиламеллярные ИЛИ моноламеллярные везикулы, ____ образованные бислоями неионогенных поверхностно-активных веществ, например эфирами полиэтиленгликоля и полидиметилсилоксанов (их часто называют диметикон кополиолы). По сравнению с липосомами, ниосомы стабильнее, дешевле, их легче получать в промышленных масштабах. В ниосомах можно инкапсулировать как липофильные, так и гидрофильные биологически активные вещества [63].

Множественные эмульсии - это эмульсии, в которых малые капли одной фазы диспергированы в более крупных каплях другой фазы, а эти крупные капли в свою очередь диспергированы в дисперсионной среде. Эмульсия, которая диспергирована во внешней фазе, часто представляет собой наноэмульсию. В качестве носителя для ЛВ можно применять множественные эмульсии обоих типов - вода-в-масле-в-воде (w/o/w) и масло-в-воде-в-масле (o/w/o). Они дают возможность медленного контролируемого высвобождения лекарственных веществ. Основной недостаток множественных эмульсий - сложность подбора ПАВ, т.к. для их стабилизации требуется комбинация липофильного и гидрофильного ПАВ, причем необходимо избежать обращения фаз при длительном хранении [64].

Полимерные наночастицы и наноструктуры

Еще одна группа наноструктурированных носителей ЛВ – это структуры на основе биосовместимых полимеров. Биологически совместимыми являются те полимеры, применение которых не оказывает вредного воздействия на людей или животных вследствие их полного выведения, постепенного растворения или деструкции в организме с образованием продуктов, которые элиминируются с помощью обычных метаболических путей и не причиняют вреда организму. медико-биологического Среди используемых полимеров назначения представлены как вещества биологического происхождения, например белки и полисахариды, так и синтетические биосовместимые полимеры, например поли-D,L-молочная кислота, полигликолевая кислота, сополимер молочной И гликолевой кислот, полибутилцианакрилат, поли-(бензил-L-аспартат), полилизин и другие полиаминокислоты, полиэтиленгликоль и ряд других [65,66].

В настоящее время некоторые лекарственные препараты на основе полимерных носителей разрешены для клинического применения. В качестве примера можно привести препарат Вивитрол[®] (Vivitrol[®]) – средство для лечения алкогольной и опиоидной зависимости с пролонгированным действием, вводится внутримышечно 1 раз в 4 недели. Лекарственное вещество – антагонист

опиоидных рецепторов налтрексон, иммобилизовано на носителе из сополимера молочной и гликолевой кислот, что обеспечивает пролонгированное действие препарата [67]. Другой пример – иммуномодулирующий препарат Пегасис[®] (Pegasys[®]), который представляет собой коньюгат, образованный за счет химической связи интерферона альфа-2а с бис-монометоксиполиэтиленгликолем. Препарат обладает пролонгированным действием, его вводят подкожно 1 раз в неделю [68].

Для анализа интереса ученых к использованию полимерных наноструктур для адресной доставки ЛВ была проанализирована динамика публикаций по сочетанию двух ключевых слов: drug delivery и названий наноструктур на основе полимеров: polymer nanoparticles (наночастицы полимеров), polymeric micelles (полимерные мицеллы), polymeric nanocapsules (полимерные нанокапсулы), polymer conjugates (полимерные конъюгаты), protein conjugates (белковые конъюгаты) и dendrimers (дендримеры). Полученные результаты представлены на рисунке 10.

Для всех рассмотренных полимерных наноструктур наблюдается рост числа публикаций, но скорость роста и ежегодное число публикаций различаются (Рисунок 10). Наибольшее число публикаций связано с применением для адресной доставки ЛВ наночастиц полимеров, их количество в базе данных ScienceDirect за 1997-2016 годы по сочетанию слов drug delivery и polymer nanoparticles составляет более 1400. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этой теме превышает 200, что сравнимо с показателем для мицелл, но несколько ниже, чем для липосом. Такое большое число публикаций по данному запросу можно объяснить тем, что понятие «наночастицы полимеров» или «полимерные наночастицы» может трактоваться авторами публикаций как собирательное название наночастиц любой структуры, построенных ИЗ полимерных молекул, включая наночастицы со сплошной структурой и со структурой «ядро-оболочка», например полимерные нанокапсулы [69].



Рисунок 10 - Динамика публикаций по применению полимерных наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов drug delivery и: 1 - polymer nanoparticles; 2 - polymeric micelles; 3 - polymer conjugates; 4 - protein conjugates; 5 - dendrimers; 6 - polymeric nanocapsules [15]

К полимерным наночастицам исследователи относят твердые коллоидные частицы с размером от 1 до 1000 нм, состоящие из макромолекулярных материалов, в которых лекарственное вещество растворено, диспергировано или инкапсулировано, а также адсорбировано или химически присоединено к поверхности [69,70]. В этом определении ничего не говорится о строении частиц – являются ли частицы сплошными или пористыми, имеют или нет структуру типа «ядро-оболочка». Предлагаемый диапазон размеров отличается от принятого в нанотехнологии диапазона 1-100 нм, но многие разработчики и исследователи полимерных наночастиц для медицины придерживаются верхней границы диапазона в 1000 нм, например [69-71].

Первое поколение полимерных наночастиц, предложенных в качестве носителей ЛВ, представляло собой частицы на основе гидрофобных биодеградируемых полимеров с немодифицированной поверхностью. В дальнейшем частицы стали покрывать гидрофильными полимерами, например, полиэтиленгликолем, или поверхностно-активными веществами, такими как полисорбат 80 (Tween 80), полоксамер 188 (Pluronic F68) и др. Дополнительно к поверхности наночастиц может быть прикреплен векторный компонент, обеспечивающий адресную доставку к клеткам-мишеням, аналогично векторным компонентам липосом [69-71]. Сходство с липосомами имеют полимерные наночастицы, покрытые липидным бислоем, внешняя поверхность которого покрыта цепями полиэтиленгликоля, к которым присоединен векторный компонент [72].

Полимерные наночастицы предлагаются в основном как носитель для инъекционных путей введения – подкожного, внутримышечного, внутривенного. Показано, что полимерные наночастицы, например на основе полибутилцианакрилата, покрытые полисорбатом 80, способны проходить через гемато-энцефалический барьер и доставлять лекарственные вещества в мозговую ткань. Препараты на основе полимерных наночастиц перспективны для лечения заболеваний, онкологических И нейродегенеративных например болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона. К 2016 году не менее 10 препаратов на основе полимерных наночастиц находились на различных стадиях клинических испытаний. Основными проблемами, сдерживающими применение полимерных наночастиц в медицине, являются необходимость дополнительных исследований токсичности предлагаемых наночастиц, механизмов их биодеградации, а также разработки масштабирования трудность И методов синтеза полимеров необходимой чистоты с нужными физико-химическими свойствами [69-71].

Кроме полимерных наночастиц, активно исследуются и другие полимерные носители ЛВ. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по применению полимерных мицелл, полимерных конъюгатов, белковых конъюгатов и дендримеров составляет от 50 до 100 (рис. 10).

Особого внимания среди полимерных наноструктур заслуживают полимерные мицеллы. Полимерные мицеллы – это коллоидные частицы размером 10-100 нм, которые самопроизвольно образуются при агрегации молекул

амфифильных блок-сополимеров. Обычно для создания полимерных мицелл используют ди-блок-сополимеры, содержащие гидрофильный и гидрофобный участки линейной полимерной цепи, или три-блок-сополимеры, содержащие гидрофильный, гидрофобный и еще один гидрофильный участки цепи. В качестве гидрофильных блоков чаще всего используют полиэтиленгликоль, а также поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и др., в качестве гидрофобных поликапролактон, поли-D,L-молочную кислоту, полигликолевую кислоту, поли-(бензил-L-аспартат), полиаминокислоты и многие другие. В водной среде амфифильные полимерные молекулы при концентрации выше ККМ образуют мицеллы, в которых гидрофобные участки находятся внутри, а гидрофильные – снаружи, аналогично прямым мицеллам ПАВ [71,73,74].

Полимерные мицеллы предназначены для доставки ЛВ, которые плохо ЛВ растворимы практически не растворимы ИЛИ В воде. может солюбилизироваться в гидрофобном ядре мицеллы за счет физических взаимодействий или быть ковалентно связанным с гидрофобным участком молекулы блок-сополимера. Гидрофильная оболочка играет роль барьера, который не дает ЛВ раньше времени взаимодействовать с организмом и обеспечивает необходимую растворимость в водной среде. Чаще всего предлагаются препараты на основе полимерных мицелл для внутривенного введения. По данным на 2018 год в США 9 противораковых препаратов на основе полимерных мицелл находятся на различных этапах клинических испытаний, причем один из них – на завершающей стадии [74].

Достоинствами полимерных мицелл является их малый размер И увеличенное время циркуляции В крови (аналогично пэгилированным липосомам). Благодаря этому они могут проходить сквозь стенки капилляров в очагах воспаления и раковых опухолях, обеспечивая эффект «пассивного нацеливания». К гидрофильной оболочке мицелл можно присоединять в качестве векторного компонента антитела, фрагменты антител, пептиды, фолиевую кислоту и другие молекулы, обеспечивающие целевую доставку к клеткаммишеням. Чтобы предотвратить преждевременную дестабилизацию мицелл и

улучшить адресную доставку ЛВ, разрабатываются полимерные мицеллы, чувствительные к различным физическим и химическим стимулам. Это могут быть мицеллы, чувствительные к рН окружающей среды, ее окислительновосстановительному потенциалу, к действию гидролитических ферментов, а также чувствительные к повышению температуры, действию магнитного поля, ультразвука, света и к комбинации этих факторов. Недостатком полимерных мицелл считают недостаточную предсказуемость их поведения в различных средах организма, возможность распада и выделения ЛВ не в месте нацеливания, т.к. свойства мицелл и их поведение зависят от параметров окружающей среды. Другой недостаток сложность синтеза сополимеров _ И трудности масштабирования лабораторных методов получения полимерных мицелл с необходимыми и хорошо воспроизводимыми свойствами, нагруженных нужным количеством ЛВ [73,74].

Полимерные мицеллы могут использоваться для доставки олигонуклеотидов, ДНК и матричной РНК, что перспективно для генной терапии [73]. Для этой же цели разрабатываются полиплексы – комплексы из отрицательно заряженной молекулы ДНК и нескольких молекул положительно заряженного полимера, например полиэтиленимина [75].

Еще один широко известный вариант полимерных носителей – конъюгаты одной или нескольких молекул ЛВ с молекулой полимера. В составе конъюгата молекулы лекарственных веществ ковалентно связаны с полимерным носителем, чаще всего не напрямую, а через промежуточный фрагмент – «спейсер» или «линкер». С полимером могут быть конъюгированы белки, в том числе ферменты, пептиды, аптамеры (одноцепочечные молекулы ДНК или РНК, обладающие определенной пространственной структурой, и благодаря этому способные узнавать другие молекулы) и малые молекулы лекарственных веществ. Для создания конъюгатов используют синтетические гидрофильные полимеры, например полиэтиленгликоль, N-(2-гидроксипропил)метакриламид и биополимеры, например декстран, гиалуроновую кислоту, альбумин, а также антитела [71,76-78].

Чаще всего конъюгаты полимер-лекарственное вещество предлагаются для инъекционного введения. Достоинства конъюгатов аналогичны достоинствам полимерных наночастиц и мицелл: повышение растворимости ЛВ в воде, увеличение его стабильности в кровяном русле, снижение токсичности, обеспечение пролонгированного действия, возможность обеспечить адресную доставку. Дополнительным достоинством конъюгатов является возможность контролировать выделение лекарственного вещества за счет выбора линкерного фрагмента, отщепляющегося при определенных условиях окружающей среды или реагирующего на внешние стимулы [71,76]. Конъюгаты проще по своему строению и методам получения, чем полимерные наночастицы и полимерные мицеллы, это способствует их большему практическому внедрению. По данным на 2019 год, 16 конъюгатов лекарственных веществ с полимерами (чаще всего с полиэтиленгликолем) разрешены в США для клинического применения, еще более 30 находятся на различных стадиях клинических испытаний [76]. В качестве недостатка конъюгатов следует отметить необходимость тщательной реакций очистки готового продукта после проведения химических конъюгирования с линкером и лекарственным веществом.

В отдельную группу полимерных носителей ЛВ нужно выделить дендримеры – полимерные молекулы с большим числом разветвлений (древообразные полимеры), получаемые путем многоступенчатого синтеза. Размер дендримерных частиц составляет от 2 до 10 нм, в зависимости от количества ветвлений (поколений). Благодаря своему строению, дендримеры имеют внутренние полости, в которых можно инкапсулировать ЛВ, и большое количество внешних функциональных групп, к которым можно ковалентно присоединить ЛВ и векторный компонент [79]. Дендримеры с ковалентно присоединенными ЛВ можно рассматривать как разновидность конъюгатов [76]. В настоящее время предлагается несколько видов мономеров для синтеза дендримеров, чаще всего используют дендримеры полиамидоамина (РАМАМдендримеры). Основными недостатками дендримеров являются очень сложный многоступенчатый синтез, что приводит к высокой стоимости дендримерных носителей, и токсичность дендримеров, содержащих заряженные концевые группы [79].

Неорганические наночастицы

Следующий подход к разработке носителей для адресной доставки ЛВ По заключается В применении неорганических наночастиц. строению неорганические наночастицы можно разделить на подгруппы со сплошной (непористой) структурой и с пористой структурой. Наночастицы для адресной доставки ЛВ должны быть химически инертными и нетоксичными, они должны выводиться из организма, не накапливаться в печени, почках, селезенке и других органах. Если вещество в форме макрочастиц удовлетворяет этим условиям, то для наночастиц могут проявляться различные токсические эффекты, которые зависят от дозы, пути введения и размера частиц. На клеточном уровне наиболее часто наночастицы металлов и оксидов вызывают окислительный стресс (повреждение клетки в результате процессов окисления биомолекул) [80,81], на уровне тканей и всего организма наблюдаются воспалительные реакции [82]. Вторая проблема использования неорганических наночастиц для адресной доставки ЛВ заключается в предотвращении агрегации частиц. Для этого неорганические наночастицы покрывают слоем стабилизатора - поверхностноактивного вещества или гидрофильного полимера.

Была рассмотрена динамика научных публикаций по сочетанию двух ключевых слов: drug delivery и названий групп некоторых неорганических наночастиц: magnetic nanoparticles (магнитные наночастицы), gold nanoparticles (наночастицы золота), silica nanoparticles (наночастицы диоксида кремния), calcium phosphate nanoparticles (наночастицы фосфата кальция), titanium dioxide nanoparticles (наночастицы диоксида титана). Число неорганических наночастиц – металлических, оксидных и других, которые предлагаются в качестве носителей лекарственных веществ, значительно больше, чем рассмотренный список, для анализа были выбраны только некоторые примеры. Результаты анализа динамики публикаций приведены на рисунке 11.



Рисунок 11 - Динамика публикаций по применению неорганических наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов drug delivery и: 1 - magnetic nanoparticles; 2 - gold nanoparticles; 3 - silica nanoparticles; 4 - calcium phosphate nanoparticles; 5 - titanium dioxide nanoparticles [15]

Ежегодное число публикаций для большинства рассмотренных наночастиц возрастает, при этом количество работ существенно различается. Наибольшее число публикаций связано с применением для адресной доставки магнитных наночастиц. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этой теме превышает 130 (Рисунок 11), что ниже, чем для мицелл ПАВ, липосом и наночастиц полимеров, но выше, чем для таких хорошо изученных групп, как полимерные мицеллы, полимерные конъюгаты, твердые липидные наночастицы и микроэмульсии. Следующими по числу публикаций темами в рассматриваемой группе наноструктур является применение наночастиц золота и наночастиц диоксида кремния, в последние несколько лет ежегодное число публикаций составляет от 50 до 100. Отметим, что значимое количество публикаций (более 15 в год) по применению неорганических наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ появляется только после 2005 года для магнитных наночастиц и после 2009 года для наночастиц золота и диоксида кремния.

В клиническую практику лекарственные препараты, где в качестве носителя для адресной доставки используются неорганические наночастицы, не вошли. В настоящее время суперпарамагнитные наночастицы оксида железа используются в качестве контрастирующих агентов для магнитно-резонансной томографии, например, зарегистрированные в США препараты Resovist[®] и Endorem[®] [83].

Наночастицы оксидов железа привлекают ученых возможностью создания магнитоуправляемых доставки ЛВ, а также перспективой систем ИХ использования для одновременной диагностики и терапии (тераностики). Чтобы использовать в качестве носителей ЛВ, наночастицы оксидов железа покрывают биосовместимыми гидрофильными полимерами, такими как полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, декстран, альбумин И дp., инкапсулируют в липосомы, покрывают слоем золота, серебра или SiO₂. К такому покрытию можно присоединять лекарственные вещества, векторные компоненты и чувствительные к стимулам функциональные группы [71,83,84]. Достоинством наночастиц оксидов железа является широкий выбор относительно простых и недорогих методов синтеза, например [85]. В опытах на культурах клеток и на животных показано, что наночастицы оксидов железа могут вызывать стресс, окислительный повреждение ДНК, воспаление И негативно воздействовать на нервную ткань [82,86]. Это является их основным недостатком.

Наночастицы золота благодаря поверхностному плазмонному резонансу поглощают излучение в ближней ИК-области (650-1350 нм), в которой биологические ткани поглощают слабо. Это свойство дает возможность использовать наночастицы золота для визуализации клеток и тканей, а также для фототермальной (фотодинамической) терапии опухолей. Применение наночастиц золота для адресной доставки ЛВ также рассматривается, главным образом для терапии рака. Лекарственные вещества можно фиксировать на поверхности наночастиц золота за счет непосредственного связывания с атомами -S и –N, за счет электростатического взаимодействия, водородных связей, Ван-дер-

ваальсовых сил. Поверхность наночастиц золота можно покрывать полиэтиленгликолем и уже к нему присоединять лекарственное вещество. Основными недостатками наночастиц золота являются их цитотоксичность и трудности коммерциализации, включая отсутствие стандартов, необходимость большого объема доклинических исследований и высокую стоимость [87].

Мезопористные наночастицы диоксида кремния предлагаются в качестве универсального носителя, способного благодаря пористой структуре включать гидрофобные ЛВ. гидрофильные, так И Основным как достоинством мезопористых наночастиц диоксида кремния является наличие относительно простых и недорогих методик синтеза, позволяющих контролировать форму и размер наночастиц и размер пор. Внешнюю поверхность наночастиц SiO₂ покрывают ПАВ и биосовместимыми полимерами, к поверхности можно присоединять векторные компоненты. Аналогично другим носителям, разработаны наночастицы диоксида кремния, чувствительные к внешним nanoparticles») стимулам («smart _ величине pН, окислительновосстановительному потенциалу, гидролитическим ферментам, свету, магнитному полю, ультразвуку, а также сочетанию двух или трех стимулов. Недостаток пористых наночастиц – неконтролируемая утечка лекарственных веществ из пор в процессе их транспортировки к клеткам-мишеням. Эту проблему решают за счет модификации внешней поверхности носителя. На основе мезопористых наночастиц SiO₂ разрабатываются препараты для внутривенного введения ЛВ, главным образом противораковых. Хотя диоксид кремния считается безопасным при пероральном введении и в организме превращается в кремниевую кислоту и выводится, для наночастиц, предназначенных для внутривенного введения, требуются дополнительные исследования безопасности и биосовместимости. По данным 2019 года, только один препарат на основе мезопористых наночастиц диоксида кремния, предназначенный для внутривенного введения, допущен в США до клинических испытаний [88,89].

К неорганическим наноструктурам можно отнести металл-органические каркасы (metal-organic frameworks, MOFs) – разновидность координационных

полимеров, пористые материалы, пространственная структура которых состоит из ионов металлов или кластеров, координированных с органическими лигандами. Они сочетают достоинства мезопористых неорганических и полимерных носителей лекарственных веществ, в том числе являются биодеградируемыми. На основе металл-органических каркасов можно создавать носители для адресной доставки ЛВ, в том числе покрытые неорганической или полимерной оболочкой, а также чувствительные к различным стимулам – pH, ионный состав, окислительно-восстановительный потенциал, температура, давление, магнитное поле, свет, и др. В основном металл-органические каркасы изучаются in vitro, поэтому необходимы дополнительные исследования их поведения в живом организме, в том числе изучение токсичности, биораспределения и выведения [90,91].

Углеродные наночастицы

В отдельную группу выделены носители для адресной доставки ЛВ на основе углеродных наночастиц - фуллеренов, углеродных нанотрубок и наноточек, наноалмазов, графена и оксида графена. Динамику научных публикаций в этой группе анализировали по сочетанию двух ключевых слов: drug delivery и названий углеродных наноструктур: carbon nanotubes (углеродные нанотрубки), graphene (графен), fullerenes (фуллерены), nanodiamonds (наноалмазы). Полученные результаты представлены на рисунке 12.

Ежегодное число публикаций для рассмотренных сочетаний ключевых слов возрастает, причем для углеродных нанотрубок и графена наблюдается экспоненциальный рост (Рисунок 12). Интерес к использованию таких наноструктур для адресной доставки ЛВ возник недавно. Значимое количество публикаций (более 15 в год) для углеродных нанотрубок появляется только после 2008 года, а для графена - после 2013 года. Такая динамика связана с высоким интересом ученых различных специальностей к новым структурам углерода. Число публикаций по применению для адресной доставки ЛВ наноалмазов и

фуллеренов является незначительным, не более 10 в год. В практическую медицину ни одна из наноструктур углерода не вошла.



Рисунок 12 - Динамика публикаций по применению углеродных наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов drug delivery и: 1 - carbon nanotubes; 2 - graphene; 3 - fullerenes; 4 - nanodiamonds [15]

Углеродные наночастицы различной размерности, такие как 0D фуллерены и углеродные наноточки, 1D углеродные нанотрубки и нанорожки, 2D частицы графена и оксида графена и 3D наноалмазы обладают химической стабильностью и ценными физико-химическими, оптическими и электронными свойствами. Разработано много относительно простых методов синтеза и функционализации поверхности углеродных наночастиц, в том числе связывания с молекулами биологически активных веществ и покрытия поверхности гидрофильными предлагать полимерами. Это позволяет углеродные наночастицы для биомедицинского применения, например в качестве in vitro сенсоров и для in vitro визуализации. Также они рассматриваются для применения in vivo как сенсоры, для визуализации, для адресной доставки ЛВ и для комбинации диагностики и терапии (тераностики). Производные оксида графена и фуллеренов предлагаются для фототермальной терапии опухолей. Углеродные наночастицы исследуются в качестве носителей в основном для противораковых ЛВ. Основным недостатком углеродных наночастиц является их токсичность И недостаточная всех изученность их биораспределения, биодеградации и путей выведения из организма, что является серьезным препятствием для внедрения в медицину. Для токсичности снижения углеродные наночастицы предлагают покрывать гидрофильными биосовместимыми полимерами [92-95].

Супрамолекулярные структуры

В последнюю из рассматриваемых групп наноразмерных носителей ЛВ включены объекты супрамолекулярной химии, имеющие внутреннюю полость и способные К образованию комплексов типа «гость-хозяин», такие как каликсарены, кукурбитурилы, циклодекстрины и их производные. Эти молекулы выступают в роли «наноконтейнеров», которые при определенных условиях могут выделять молекулу лекарственного вещества из внутренней полости в окружающую среду [96]. В эту же группу включены «наноконтейнеры», образованные из коротких цепочек ДНК, которые получают методом «ДНКоригами» [97,98]. На рисунке 13 показана динамика публикаций по сочетанию двух ключевых слов: drug delivery и слов: cyclodextrins (циклодекстрины), calixarenes (каликсарены), cucurbiturils (кукурбитурилы), DNA-nanocontainers (ДНК-наноконтейнеры), DNA origami (ДНК-оригами).

Из всех рассмотренных супрамолекулярных структур только по применению циклодекстринов для адресной доставки ЛВ имеется существенное количество публикаций, всего более 680 (Рисунок 13). Ежегодное количество публикаций по этой теме растет по экспоненте, в последние несколько лет публикуются более 70 работ каждый год. Это значительно меньше, чем для магнитных наночастиц, мицелл, липосом и полимерных наночастиц. Для всех остальных объектов супрамолекулярной химии имеются единичные публикации, в основном после 2011 года.



Рисунок 13 - Динамика публикаций по применению объектов супрамолекулярной химии для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов drug delivery и: 1 - cyclodextrins; 2 - calixarenes; 3 - cucurbiturils; 4 - DNA-nanocontainers; 5 - DNA origami [15]

Макроциклы, способные формировать комплексы типа «гость-хозяин» с достаточно большими органическими молекулами, рассматриваются как носители ЛВ, которые будут повышать их растворимость в воде, увеличивать стабильность в кровяном русле и улучшать биодоступность. Кроме циклодекстринов, в качестве носителей для адресной доставки ЛВ предлагаются кукурбитурилы, материалы пилларены, каликсарены, а также пористые на основе супрамолекулярных ансамблей. Аналогично другим группам наночастиц и наноструктурированных систем, на основе супрамолекулярных структур можно создавать носители, чувствительные к стимулам, например к определенным pН значениям окислительно-восстановительного или потенциала. Супрамолекулярные носители, за исключением циклодекстринов, являются ксенобиотиками, их токсичность и биораспределение изучены недостаточно. Это их основной недостаток. Другой существенный недостаток супрамолекулярных

систем, за исключением циклодекстринов – сложность синтеза таких органических молекул в промышленных масштабах [96].

Отдельно необходимо рассмотреть применение в качестве носителей ЛВ циклодекстринов и их производных. Циклодекстрины - это циклические олигомеры глюкозы, чаще всего содержащие 6 (α-циклодекстрин), 7 (βциклодекстрин) или 8 (у-циклодекстрин) глюкопиранозных звеньев. Их в промышленных масштабах получают из крахмала и используют в пищевой промышленности, косметике, фармацевтике; β-циклодекстрин разрешен в качестве пищевой добавки. Циклодекстрины имеют форму конического цилиндра с внешней гидрофильной поверхностью и внутренней гидрофобной полостью. В эту полость могут входить гидрофобные молекулы лекарственных веществ, формируя комплексы типа «гость-хозяин». Это свойство циклодекстринов используется для повышения растворимости лекарственных веществ в воде, повышения их стабильности и биодоступности. Циклодекстрины пригодны для различных путей введения, в том числе для внутривенного. Предлагаются в качестве носителей ЛВ также производные циклодекстринов: их ассоциаты с гидрофильными полимерами, например с полиэтиленгликолем, конъюгаты с амфифильных биомолекулами, агрегаты циклодекстринов, аналогичные циклодекстринов. Разрабатываются мицеллам, полимеры производные циклодекстринов, чувствительные к стимулам – температуре, рН, свету. Благодаря своей биосовместимости И налаженному промышленному производству, циклодекстрины нашли практическое применение в медицине. К 2013 35 году не менее фармацевтических продуктов, содержащих были одобрены для клинического применения в США циклодекстрины, [96,99,100].

Перспективы развития исследований различных носителей

Чтобы выявить наиболее перспективные и быстро развивающиеся подходы по применению наночастиц и наноструктур для направленного транспорта ЛВ, было проведено сравнение динамики научных публикаций по двум показателям – среднему времени удвоения числа публикаций t_2 и общему количеству публикаций N в базе данных ScienceDirect за период с 1997 по 2016 год (Таблица 2).

Среднее время удвоения числа публикаций для ключевого слова drug delivery составляет 6,3 года, а для drug nanocarriers – 1,9 лет. Средняя величина t₂ для двух указанных ключевых слов составляет 4,1 года. Среднее количество публикаций N для всех рассмотренных в таблице 2 направлений исследований составляет 410. Основываясь на этих величинах, направления исследований можно разделить на 4 группы [15]:

1 - медленный рост, большое число публикаций (t₂>4,1; N>400);

2 - быстрый рост, большое число публикаций ($t_2 \le 4,1$; N>400);

3 - быстрый рост, малое число публикаций ($t_2 \le 4,1$; N<400);

4 - медленный рост, малое число публикаций (t₂>4,1; N<400).

В первую группу, характеризующуюся относительно медленным ростом и большим числом публикаций, вошли наноструктуры, которые предложены для адресной доставки лекарственных веществ более 30 лет назад, такие как липосомы, мицеллы, циклодекстрины, микроэмульсии и конъюгаты лекарственных веществ с полимерами, в том числе с белками [15].

Таблица 2. Общее число публикаций и среднее время удвоения числа публикаций по применению наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ за 1997-2016 годы [15]

Drug delivery +	Время удвоения (t ₂), лет	Общее число публикаций		
Ключевое слово		(N)		
1 группа: медленный рост, большое число публикаций				
polymer conjugates	4,7	642		
cyclodextrins	4,7	685		
microemulsion	5,4	415		
protein conjugates	5,6	511		

Drug delivery +	Время удвоения (t ₂), лет	Общее число публикаций		
Ключевое слово		(N)		
liposomes	7	2311		
2 группа: быстрый рост, большое число публикаций				
magnetic nanoparticles	2,1	999		
silica nanoparticles	2,4	416		
polymer nanoparticles	2,9	1404		
solid lipid nanoparticles	2,9	408		
dendrimers	3,5	467		
polymeric micelles	3,6	635		
micelle	4,1	1631		
3 группа:	быстрый рост, малое число	о публикаций		
graphene	2,1	176		
carbon nanotubes	2,2	348		
nanoemulsion	2,6	257		
gold nanoparticles	2,6	345		
nanodiamonds	3,9	41		
4 группа: м	едленный рост, малое чис	по публикаций		
calcium phosphate	4,8	70		
nanoparticles				
fullerenes	5	53		
polymeric nanocapsules	5,5	72		
niosomes	5,8	133		
multiple emulsions	6	84		
liquid crystals	8,5	130		
cubosomes	9,6	32		
calixarenes	18,8	11		
nanoparticles of titanium	22,7	12		
dioxide				

Drug delivery +	Время удвоения (t ₂), лет	Общее число публикаций
Ключевое слово		(N)
cucurbiturils	39,2	8
DNA origami	39,2	5
hexosome	55,4	9
DNA-nanocontainers	-	2

Согласно данным, приведенным в таблице 2, наиболее востребованы на сегодняшний день (т.е. характеризуются быстрым ростом количества публикаций и большим общим числом публикаций) такие направления исследований, как применение для адресной доставки ЛВ магнитных наночастиц, наночастиц диоксида кремния, наночастиц полимеров, твердых липидных наночастиц, дендримеров, полимерных мицелл и мицелл поверхностно-активных веществ. Можно прогнозировать, что в ближайшие 10-20 лет эти направления будут и дальше развиваться, но, вероятно, с более низкой скоростью роста числа публикаций, которая характерна для направлений из первой группы [15].

Для ряда направлений из третьей группы (быстрый рост, малое число публикаций) в ближайшие 10-20 лет можно ожидать значительный рост общего числа публикаций, т.е. переход во вторую группу. Это будет обусловлено получением новых важных результатов, появления «прорывных» методов и подходов, связанных с преодолением недостатков, свойственных данным носителям. Другие направления из этой группы, возможно, перестанут привлекать внимание, и ежегодное число публикаций по ним будет расти медленно или сокращаться [15].

Большинство направлений, выделенных в четвертую группу, являются поисковыми, они связаны с применением для адресной доставки недостаточно изученных наноструктур. В ближайшие 10-20 лет часть из них, возможно, перестанет привлекать внимание ученых, и работы по ним прекратятся. Другая часть направлений из четвертой группы будет развиваться, но относительно медленно, без «взрывного» роста, характерного для третьей группы. Некоторые поисковые исследования, входящие сейчас в четвертую группу, приведут к получению интересных и важных результатов, привлекающих внимание ученых. Это приведет к быстрому росту числа публикаций по этим направлениям и их переходу в третью группу [15].

Перспективы клинического применения различных носителей

Несмотря на высокий научный интерес к определенным группам наноструктурированных носителей для адресной доставки ЛВ, не все из них одинаково перспективны для клинического применения.

Большинство наноструктурированных носителей нацелены на решение сходных задач – повышение удобства применения лекарственного вещества, например за счет улучшения его растворимости в воде, увеличение стабильности лекарственного вещества в кровяном русле и защита его от разрушения ферментными системами организма, снижение его побочных действий и токсического эффекта, адресная доставка к определенным органам, тканям или клеткам, в том числе за счет повышения проходимости через биологические барьеры. Поскольку разные носители направлены на выполнение одинаковых задач, то они конкурируют между собой. Чтобы понять, какие носители с большей вероятностью войдут в клиническую практику, нужно выделить главные проблемы и ограничения в их применении in vivo.

При рациональном подходе к выбору и дизайну носителей для адресной доставки ЛВ, особенно для внутривенного введения, нужно учитывать следующие ограничения [101,102].

- Безопасность материала носителей. Требуются биодеградируемые материалы с низкой острой и хронической токсичностью, которые не будут накапливаться в организме при многократном введении. Носители не должны вызывать аллергических или псевдоаллергических реакций.
- 2. Проблемы масштабирования лабораторных методик получения наноматериалов с воспроизводимыми свойствами.

- Высокая стоимость промышленного производства наноматериалов, наличие сложного оборудования и большого числа технологических операций.
- 4. Трудности контроля характеристик носителей, включая состав, размер наночастиц, распределение по размеру, механические свойства (эластичность), свойства поверхности, пористость, скорость высвобождения лекарственных веществ. Небольшие изменения этих характеристик могут привести к существенному изменению поведения препарата in vivo.

Исходя из перечисленных ограничений, можно предположить, что вероятность клинического применения препаратов на основе наночастиц металлов и оксидов металлов, а также на основе углеродных наноматериалов и супрамолекулярных систем, за исключением циклодекстринов, довольно низкая.

Более перспективны для клинического применения носители на основе молекул биологического происхождения и биодеградируемых липидов и полимеров. В частности, хорошие перспективы имеют наноструктуры на основе лецитина, в том числе самоорганизующиеся структуры - мицеллы, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы.

Глава 2. Основные объекты и методы исследования

Выбор объектов исследования связан с высокой практической значимостью лецитина и ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты. Молекулы лецитина и ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты обладают похожей структурой, они содержат по 2 углеводородных «хвоста» и фосфатную группу в составе полярной «головы». Это обусловливает определенное сходство структурообразования в системах лецитин – масло – вода и натриевая соль ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты – масло – вода и дает возможность применять к этим системам сходные методы исследования.

2.1. Основные объекты исследования

Лецитин

Необходимо отметить, что в биохимических и медицинских исследованиях понятие «лецитин» используют как синоним слова *sn*-3-фосфатидилходин (или Lα-фосфатидилхолин). В пищевой промышленности под словом «лецитин» понимают смесь фосфолипидов с преобладающим содержанием фосфатидилхолина [103]. Структурная формула L-α-фосфатидилходина приведена на рисунке 14.



Рисунок 14 - Структурная формула L-α-фосфатидилходина (лецитина)

Основным промышленным источником получения лецитина является соя. Лецитин и другие фосфолипиды используются главным образом как эмульгаторы в пищевой промышленности, косметике, фармацевтике, а также как пищевые добавки [103].

В работе для решения разных задач применяли образцы лецитина, содержащие различное количество основного вещества и примесей (Таблица 3).

Препарат лецитина	Содержание	Производитель
	фосфатидилхолина,	
	мас.%	
Соевый лецитин Lipoid	96,3	Lipoid GmbH (Германия)
S100		
Соевый лецитин Lipoid S75	69,3	Lipoid GmbH (Германия)
Соевый лецитин Lipoid S45	52,9	Lipoid GmbH (Германия)
Яичный лецитин Fluka	60,0	Fluka (Германия)
Соевый лецитин SIGMA	40,0	Sigma-Aldrich, CIIIA
L-альфа-лецитин	более 97 %	Acros Organics, Бельгия
гранулированный из	фосфолипидов, в том	
соевого масла Acros	числе лецитин - 22	
Organics	мас.%	
Концентрат фосфолипидов	фосфолипидный комп-	ООО «Витапром», Россия
сои «Мослецитин»	лекс (нерастворимая в	
	ацетоне фракция) - 97	
	мас.% в том числе	
	лецитин - 22 мас.%	

Таблица 3. Образцы лецитина, использованные в работе

В состав соевого лецитина (фосфолипидного концентрата) кроме фосфатидилхолина входят фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноамин, фосфатидилсерин, фосфатидная кислота, другие фосфолипиды, гликолипиды, а также примеси углеводов и нейтральных жиров. Например, лецитин, очищенный от нейтральных жиров (нерастворимая в ацетоне фракция) имеет следующий состав (мас.%): фосфатидилхолин – 23, фосфатидилинозитол – 19, фосфатидилэтаноамин – 21, фосфатидилсерин – 15, свободные фосфатиды – 6, гликолипиды – 14, нейтральные жиры – 2 [103,104].

Ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота и ее соли

Ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота (Д2ЭГФК) - один из наиболее известных в мире экстрагентов, применяемых в гидрометаллургии для извлечения, разделения и концентрирования веществ методом жидкостной экстракции. Она используется в технологии цветных, редкоземельных и радиоактивных металлов [105-108].

В качестве ПАВ в работе использовали ди-(2-этилгексил)фосфат натрия, образующийся по реакции нейтрализации Д2ЭГФК с NaOH в ходе получения образцов. Структурные формулы ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты и ди-(2-этилгексил)фосфата натрия приведена на рисунке 15. В работе использовалась ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота с содержанием основного вещества не менее 95% (Merck, Германия; Acros Organics, Бельгия; TCI, Япония).



Рисунок 15 - Структурные формулы ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты и ди-(2-этилгексил)фосфата натрия

2.2. Основные методы исследования

Получение образцов

Изученные в работе органогели, микроэмульсии и жидкие кристаллы образуются самопроизвольно, при смешивании необходимых компонентов в расчетных количествах.

Для приготовления образцов лецитинового органогеля навеску лецитина растворяли и при механическом перемешивании в органическом растворителе: в гексане, октане, декане, додекане и гексадекане – при температуре 40-50 °C, в вазелиновом масле – при 95 °C. Раствор охлаждали до 40 °C, добавляли расчетное количество воды и перемешивали при этой температуре до полной солюбилизации воды, а затем охлаждали до комнатной температуры [109,110]. Внешний вид лецитинового органогеля приведен на рисунке 16.



Рисунок 16 - Внешний вид образца лецитинового органогеля

Образцы микроэмульсий и жидких кристаллов Д2ЭГФNa получали, смешивая при комнатной температуре необходимые количества водной (раствор NaOH в воде) и органической фазы (раствор Д2ЭГФК в органическом растворителе), согласно методике [111]. Образование Д2ЭГФNa происходило в холе реакции нейтрализации. Наличие или отсутствие жидкокристаллической структуры и ее тип определяли метолом поляризационной микроскопии с помощью микроскопа «Axiostar plus» (Zeiss, Германия) с цифровой фотокамерой «Canon».

Для получения жидких кристаллов в системе лецитин – масло - вода навеску лецитина (или фосфолипидного концентрата) растворяли в закрытом сосуде при механическом перемешивании: в вазелиновом масле при температуре 70 °C в течение 4-5 часов, в смеси масла авокадо и эфирного масла чайного дерева - 40 °C в течение 3 – 4 часов. Затем добавляли воду и выдерживали образец в течение 2-4 часов при указанной выше температуре и механическом перемешивании воды [112,113].

Для получения микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода лецитин и олеиновую кислоту растворяли в додекане при температуре 40 °C в закрытом сосуде при механическом перемешивании в течение 1-4 ч. Затем раствор охлаждали до 30 °C, добавляли необходимое количество воды и перемешивали при этой температуре в течение 2-3 часов до полной солюбилизации воды [114]. Для получения микроэмульсии в системе лецитин (фосфолипидный концентрат) – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода навеску фосфолипидного концентрата растворяли в смеси вазелинового масла и масла авокадо при температуре 40 °С и механическом перемешивании в течение 1-1,5 часов в закрытом сосуде. Затем образец охлаждали до комнатной температуры, добавляли олеиновую кислоту и масло чайного дерева. В полученный органический раствор вводили необходимое количество воды. Солюбилизацию воды проводили под действием ультразвука с частотой 22 кГц и мощностью 26,2 Вт в течение 1 мин, затем образец охлаждали до комнатной температуры. Ультразвуковую обработку проводили 3-4 раза до полной солюбилизации воды [113].

Определение областей существования самоорганизующихся наноструктур

Области существования микроэмульсий и жидких кристаллов в системах Д2ЭЭГФNa – Д2ЭГФК (при наличии) - углеводородный растворитель - вода определяли путем повышения концентрации воды в образцах с фиксированным соотношением концентраций Д2ЭГФNa и углеводородного растворителя. Для достижения равновесия образцы выдерживали при необходимой температуре не менее суток [111, 114].

Область существования органогелей, микроэмульсий и жидких кристаллов лецитина определяли при добавлении в раствор лецитина в органическом растворителе определенных порций воды. Гелеобразование определяли по резкому возрастанию вязкости, разрушение геля - по резкому падению вязкости и Границу области помутнению образца. существования микроэмульсии определяли по помутнению и последующему расслаиванию образца. Наличие жидкокристаллической фазы и гомогенность образца проверяли с помощью образцы поляризационной микроскопии. Для достижения равновесия выдерживали при необходимой температуре не менее суток [109,110,112].

Основные инструментальные методы исследования

Вискозиметрические исследования образцов проводились с использованием ротационного вискозиметра (реометра) "Rheotest 2" (Германия) с измерительным устройством «коаксиальные цилиндры» или «конус – пластина» в диапазоне скоростей сдвига от 0,1667 до 1312 с⁻¹ (при возрастании скорости сдвига), что позволяло изучать зависимость вязкости от скорости сдвига. Более точно измерительное устройство и границы диапазона скоростей сдвига выбирались, исходя из вязкости образца. В процессе измерения температура контролировалась с точностью до 0,5 °C. Образцы перед каждым измерением выдерживали при заданной температуре в течение 30 мин для достижения равновесия. Измерения вязкости образцов жидких кристаллов в 2019-2020 году также проводили при помощи ротационного вискозиметра Haake Viscotester iQ в режиме CR (контролируемая скорость сдвига), измерительное устройство типа «коаксиальные цилиндры» CC25 DIN/Ti, диапазон скоростей сдвига 0,01 - 10 с⁻¹ (при возрастании скорости сдвига).

Межфазное натяжение на границе двух жидких фаз определяли при температуре 25 °С методом пластинки Вильгельми. Для достижения равновесия

сосуществующие фазы выдерживали при температуре 25 °C в течение суток. Измерения проводили с помощью платиновой Вильгельми. пластины подвешенной на коромысле торсионных весов ВТ-500. Для получения статистически достоверного результата каждое измерение проводили не менее 5 раз.

Удельную электропроводность микроэмульсий измеряли в термостатируемом сосуде при заданной температуре с помощью кондуктометра HI 8733 N (Hanna Instruments, Германия). Перед измерением образец термостатировали в течение 30 мин, температура контролировалась с точностью до 0,5 °C.

Размер капель микроэмульсий определяли методом динамического светорассеяния с помощью анализатора размера частиц Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания), снабженного Не-Ne лазером с длиной волны излучения 532 HM. Для удаления пыли образец перед измерением центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 минут. Перед началом измерения образец термостатировали в кюветном отделении в течение 20 минут при заданной температуре. Результаты обрабатывались с помощью программного обеспечения прибора. Для получения статистически достоверного результата каждое измерение проводили не менее 5 раз.

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 380 (Thermo Scientific, США) в ЦКП РХТУ им. Д.И. Менделеева. Спектры микроэмульсий записывали при комнатной температуре в режиме нарушенного полного внутреннего отражения с использованием элемента однократного отражения из ZnSe в области 4000 – 400 см⁻¹ с разрешением 2 см⁻¹. Для каждого спектра вычитали полосы поглощения растворителя (декана). Разложение полосы валентных колебаний v(OH) в области 3000 – 3700 см⁻¹ на составляющие полосы гауссовой формы проводили в программе Origin 8.0 с помощью программного инструмента Peak Analyzer, каждая полученная полоса соответствовала определённому типу ассоциатов воды в микроэмульсии.

Дифференциальная сканирующая калориметрия и термогравиметрический

анализ образцов жидких кристаллов и микроэмульсий лецитина проводились параллельно на синхронном термическом анализаторе STA 449 F5 Jupiter («Netzsch - Geratebau GmbH», Германия). Образцы нагревали от 25 до 130 °С при скорости нагрева 1 К/мин. Результаты обрабатывались с помощью программного обеспечения прибора.

Изучение функциональных свойств органогелей, микроэмульсий и жидких кристаллов

Выщелачивание металлов с помощью экстрагент-содержащих микроэмульсий Д2ЭГФNa проводили в закрытой колбе при соотношениях твердой и жидкой фаз Т:Ж от 1:100 до 1:10 и температурах 40-90°С, чаще всего при 80°С, и при механическом перемешивании (вращательное движение с амплитудой 4 мм и частотой 200 об/мин в водяной бане-шейкере "ELPAN-457" (Польша) [115,116] сочетании механического или при перемешивания (нагреватель-мешалка ICT Basic, 1000 об/мин) ультразвукового И диспергирования (ультразвуковой диспергатор УЗГ 13-0,1/22, мощность 26,2 Вт) [117]. Условия механического перемешивания соответствуют режиму, при котором не наблюдается оседания твердой фазы и разбрызгивания жидкости и при котором скорость выщелачивания не зависит от скорости перемешивания твердой фазы в микроэмульсии. В течение суспензии всего процесса заданной выщелачивания при температуре микроэмульсии оставались стабильными и прозрачными.

На рисунке 17 представлен результат эксперимента по оценке воспроизводимости микроэмульсионного выщелачивания меди на модельной системе с CuO, было проделано 5 параллельных опытов [115]. Погрешность эксперимента не превышала 6 %.



Рисунок 17 - Извлечение меди в экстрагент-содержащую микроэмульсию Д2ЭГФNa. Состав микроэмульсии: С_{Д2ЭГФNa}=1,6 моль/л, С_{Д2ЭГФK}=0,3 моль/л в органической фазе, органический растворитель - керосин; W=C_{воды}/С_{Д2ЭГФNa}=25. Т:Ж=1:50, T=80 °C, перемешивание механическое [115]

Для определения содержания ионов металлов в микроэмульсии, металлы реэкстрагировали из микроэмульсии путем энергичного перемешивания в течение 1 мин. с трехкратным (по объему) количеством 10 об.% водного раствора серной кислоты или 1,6 моль/л раствора азотной кислоты. Перед реэкстракцией металлов для удаления взвешенных частиц микроэмульсии центрифугировали при 5000 g в течение 10 мин. Для завершения процесса реэкстракции и разделения фаз образцы выдерживали не менее суток при комнатной температуре. Затем определяли содержание меди в реэкстракте фотометрическим методом по окрашиванию купризоном с помощью фотоэлектроколориметра КФК-2 при длине волны 590 нм в кюветах толщиной 1 см. Содержание Fe, Co, Ni, Cu в реэкстракте определяли

также методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе "Квант-АФА", ошибка определения составляла не более 0,15 ммоль/л [115-117].

Способность органогелей, микроэмульсий и жидких кристаллов лецитина включать биологически активные вещества изучали путем определения солюбилизационной Солюбилизационную емкости. емкость образцов органогелей, микроэмульсий и жидких кристаллов по отношению к масло- и водорастворимым биологически активным веществам определяли путем внесения в образец порций вещества с шагом 0,2-0,5 мас.% или водного раствора вещества с шагом 1,1-1,2 мас.% относительно массы исходных образцов. Солюбилизацию проводили при постоянном перемешивании при 25 °C. Гомогенность образцов контролировали с помощью поляризационного оптического микроскопа «Axiostar plus» (Zeiss, Германия). Границей области существования органогеля И микроэмульсии считали максимальное содержание введенного вещества, при котором не наблюдалось помутнение или расслаивание образца или образование жидкокристаллической фазы. Границей области существования жидких кристаллов считали максимальное количество введенного вещества, при котором сохранялась жидкокристаллическая структура [113,118,119].

Высвобождение биологически активных веществ из микроэмульсий и <u>жидких кристаллов лецитина</u> исследовали метолом диализа. Для изучения кинетики высвобождения водорастворимых биологически активных веществ была использована модельная система с водорастворимым красителем Родамином С. Для диализа применялась регенерированная целлюлозная трубчатая мембрана Cellu Sep (MFPI, CША) с размером пор 3,5 кДа. Размер диализного мешка составлял 4,6×3,9 см, масса образца, помещенного в диализный мешок, была равна 5,0 г, объем физиологического раствора, в который переносился краситель – 1000 мл. Диализ проводили при температуре 37±0,5 °C и при механическом перемешивании принимающего раствора с скоростью 120 об/мин. Определение концентрации Родамина С в принимающем растворе проводилось с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США) при длине волны 553 нм [112].

Глава 3. Влияние экстрагентов на свойства микроэмульсий Д2ЭГФNa

3.1. Микроэмульсии и другие самоорганизующиеся структуры в экстракционных системах с соединениями металлов и Д2ЭГФК

Жидкостная экстракция широко используется для извлечения, разделения и очистки цветных металлов (Co, Ni, Cu), редких металлов (разделение Zr и Hf, Nb и Та, разделение и очистка лантаноидов), в технологии урана, при переработке отработавшего ядерного топлива, для очистки сточных вод. При жидкостной экстракции металлов образуются сложные многокомпонентные системы. Они содержат две жидкие фазы – водную и органическую, в них протекают разнообразные химические реакции между экстрагентом, растворенным в органической фазе, и компонентами водной фазы – соединениями извлекаемых и примесных металлов, кислотами, солями; это сопровождается процессами переноса веществ из одной фазы в другую [105-108]. Одной их проблем жидкостной экстракции металлов, привлекающей внимание исследователей и нескольких десятилетий, является проблема технологов на протяжении структурообразования в экстракционных системах.

экстракционных B системах с соединениями металлов возможно образование целого ряда дисперсных структур - мицелл, микроэмульсий, жидких кристаллов, гелей в водной и органической фазе, суспензий и осадков из аморфных и кристаллических частиц, а также стабильных в течение длительного времени эмульсий. С точки зрения механизма, структурообразование в экстракционных системах с солями металлов может происходить как за счет образования координационных полимеров и частиц твердой фазы с аморфной или кристаллической структурой, формирующих осадки, гидрогели и органогели, которые, в свою очередь, могут стабилизировать эмульсии, так и при ассоциации амфифильных молекул с образованием мицелл, микроэмульсий и лиотропных жидких кристаллов [120,121].

Структурообразование в экстракционных системах может иметь как отрицательные, так и положительные стороны (Рисунок 18).



Рисунок 18 - Проблема структурообразования в экстракционных системах

В одних случаях структурообразование нежелательно, оно приводит к уменьшению скорости экстракции при образовании «межфазных пленок», ухудшает разделение фаз за счет формирования стабильных эмульсий, гелей и межфазных взвесей. В экстракционной технологии материал в виде геля или стабилизированной твердыми частицами эмульсии, обычно собирающийся на границе раздела водной и органической фаз в экстракторе, обозначают словом «crud» [122-129]. Еще одним осложнением процесса экстракции является образование третьей жидкой фазы (второй органической фазы, средней фазы). Основной причиной образования третьей фазы в системах с трибутилфосфатом считают ограниченную растворимость сольвата экстрагируемого вещества с ТБФ
в органическом растворителе [105,106]. В экстракционных системах с Д2ЭГФNa третья жидкая фаза может представлять собой микроэмульсию [120,121].

В других случаях самопроизвольно образующиеся наноструктуры, например обратные мицеллы или микроэмульсии, могут повышать степень извлечения веществ, повышать скорость извлечения, что дает возможность улучшать существующие процессы жидкостной экстракции. Использование этих структур не только в жидкостной экстракции, но и в смежных областях, позволяет разрабатывать новые технологии в гидрометаллургии.

Далее будут более подробно рассмотрены дисперсные структуры, возникающих в экстракционных системах с Д2ЭГФК и соединениями металлов, и их влияние на характеристики процессов экстракции, а также перспективные направления по применению структурообразования в экстракционных системах для разработки новых и усовершенствования имеющихся технологий.

Координационные полимеры соединений металлов и экстрагентов

Основной причиной формирования «межфазных пленок», осадков и гелей в ходе экстракции является образование координационных полимеров промежуточными и (или) конечными соединениями металлов и экстрагентов при определенных составах водной и органической фаз.

Например, было изучено образование координационных полимеров солями ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты в органических растворителях. Средние ди-(2-этилгексил)фосфаты (т.е. Ме(Д2ЭГФ)₂) таких катионов, как Mg²⁺, Ca²⁺, Ba²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺ в четыреххлористом углероде, бензоле и гексане способны образовывать линейные и циклические полимеры, в которых в качестве «мостика» выступает фосфатная группа, связанная координационными связями с атомами металла, например, как это изображено на рисунке 19. Исследовано образование координационных полимеров ди-(2-этилгексил)фосфатов уранила в бензоле и четыреххлористом углероде. Показано образование координационных полимеров кислых ди-(2-этилгексил)фосфатов Zr(IV) и Hf(IV) в органических растворителях при сравнительно высоких концентрациях этих металлов. Обнаружено, что кислые ди-(2-этилгексил)фосфаты циркония и гафния могут образовывать смешанные координационные полимеры с катионами других металлов, например Fe³⁺ и Eu³⁺ и повышать их экстракцию [130-133].



Рисунок 19 - Пример структуры координационных полимеров ди-(2этилгексил)фосфата цинка [132]

Описаны стержнеобразные координационные полимеры с длиной цепи до 53 нм и радиусом 0,9-1,0 нм среднего ди-(2-этилгексил)фосфата кобальта (II) в дейтериобензоле, при этом соли кобальта (II) и таких экстрагентов, как 2этилгексиловый эфир 2-этилгексилфосфорной кислоты, ди-(2этилгексил)фосфиновая кислота, ди-(2,4,4-триметилпентил)фосфиновая кислота формируют малые агрегаты радиусом 1,8-2,3 HM [134]. Образование координационных полимеров было показано для ди-(2-этилгексил)фосфата уранила UO₂(Д2ЭГФ)₂ в бензоле и для его смешанных комплексов с UO_2SO_4 [135]. Установлено, трибутилфосфатом и что средние ди-(2этилгексил)фосфаты лантаноидов (La и Eu) Ln(Д2ЭГФ)₃ формируют линейные жесткоцепные координационные полимеры. где остатки ди-(2этилгексил)фосфорной кислоты выступают в роли «мостиков». Среднюю длину полимерной цепи оценивают в 800 нм. $Ln(Д2 \Im \Gamma \Phi)_3$ мало растворимы в алканах, они кристаллизуются в игольчатые кристаллы с гексагональной элементарной ячейкой [136,137].

Описано образование геля в органической фазе, состоящего из цепочечных полимеров среднего ди-(2-этидгексил)фосфата иттрия при экстракции иттрия из хлоридного раствора раствором Д2ЭГФК в керосине в условиях относительно

низких концентраций H⁺ (0,1-0,3 M) и относительно высоком содержании металла и экстрагента: концентрация металла в водной фазе (0,09 M), соотношения Y(III):Д2ЭГФК от 1:2,2 до 1:9,9. При более высоких концентрациях H⁺ (1,0 и 1,5 M) гель не образуется. Предполагаемая структура координационного полимера показана на рисунке 20 [138]. Аналогичные результаты были получены для экстракционной системы с ди-(2-этилгексил)фосфатом неодима. При низком насыщении экстрагента металлом преобладают растворимые в органической фазе ассоциаты Nd и Д2ЭГФК – хорошо известные димерная форма Д2ЭГФК и кислая соль Nd(Д2ЭГФ•Д2ЭГФК)₃, а также комплексы, содержащие более чем один атом Nd и 4, 5 или 8 молекул Д2ЭГФК или групп ди-(2-этилгексил)фосфата. При высоком насыщении экстрагента неодимом наблюдается образование геля в органической фазе, состоящего из координационного полимера средней соли Nd(Д2ЭГФ)₃ [139].



Рисунок 20 - Предполагаемая структура координационного полимера среднего ди-(2-этилгексил)фосфата иттрия. А – остаток Д2ЭГФК [138]

Описано образование слоев толщиной до 1 мкм («межфазных пленок») вблизи границы раздела водной и органической фаз, обладающих повышенной вязкостью или механической прочностью, при экстракции циркония, тантала, ниобия, лантаноидов растворами ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты [105, 140-142]. Установлено, что при экстракции европия и самария Д2ЭГФК на границе водной и органической фазы при определенных концентрациях H⁺, экстрагента и солей металла образуются твердые пленки, состоящие из кристаллов промежуточного комплекса Ln(Д2ЭГФ)₃ (т.е. средней соли), в то время как в растворе в равновесии присутствует стабильный комплекс Ln(Д2ЭГФ•Д2ЭГФК)₃ (т.е. кислая соль) [143,144].

Образование «межфазных пленок» влияет на кинетику экстракции. Постепенный рост «межфазной пленки» в ходе экстракции в случае слабого обновления поверхности контакта фаз вызывает дополнительное сопротивление массопереносу, что приводит к снижению скорости экстракции задолго до достижения равновесия в системе [105,145]. Снижение скорости экстракции при образовании «межфазных пленок» показано, например, при извлечении циркония и гафния из водных растворов в алкилфосфорные кислоты, в экстракционных системах с лантаноидами и Д2ЭГФК, при экстракции кобальта и никеля в раствор Д2ЭГФК в толуоле [141,145,146].

В последние годы детальные исследования структурообразования на межфазной границе в экстракционных системах с хлоридами и нитратами РЗЭ (Er, Pr, Nd, Ho, Yt) и растворами Д2ЭГФК и трибутилфосфата в гептане, толуоле и тетрахлорметане проведены в научной группе Н.Ф. Кизима и Е.Н. Голубиной. Показано формирование пленок органогеля, образованного полимерами ди-(2этилгексил)фосфатов лантаноидов на границе раздела водной и органической фазы, изучены их реологические свойства в зависимости от состава экстракционной системы, исследована кинетика накопления лантаноидов в межфазном слое экстракционных систем. Показано, что с течением времени средняя молярная масса материала «межфазных пленок» возрастает, ЧТО объясняется процессом полимеризации [147-151].

Чтобы лучше понять механизм образования структурированной пленки при экстракции лантаноидов, на примере Д2ЭГФК и соединений Tb³⁺ было предложено сопоставлять структурообразование в ходе массопереноса вблизи межфазной границы (т.е. в неравновесных условиях) со структурообразованием в равновесии в объеме жидких фаз при составах систем, сходных с составами, возникающими в межфазной области в неравновесных условиях [152,153]. Так, при исследовании гелеобразования в объеме органической фазы в равновесии было показано, что образование органогеля из частиц твердой фазы в системе Тb(OH)₃ – Д2ЭГФК – декан – вода происходит при соотношении молярных концентраций $C_{D23\Gamma\Phi K}/C_{Tb(OH)3} \leq 1.8$, т.е. в области существования основных (однои двузамещенных) ди-(2-этилгексил)фосфатов (Рисунок 21) [152].



Рисунок 21 - Зависимость кажущегося объема осадка (V, % от объема органической фазы) от отношения молярных концентраций Д2ЭГФК и тербия (С_{д2ЭГФК}/С_{тb}) в системе Тb(OH)₃ – Д2ЭГФК – декан – вода. Т=20 °C, С_{д2ЭГФК}=0,1 моль/л [152]

Электронная микроскопия высушенных образцов показала, что свежеполученный органогель образован аморфными частицами, а с течением времени происходит образование кристаллов игольчатой формы (Рисунок 22), изученный органогель является квазиравновесной системой, в которой медленно происходит изменение структуры от аморфных частиц к игольчатым кристаллам. Гелеобразование не наблюдалось при $C_{d2 \ni \Gamma \Phi K}/C_{Tb(OH)3} \ge 3.0$, т.е. в области существования среднего и кислого ди-(2-этилгексил)фосфатов. В этих условиях в области границы "масло-вода" образуется осадок из кристаллов игольчатой формы, а при концентрации кислоты, достаточной для образования растворимой кислой соли Tb($d2 \ni \Gamma \Phi \cdot d2 \ni \Gamma \Phi K$)₃ – две жидкие фазы [152,153].







Рисунок 22 - Микрофотографии (сканирующая электронная микроскопия) высушенного органогеля, полученного в системе Tb(OH)₃ – Д2ЭГФК – декан – вода. Исходная концентрация Д2ЭГФК в органической фазе 0,3 моль/л; Соотношение молярных концентраций С_{Д2ЭГФК}/С_{Тb(OH)3}: (a) и (b) – 1.4; (c) – 1.5. Органогель после получения стоял при комнатной температуре: (a) - 1 день; (b) -8 недель; (c) - 12 недель [152,153]

При изучении структурообразования в ходе массопереноса было показано образование структурированного слоя толщиной до нескольких десятков микрометров вблизи межфазной границы при контакте водного раствора Tb(NO₃)₃ с раствором Д2ЭГФК в декане. Анализ с помощью поляризационного микроскопа показал, что в системе водный раствор нитрата тербия – раствор Д2ЭГФК в

78

декане в межфазной области образуются как участки с преимущественно аморфной структурой и небольшой долей кристаллической фазы (Рисунок 23 а и b), так и участки с преобладанием кристаллов (Рисунок 23 с и d) [152,153].



Рисунок 23 - Вид межфазной области при контакте фаз 1.0 М раствора Д2ЭГФК в декане (*фаза 1*) с 0.3 М водным раствором Tb(NO₃)₃ (*фаза 2*): (a), (b) – 10 мин после контакта фаз; (c), (d) – 20 мин после контакта фаз; (a), (c) – поляризаторы не скрещены; (b), (d) – поляризаторы скрещены. Длина отрезка 100 мкм [152]

Толщина слоя, образующегося в межфазной области, достигает десятков мкм, она выше при больших концентрациях Tb(NO₃)₃ в водной фазе. Средние значения толщины слоя, определенные по результатам исследования

структурообразования на линейных участках межфазной границы в 10 параллельных опытах, возрастают пропорционально корню квадратному из времени (Рисунок 24). Такой вид зависимости хорошо согласуется с теорией диффузионной кинетики для случая образования на межфазной границе пленки из продуктов реакции [152].



Рисунок 24 - Средние значения толщины структурированного слоя, возникающего в межфазной области при контакте 1,0 M раствора Д2ЭГФК в декане с водным раствором Tb(NO₃)₃ с концентрацией: 1 - 0,1 M, 2 - 0,3 M, 3 - 1,0 M [152]

Методом сканирующей электронной микроскопии было показано, что структурированный слой, возникающий в ходе экстракции тербия раствором Д2ЭГФК в декане, состоит из участков, аналогичных по строению с органогелями основных ди-(2-этилгексил)фосфатов и осадка средних ди-(2-этилгексил)фосфатов [152].

Мицеллы в экстракционных системах

Многие экстрагенты, применяемые для жидкостной экстракции металлов, имеют в составе молекулы полярную и неполярную часть и обладают

поверхностной активностью. Например, изучены изотермы межфазного диалкилфосфорных, растворов диалкилфосфоновых натяжения для и диалкилфосфиновых кислот в додекане, контактирующих с водным 1 М раствором азотной кислоты [154]. Определены критические концентрации ассоциации и мицеллообразования в толуоле для таких экстрагентов, как трибутилфосфат, ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота, три-н-толилфосфат, триизоамиловый эфир фосфорной кислоты и триоктилфосфиноксид [155]. Площадь, приходящаяся на одну молекулу Д2ЭГФК на межфазной границе, для растворов Д2ЭГФК в алканах в равновесии с 0,1 М раствором HCl увеличивалась с уменьшением длины углеводородной цепи алкана от 82 Å² для гексадекана до 123 Å² для октана [156]. Исследовано межфазное натяжение в экстракционной системе раствор Д2ЭГФК в гексане – водные растворы хлоридов Na, Mg, Ca, Sr, Ва, Со, Ni и Си при различных концентрациях Д2ЭГФК и ионов металлов и разных величинах рН равновесной водной фазы, определены значения ККМ. Показано, что в присутствии катионов металлов Д2ЭГФК на межфазной границе «вода-масло» и в составе обратных мицелл не димеризована, как в объеме органической фазы, и образует с катионами двухвалентных металлов средние соли состава $Me(Д2ЭГ\Phi)_2[157]$.

Было показано существование обратных мицелл ди-(2-этилгексил)фосфата натрия (Д2ЭГФNа) в бензоле и в циклогексане в присутствии воды, для бензола значение ККМ составило $8 \cdot 10^{-3}$ М, среднее число агрегации 12 ± 1 , площадь, занимаемая одной молекулой на межфазной границе была 64 Å² [158,159]. Обнаружено, что Д2ЭГФNа в бензоле при малом содержании воды W<3,0 образует стержнеобразные кристаллиты порядка 300 нм длиной, при более высоких значениях W в системе существуют несферические обратные мицеллы [160,161]. Гигантские стержнеобразные мицеллы Д2ЭГФNa обнаружены в безводном гептане, введение воды приводит к уменьшению их размера и снижению вязкости системы, а при высоких концентрациях Д2ЭГФNa – к образованию микроэмульсии [162,163]. Описаны стержнеобразные обратные мицеллы ди-(2-этилгексил)фосфата аммония в безводном циклогексане, введение воды приводит к уменьшению длины мицелл, при W>5 в системе образуется микроэмульсия со сферическими каплями; площадь, занимаемая одной молекулой на межфазной границе в микроэмульсии составляет 63±3 Å² [164].

стержнеобразные Известны обратные мицеллы ди-(2средних этилгексил)фосфатов двухвалентных катионов Са, Со, Ni, Cu, Mn циклогексане. Радиус мицелл составляет 0,75-0,9 нм, длина от 8 нм (для Ni²⁺) до 30 нм (для Mn²⁺). Введение воды в безводный циклогексан не влияет на форму мицелл $Ca(Д2ЭГФ)_2, Co(Д2ЭГФ)_2$ и Mn(Д2ЭГФ)_2, вызывает переход от стержнеобразных к сферическим мицеллам для $Cu(Д2 \Im \Gamma \Phi)_2$ и превращение сферических мицелл в цилиндрические для Ni(Д2ЭГФ)₂ [165]. Как стержнеобразные мицеллы можно рассматривать и координационные полимеры с длиной цепи до 53 нм и радиусом 0,9-1,0 нм среднего ди-(2-этилгексил)фосфата кобальта (II) в дейтериобензоле [134]. Показано образование цилиндрических обратных мицелл, содержащих ди-(2-этилгексил)фосфат никеля и небольшое количество Д2ЭГФNa при экстракции никеля из нитратной среды раствором Д2ЭГФК в гептане [166]. Структура обратных мицелл ди-(2-этилгексил)фосфатов Ni(II), Co(II), Pb(II) и Zn(II) была рассчитана методом молекулярного моделирования [167].

Средние ди-(2-этилгексил)фосфаты трехвалентных катионов – La³⁺, Pr³⁺, Nd³⁺, Eu³⁺ в гептане и в смеси гептана с 20% октанола [168] и Al³⁺ в циклогексане [165] не образуют мицеллы при комнатной температуре. Трехвалентные катионы в составе таких ди-(2-этилгексил)фосфатов со всех сторон окружены шестью неполярными «хвостами» 2-этилгексила, что не способствует образованию мицелл. Для средних ди-(2-этигексил)фосфатов лантаноидов и иттрия характерно формирование координационных полимеров, что приводит к образованию осадков твердой фазы и органогелей, как это описано в предыдущем разделе.

Обобщенная модель агрегации комплексов металл-эксрагент в экстракционных системах с фосфорорганическими кислотами была предложена R.D. Neuman с соавторами. Согласно этой модели, при низком насыщении экстрагента извлекаемым металлом в органической фазе образуются кислые ди-(2-этилгексил)фосфаты, такие как Ме(Д2ЭГФ•Д2ЭГФК)₂ для двухвалентных катионов. При постепенном насыщении экстрагента происходит формирование и рост линейных агрегатов (координационных полимеров), аналогично образованию предмицеллярных ассоциатов ПАВ. При превышении определенной критической концентрации (порядка 10⁻³ – 10⁻² М для Д2ЭГФК, находящейся в равновесии с водным раствором соли металла) происходит реорганизация структуры агрегатов и формирование обратных мицелл, что сопровождается солюбилизацией воды. В зависимости от состава и условий, могут формироваться как сферические, так и цилиндрические мицеллы [169].

Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы в экстракционных системах

Соли одновалентных катионов и экстрагентов-кислот, таких как Д2ЭГФК, могут формировать микроэмульсии. Например, изучено образование обратной микроэмульсии при контакте раствора 1 М Д2ЭГФК и 18 % вторичного октилового спирта в керосине с 10 М водными растворами NaOH, KOH и NH₄OH [170]. Показаны микроэмульсии с широкой областью существования в системах Д2ЭГФNH₄ – вода – гептан, пентан, нонан, циклогексан и изооктан [164,171]. Описана обратная микроэмульсия в системе натриевая соль нафтеновых кислот смесь 80%(об.) н-гептана и 20%(об.) 2-октанола – вода, при введении солей Ln³⁺ микроэмульсия разрушается [168]. Обратная микроэмульсия образуется в экстракционной системе с частично нейтрализованным концентрированным коммерческим экстрагентом Versatic 10 раствором аммиака (смесь высокоразветвленных изомеров С₁₀ монокарбоновых кислот); однофазная область с максимальной солюбилизационной емкостью по воде наблюдалась при степени нейтрализации 50% [172].

Наиболее подробно изучены микроэмульсии ди-(2-этилгексил)фосфата натрия. Для системы Д2ЭГФNa – гептан – вода исследован переход от обратных мицелл к бинепрерывной и прямой микроэмульсии, на фазовой диаграмме определена область существования микроэмульсии [163]. Определена область существования микроэмульсии [163]. Определена область существования микроэмульсии д2ЭГФNa – декан – вода и Д2ЭГФNa –

керосин – вода [111,115]. Изучена фазовая диаграмма системы Д2ЭГФNа - гептан – водный раствор NaCl [173,174]. Описано образование обратных микроэмульсий в системах Д2ЭГФNa - изооктан – вода и Д2ЭГФNa - толуол – вода при добавлении длинноцепочечных алифатических спиртов [175,176]. Обратная микроэмульсия существует в системе Д2ЭГФNa – толуол – октанол-1 – нитрат лантана – вода при температурах выше 65-80 °C; введение соли La³⁺ в микроэмульсию при комнатной температуре приводит к ее разрушению [177], это согласуется с тем, что ди-(2-этилгексил)фосфаты лантаноидов при комнатной температуре не образуют мицеллы [168].

Присутствие «дополнительной» Д2ЭГФК, не связанной с ионами Na⁺, заметно влияет на область существования микроэмульсии Д2ЭГФNa. Например, для системы Д2ЭГФNa - Д2ЭГФК – гептан – вода повышение концентрации Д2ЭГФК в смеси ПАВ вызывает сначала повышение солюбилизационной емкости микроэмульсии по воде, а затем ее снижение [178]. Расширение, последующее сужение и исчезновение однофазной области микроэмульсии с ростом концентрации Д2ЭГФК в смеси Д2ЭГФNa+Д2ЭГФК показано для системы Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – толуол – вода [179]. Подробно изучено влияние экстрагента Д2ЭГФК на область существования, свойства и структурную организацию микроэмульсии Д2ЭГФNa в декане [114].

Ди-(2-этилгексил)фосфат натрия способен также к образованию везикул и лиотропных жидких кристаллов. Описано появление везикул в бинарной системе Д2ЭГФNа – вода при $C_{d23\Gamma\Phi Na}$ >0,02 M (>0,69%масс.) [180]. В другой статье получены сходные результаты - образование везикул Д2ЭГФNа в воде наблюдалось при концентрации выше 14,5•10⁻³ M (при температуре 25 °C); при концентрации 0,14 M диаметр везикул составлял 20-100 нм. При концентрациях Д2ЭГФNа выше 50%(масс.) в бинарной системе Д2ЭГФNа – вода образуются ламеллярные жидкие кристаллы, при $C_{d23\Gamma\Phi Na}$ >78%(масс.) – обратные кубические, безводный Д2ЭГФNа формирует обратную гексагональную фазу [181]. Были показаны области существования микроэмульсии, жидких кристаллов и равновесий с участием этих фаз в системе Д2ЭГФNа – декан – вода [111].

Позднее была определена область существования жидких кристаллов вблизи оси «Д2ЭГФNa – вода» в тройной системе Д2ЭГФNa – толуол – вода и в четырехкомпонентной системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – толуол – вода при содержании Д2ЭГФNa в смеси Д2ЭГФNa+Д2ЭГФК 50% и выше [179]. Показано образование лиотропных жидких кристаллов в системе Д2ЭГФNH₄ – вода; при повышении концентрации Д2ЭГФNH₄ наблюдается последовательный переход от ламеллярной фазы к обратной кубической и обратной гексагональной фазе [164].

Влияние мицелл и микроэмульсий на основные параметры экстракции

Образование мицелл и микроэмульсий в органической фазе при экстракции металлов может влиять на основные параметры экстракционного процесса – коэффициенты распределения и скорость экстракции [182-184].

К. Osseo-Asare теоретически обосновал влияние обратных мицелл и микроэмульсий на коэффициент распределения металла. При формировании мицелл за счет введения ПАВ наблюдаемый коэффициент распределения представляет собой сумму вкладов от распределения в органическую фазу комплекса «металл-ПАВ» (т.е. распределения в отсутствие экстрагента) и комплекса «металл-экстрагент-ПАВ [182]:

 $D_{obs} = D_0 + D_m \tag{1}$

где D₀ - коэффициент распределения металла в отсутствие экстрагента, но в присутствии ПАВ; при постоянном значении pH зависимость логарифма D₀ от логарифма концентрации ПАВ представляет собой возрастающую прямую линию;

D_m - коэффициент распределения комплекса "металл-экстрагент-ПАВ"; при постоянном pH с ростом концентрации ПАВ значение логарифма D_m проходит через максимум.

Таким образом, было теоретически обосновано и экспериментально показано наличие локального максимума на зависимости наблюдаемого коэффициента распределения металла от концентрации ПАВ в экстракционной системе [182].

Известны примеры значительного роста коэффициента распределения кальция(II), цинка(II), Ni(II) и Co(II), при образовании обратных мицелл ди-(2этилгексил)фосфатов этих металлов [169]. Показано увеличение коэффициента распределения кальция, лантана и циркония при реализации мицеллярного механизма экстракции этих металлов Д2ЭГФК за счет добавления в органическую фазу определенных количеств октанола [185,186]. При экстракции Al(III) и Zn(II) в обратную микроэмульсию, содержащую экстрагент Д2ЭГФК, ПАВ дидодецилбензолсульфонат и соПАВ бутанол в керосине, наблюдали десятикратный рост извлечения Al и снижение извлечения Zn по сравнению с раствором Д2ЭГФК [187].

Влияние мицелл и микроэмульсий на кинетику экстракции металлов проанализировано в обзорной работе J. Szymanowski и C. Tondre [183]. При рассмотрении влияния ПАВ (как специально введенных в экстракционную систему, так и поверхностно-активных экстрагентов и их соединений с металлами) на кинетику экстракции нужно учитывать следующие явления: модификацию межфазной границы за счет адсорбции молекул ПАВ; катализ массопереноса через межфазную границу при образовании промежуточного комплекса с веществом, более гидрофильным, чем экстрагент; образование прямых и обратных мицелл; образование микроэмульсии; спонтанную поверхностную конвекцию в результате градиента межфазного натяжения (эффект Марангони); т.е. влияние ПАВ на кинетику может быть сложным и неоднозначным. В этой же работе приведены многочисленные примеры повышения скорости экстракции металлов при образовании обратных мицелл и микроэмульсий за счет введении ПАВ или ПАВ+соПАВ в экстракционную систему, однако в некоторых случаях увеличения скорости экстракции не наблюдалось [183]. Влияние обратных мицелл и капель обратных микроэмульсий на скорость массопереноса между водной и органической фазами объясняют их высокой удельной поверхностью и их участием в переносе ионов металлов из водной в органическую фазу за счет взаимодействия с межфазной границей

86

«масло-вода» и обмена содержимым между водным ядром мицелл (или капель микроэмульсии) и водной фазой [183,188,189].

Применение обратных микроэмульсий и обратных мицелл для жидкостной экстракции металлов

Поскольку мицеллы и микроэмульсии в ряде случаев улучшают параметры жидкостной экстракции металлов, то это дает возможность разработать новые экстракционные процессы с их участием.

Было предложено использовать в жидкостной экстракции обратные микроэмульсии, находящиеся в равновесии с водной фазой, из которой идет извлечение (микроэмульсионные системы типа Винзор II). Органическую фазу (раствор экстрагента, ПАВ и (или) соПАВ) приводят в контакт с исчерпываемым водным раствором, при этом в органической фазе формируется обратная микроэмульсия, которая находится в равновесии с водной фазой. При таком подходе достигается более высокое извлечение металла в органическую фазу.

Возможны два способа формирования обратной микроэмульсии для экстракции металлов:

1) экстрагент играет роль ПАВ, он образует обратные мицеллы в исходной органической фазе, и при ее контакте с водным раствором получается микроэмульсионная система Винзор II;

2) экстрагент не образует обратные мицеллы в органической фазе, поэтому для формирования микроэмульсии в систему дополнительно вводят ПАВ и (или) соПАВ [28].

В качестве примера реализации первого способа можно указать экстракцию ионов Co²⁺ из водного раствора CoSO₄ при контакте с толуольным раствором Д2ЭГФК, частично нейтрализованной при реакции с NaOH или NH₄OH. При этом формировалась обратная микроэмульсия в равновесии с водной фазой. Извлечение кобальта возрастало от нескольких % до 98 % при увеличении степени нейтрализации Д2ЭГФК от 0 до 40 %, что соответствует микроэмульсии с наибольшей солюбилизационной емкостью по воде [190]. Пример второго

способа получения обратной микроэмульсии для экстракции металлов – экстракция Re(VII) и его отделение от Mo(VI) в микроэмульсионной системе ПАВ Triton X-100 (октилфенол этоксилат) – экстрагент N235 (триалкиламин) – соПАВ изоамиловый спирт – гептан – водный раствор NaCl, NH₄ReO₄ и HCl [191]. Недавние примеры экстракции металлов в микроэмульсионных системах представлены в таблице 4.

Таблица 4. Примеры экстракции металлов в микроэмульсионных системах Винзор II

N⁰	Извлекаемый	Экстрагент	Микроэмульсионная	Год	Ссылка
	металл		система		
1	V(V)	Aliquat 336	Aliquat 336 – изоамиловый	2020	192
		(хлорид	спирт – гептан – водный		
		триоктилмети	раствор NaCl и NaOH		
		ламмония)			
2	Co(II), Mn(II)	додеканоат	додеканоат натрия – н-	2019	31
		натрия,	пентанол – гептан –		
		олеат натрия	водный раствор NaCl,		
			CoCl ₂ и MnCl ₂ ;		
			олеат натрия – н-пентанол		
			– гептан – водный раствор		
			NaCl, CoCl ₂ и MnCl ₂		
3	Co(II)	Д2ЭГФК	Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК –	2019	190
		+Д2ЭГФNа,	толуол – водный раствор		
		Д2ЭГФК+	CoSO ₄ ;		
		Д2ЭГ Φ NH ₄	Д2ЭГФИН4 – Д2ЭГФК –		
			толуол – водный раствор		
			CoSO ₄ ;		
4	Mn(II)	олеат натрия	олеат натрия – н-пентанол	2018	193

N⁰	Извлекаемый	Экстрагент	Микроэмульсионная	Год	Ссылка
	металл		система		
			– гептан – водный раствор		
			NaCl и MnCl ₂		
5	V(V)	N263 (хлорид	N263 – изоамиловый спирт	2018	194
		метилтриок-	– гептан – водный раствор		
		тиламмония)	NaCl и Na ₃ VO ₄		
6	Re(VII) и его	N263 (хлорид	N263 – ТБФ – гептан –	2016	195
	отделение от	метилтри-	водный раствор NaCl,		
	Mo(VI)	октил-	NH ₄ ReO ₄ и HCl (в том		
		аммония)	числе в присутствии		
			MO(VI))		
7	Pd(II) и его	[Si4mim]Cl	[Si4mim]Cl – н-гексанол –	2016	196
	отделение от	(хлорид 1-	гептан – водный раствор		
	Cu(II), Co(II),	метил-3-[три-	NaCl, PdCl ₂ и HCl (в том		
	Ni(II), Fe(III),	(триметилсил	числе в присутствии		
	Al(III), Zn(II),	окси)]силил-	хлоридов Cu(II), Co(II),		
	Ce(III), Li(I),	пропил	Ni(II),		
	Mg(II), Sn(IV)	имидазолия)	Fe(III), Al(III), Zn(II),		
			Ce(III), Li(I), Mg(II),		
			Sn (IV))		
8	Re(VII)	N235	Triton X-100 – N235 –	2015	191
	и его	(триалкил-	изоамиловый спирт –		
	отделение от	амин)	гептан – водный раствор		
	Mo(VI)		NaCl, NH ₄ ReO ₄ и HCl (в		
			том числе в присутствии		
			MO(VI))		
9	Co(II)	АОТ (бис-2-	АОТ – н-пентанол – гептан	2012	197
		этилгексил)	– водный раствор NaCl и		

N⁰	Извлекаемый	Экстрагент	Микроэмульсионная	Год	Ссылка
	металл		система		
		сульфосукци-	CoCl ₂		
		нат натрия			
10	Th(IV)	Д2ЭГФК+	Д2ЭГФNа – Д2ЭГФК – н-	2012	198
		Д2ЭГФNa,	октанол – гептан – водный		
		Д2ЭГФК+	раствор Th(NO ₃) ₄ ;		
		AOT	АОТ – Д2ЭГФК – н-		
			октанол – гептан – водный		
			раствор Th(NO ₃) ₄		
11	Eu(III)	олеат натрия	олеат натрия – пентанол –	2012	199
			гептан – водный раствор		
			NaCl и EuCl ₃		
12	Au(III)	[C14mim]Br	[C14mim]Br – гексанол –	2012	200
	и его	(бромид 1-н-	циклогексан – водный		
	отделение от	тетрадецил-3-	раствор HCl и HAuCl ₄ (в		
	Cu(II), Cd(II),	метилимид-	том числе в присутствии		
	Co(II), Ni(II),	азолия,	хлоридов Cu(II), Cd(II),		
	Sb(III), Fe(III),	ионная	Co(II), Ni(II), Sb(III),		
	Al(III), Sn(IV))	жидкость)	Fe(III), Al(III), Sn(IV))		
13	Au(III)	СТАВ	СТАВ – изоамиловый	2011	201
		(бромид	спирт – гептан – водный		
		цетилтримети	раствор Na ₂ SO ₃ , HAuCl ₄ и		
		л аммония)	HC1		

Аналогично обратным микроэмульсиям, для экстракции металлов можно использовать обратные мицеллы. Например, в серии работ А.И. Булавченко с соавторами изучено экстракционное извлечение из кислых сульфатно-хлоридных растворов анионных комплексов Pt(IV) и Au(III) с помощью обратных мицелл

оксиэтилированных ПАВ, таких как Triton N-42 в декане, и смешанных мицелл нескольких ПАВ [202-204].

Нужно отметить, что для извлечения органических веществ, в том числе белков, обратные мицеллы и микроэмульсии получили существенно большее распространение, чем для экстракции металлов. Солюбилизация белковых молекул в обратных мицеллах или каплях обратной МЭ и последующая стадия реэкстракции позволяет выделять их из водной среды с высокой степенью извлечения и с сохранением активности ферментов [28-30]. Тот факт, что применение обратных мицелл и микроэмульсий для экстракции металлов не получило широкого распространения, объясняется, вероятно, сложностью предлагаемых систем. В отличие от экстракции металлов, при извлечении белков не происходит химической реакции, т.е. это более простые системы с точки зрения их описания. Для экстракционной системы с химической реакцией и со структурированной органической фазой (мицеллы или микроэмульсия) становится довольно сложно предсказать и смоделировать поведение, особенно в условиях реального технологического процесса, в присутствии различных примесей. Микроэмульсии и мицеллы, образующиеся в экстракционных системах, могут быть более востребованы не в жидкостной экстракции металлов, а в смежных областях.

Другие пути применения структурообразования в экстракционных системах

Структурообразование В экстракционных системах С соединениями металлов можно применять для получения металлических и оксидных наночастиц. Например, результаты исследований в области межфазного синтеза и самосборки наночастиц, пленок, 3D-материалов на границе раздела фаз в системах жидкость-жидкость, в том числе в экстракционных системах, приведены в вышедшей в 2021 году обзорной работе Е.Н. Голубиной и Н.Ф.Кизима [205].

91

Для синтеза наночастиц можно использовать процесс образования твердых частиц при химической реакции, происходящей вблизи границы раздела двух жидких фаз, аналогичный образованию осадков в межфазной области, «межфазных пленок» и «crud» в экстракционных системах. Предложены новые методы получения микро- и наночастиц оксида цинка и оксида железа (магнетита) в двухфазных водных экстракционных системах, содержащих полиэтиленгликоль. Одна из фаз содержала исходную соль (или соли) металла, другая – осадитель (NaOH или NH4OH), в межфазной области наблюдалось образование твердых частиц [206,207]. Известны аналогичные способы синтеза наночастиц на межфазной границе «масло-вода» в системах, не являющихся экстракционными. Например, описаны получение наночастиц Fe₃O₄ методом соосаждения на межфазной границе «вода – циклогексан», в качестве осадителя использовали ди-н-пропиламин [208], синтез наночастиц золота на межфазной границе при реакции восстановителя декаметилферроцена в гексане с водным раствором AuCl₄⁻ [209].

Можно синтезировать наночастицы, используя мицеллы и микроэмульсии в экстракционных системах. Например, изучено образование наночастиц золота в обратных мицеллах неоинного ПАВ Triton N-42 в декане восстановлением гидразином AuCl₄⁻ после его экстракции из кислых сульфатно-хлоридных растворов [210].

В качестве темплата для синтеза наночастиц и наноматериалов можно применять структурированную третью фазу, образующуюся в экстракционных системах с нейтральными фосфорорганическими экстрагентами. Описано получение наночастиц TiO₂ размером 20 нм в форме анатаза при воздействии раствора аммиака на третью фазу, образующуюся в экстракционной системе трибутилфосфат – керосин – водный раствор H₂SO₄–TiOSO₄ [211]. Показан синтез мезопористого ZrO₂ при осаждении раствором аммиака Zr(IV) в третьей фазе в экстракционной системе триоктилфосфиноксид или триалкилфосфиноксид – керосин – водный раствор ZrOCl₂ и HCl [212]. Полые микросферы из CeF₃, допированного Tb³⁺, были получены в экстракционной системе, содержащей комплекс из экстрагентов Cyanex 272 (бис(2,4,4-триметилпентил)фосфиновая кислота) и Aliquat 336 (хлорид метилтриоктиламмония) в н-гептане и водный раствор Ce³⁺, Tb³⁺ и HNO₃, при обработке третьей фазы раствором NaBF₄ [213]. Синтезированы цветочноподобные наноструктуры CePO₄ на границе двух жидких фаз при контакте третьей фазы экстракционной системы, насыщенной Ce(III), и водного раствора, содержащего фосфат-ионы [214].

Предложено использовать прямые мицеллы, содержащие подходящий ПАВ, экстрагент или комплексообразователь, для извлечения металлов из водной фазы. В отличие от жидкостной экстракции, органический растворитель в систему не вносится. Ионы металла распределяются из водного раствора в прямые мицеллы, которые затем отделяются. Такой метод позволяет концентрировать выделяемый металл в небольшом объеме мицеллярной псевдофазы. Этот подход можно применять для очистки сточных вод, где загрязнитель находится в малых концентрациях, И для предварительного концентрирования металла В аналитической химии. Мицеллы можно отделить от водного раствора с помощью ультрафильтрации, используя мембрану с порами нужного размера – этот метод известен как мицеллярно-усиленная ультрафильтрация (micellar enhanced ultrafiltration). Другой способ основан на осаждении обогащенной ПАВ и выделяемым металлом фазы (коацервата) при изменении температуры или добавлении соли – это метод экстракции в точке помутнения (cloud point extraction) [215-218].

В качестве примеров использования прямых мицелл для экстракции металлов можно привести недавно опубликованные работы по извлечению иона $UO_2^{2^+}$ мицеллами неионного ПАВ Triton X-100, содержащего экстрагент Д2ЭГФК [219], по экстракции хлорокомплексов Au(III), Pd(II), Pt(IV) из раствора HCl с мицелл Triton X-100, содержащих ионную жидкость помощью хлорид три(гексил)тетрадецилфосфония [220], извлечение Со смешанными мицеллами ПАВ моно-н-додецилового неионного эфира октаэтиленгликоля И додецилсульфата натрия, содержащими экстрагент Cyanex 272 (бис-2,4,4триметилпентилфосфиновую кислоту) [221], отделение UO_2^{2+} от Th⁴⁺ и Ln³⁺ при

93

помощи мицелл неионного ПАВ Triton X-114, содержащих экстрагент Cyanex 301 (бис-2,4,4-триметилпентил)дитиофосфинат) [222].

Микроэмульсии на основе Д2ЭГФNa можно применять для частичного растворения твердой фазы. Был предложен метод микроэмульсионного выщелачивания, который предполагает извлечение металлов из природного или техногенного сырья (концентратов, шламов, зол, пылей и т.д.) путём его контакта с экстрагент-содержащей микроэмульсией. При этом происходит селективное извлечение целевых компонентов и их включение в капли микроэмульсии (экстракция) уже на стадии обработки твердой фазы (выщелачивания), то есть совмещение выщелачивания И экстракции [116,117]. Более подробно микроэмульсионное выщелачивание металлов с будет рассмотрено в главе 4.

Микроэмульсии в качестве наноструктурированных носителей реагентов могут использоваться для других процессов с участием твердой фазы, например для химического полирования металлов. Механизм такого полирования, вероятно, заключается в ограничении диффузии полирующего агента (кислоты) к ровным участкам и углублениям на поверхности металла и преимущественном растворении выступов за счет локализации кислоты в каплях размером порядка 10 Была показана возможность снижения шероховатости HM. поверхности алюминиевой фольги при ее обработке обратной микроэмульсией Д2ЭГФNa в керосине, содержащей соляную кислоту. При времени полирования 2 часа среднеарифметическая шероховатость поверхности снижалась с 54 нм до 28 нм при концентрации кислоты в микроэмульсии 0,026 моль/л. Показано, что именно использование наноструктурированной среды (микроэмульсии) позволяет существенно снизить шероховатость поверхности алюминиевой фольги. Составы, не образующие микроэмульсии (водный раствор соляной кислоты, раствор аддукта трибутилфосфата с соляной кислотой в керосине, дисперсия Д2ЭГФNa в водном растворе соляной кислоты), не обладают полирующим действием. Полученные результаты могут стать основой для разработки новых методов химического полирования металлов [223].

3.2. Микроэмульсии в системах Д2ЭГФNа – углеводородный растворитель – вода в отсутствие экстрагента

Согласно литературным данным (раздел 3.1.), Д2ЭГФNa образует обратные мицеллы, обратные и бинепрерывные и прямые микроэмульсии, везикулы и лиотропные жидкие кристаллы. Аналогично системам с широко известным ПАВ бис-2-этилгексил)сульфосукцинатом натрия (АОТ), для образования микроэмульсий Д2ЭГФNa в углеводородных растворителях (гептан [163], толуол [179]) не требуется присутствие соПАВ. Образование микроэмульсий Д2ЭГФNa в углеводородных растворителях.

Была впервые исследована фазовая диаграмма системы Д2ЭГФNа – декан – вода в широком диапазоне концентраций Д2ЭГФNа и выделена область существования микроэмульсии; ранее образование микроэмульсий Д2ЭГФNа в декане не изучалось [111]. На рисунке 25 представлена фазовая диаграмма, полученная при 20 °C. На диаграмме показаны области существования обратных мицелл и обратной микроэмульсии (область 1, область выделена серым), жидких кристаллов (область 2), а также области равновесия двух и трех фаз: раствор Д2ЭГФNа в декане – микроэмульсия (область 3), микроэмульсия – жидкие кристаллы (область 4), раствор Д2ЭГФNа в декане – микроэмульсия – жидкие кристаллы (область 5) и раствор Д2ЭГФNа в декане – жидкие кристаллы (область 5).

В области начальных концентраций Д2ЭГФNa 1,45-1,55 моль/л при значениях W, равных 25 и выше (где на фазовой диаграмме сближаются границы областей 1,3,4 и 5) достаточно небольших изменений состава системы или внешних условий, чтобы перейти от одного типа фазовых равновесий к другому, например от микроэмульсии к двух- или трехфазному равновесию. Поэтому на участке фазовой диаграммы, где наблюдается сближение областей 1,3,4 и 5, границы проведены пунктиром.



Рисунок 25 - Фазовая диаграмма системы Д2ЭГФNа - декан - вода при температуре 20 °C. **1** - микроэмульсия в/м, **2** - жидкие кристаллы, **3** - раствор Д2ЭГФNа в декане – микроэмульсия, **4** - микроэмульсия – жидкие кристаллы, **5** - раствор Д2ЭГФNa в декане – микроэмульсия – жидкие кристаллы, **6** - раствор Д2ЭГФNa в декане – микроэмульсия – жидкие кристаллы, **6** - раствор Д2ЭГФNa в декане – жидкие кристаллы [111]

Изученные фазовые равновесия в системе Д2ЭГФNа - декан - вода сходны с равновесиями в системе, содержащей аналогичное по строению ПАВ - бис-(2этилгексил)сульфосукцинат натрия (AOT). На фазовой диаграмме системы AOT - декан - вода при 25 °C [224], отмечаются области, аналогичные по форме и расположению областям, выделенным на рисунке 25. Это области существования обратной микроэмульсии, ламеллярных жидких кристаллов, равновесий микроэмульсия - изотропная органическая фаза, микроэмульсия - жидкие кристаллы, область трехфазного равновесия изотропная органическая фаза - микроэмульсия - жидкие кристаллы.

96

Отметим, что по форме и расположению область существования микроэмульсии в изученной системе Д2ЭГФNa – декан – вода сходна с таковой в системе Д2ЭГФNa – гептан – вода при 20 °С [163], однако имеется и ряд отличий. В последней системе эта область простирается до очень высоких значений W (> 200). При повышении концентрации воды наблюдается переход от обратных мицелл сразу к бинепрерывной микроэмульсии без образования обратной микроэмульсии и переход от бинепрерывной к прямой микроэмульсии при больших значениях W. B изученной системе Д2ЭГФNa - декан - вода прямая микроэмульсия при 20 °С не была обнаружена. В системе Д2ЭГФNa – гептан – вода наблюдались следующие виды равновесий: раствор Д2ЭГФNa и воды в микроэмульсия – «твердообразная И микроэмульсия фаза гептане _ гидратированного Д2ЭГФNа», равновесий трех фаз не было отмечено. Область Д2ЭГФNа, соответствующая области высоких концентраций возможной существования жидких кристаллов, не исследовалась. Вероятно, более высокая растворимость воды и Д2ЭГФNa в гептане по сравнению с деканом объясняет значительно большую (по W) область существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – гептан – вода, что делает возможным существование прямой микроэмульсии в обогащенной водой области фазовой диаграммы.

Область существования жидких кристаллов в тройной системе Д2ЭГФNа – углеводородный растворитель – вода (Рисунок 25) была показана впервые [111], ранее жидкие кристаллы Д2ЭГФNa были описаны только для бинарной системы Д2ЭГФNa – воды [181]. Для системы Д2ЭГФNa – толуол – вода недавно была показана сходная фазовая диаграмма при 25 °C, на которой выделена широкая однофазная область микроэмульсии, область жидких кристаллов, расположенная вдоль оси «Д2ЭГФNa – вода», и область равновесий микроэмульсия – органический растворитель [179]. На рисунке 26 представлена микрофотография через скрещенные поляризаторы образца жидких кристаллов, существующих в системе Д2ЭГФNa - декан - вода в области концентраций Д2ЭГФNa выше 2,5 моль/л. Полученная текстура имеет вид, характерный для жидких кристаллов ламеллярного строения.



Рисунок 26 - Микрофотография жидких кристаллов ди-(2этилгексил)фосфата натрия через скрещенные поляризаторы. С_{Д2ЭГФNa} = 2,7 моль/л, W = 4,0. Длина отрезка 100 мкм [111]

В других алифатических углеводородах также возможно образование микроэмульсии Д2ЭГФNa. Была исследована область существования микроэмульсии Д2ЭГФNa в гексане, смеси гексан–декан (в соотношении 1:1 по объему) и керосине в диапазоне концентраций ди-(2-этилгексил)фосфата натрия в органической фазе от 1,0 до 2,0 моль/л [225]. Данные сравнивались с результатами для системы Д2ЭГФNa - декан – вода. На рисунке 27 показана фазовая диаграмма, где отмечена граница области существования микроэмульсии в системах с различными углеводородными растворителями.

Форма областей существования микроэмульсии для всех четырех изученных систем имеет сходный вид (Рисунок 27): при возрастании концентрации Д2ЭГФNa сначала расширяется в сторону больших концентраций воды, проходит через максимум, а затем сужается. Одинаковы и фазовые равновесия, существующие при концентрации воды, превышающей границы существования микроэмульсии: в области низких концентраций Д2ЭГФNa (до воды) максимума по концентрации ЭТО равновесие микроэмульсии С органическим растворителем, в области высоких концентраций Д2ЭГФNa (после

максимума по концентрации воды) это равновесие микроэмульсии с жидкими кристаллами.



Рисунок 27 - Граница областей существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNа – органический растворитель – вода. Т=20 °С. Растворители: 1 – гексан; 2 – смесь гексан-декан (1:1 об.); 3 – керосин; 4 – декан [225]

Микроэмульсии в гексане, смеси гексан–декан (1:1 об.) и керосине существуют в более широком диапазоне концентрации воды, чем в декане. Например, в состав микроэмульсии в керосине можно ввести более 50 % масс. воды. Более широкая область существования микроэмульсии в керосине и гексане по сравнению с деканом объясняется большей диэлектрической проницаемостью и большей растворимостью воды в них. Использование керосина в качестве органического растворителя позволяет получить микроэмульсии, стабильные в широком диапазоне концентрации воды, что перспективно для промышленного применения таких микроэмульсий.

Для того чтобы оценить влияние очистки экстрагента от примесей на структурообразование в системе Д2ЭГФNa – декан - вода, была определена

область существования микроэмульсии в системе с техническим экстрагентом [226]. На рисунке 28 на фазовой диаграмме показана область существования микроэмульсии для системы с чистой Д2ЭГФК (кривая 1) и для системы с Д2ЭГФК технического качества (кривая 2). В системе, содержащей техническую Д2ЭГФК, присутствует избыток NaOH, необходимый для нейтрализации примеси моно-(2-этилгексил)фосфорной кислоты. Поэтому при построении фазовой диаграммы учитывалась масса всего NaOH, а также масса всего экстрагента, включая основное вещество (Д2ЭГФК) и примеси.



Рисунок 28 - Область существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa - декан – вода. 1 - Д2ЭГФК чистая (98 мас.%), [NaOH]/[Д2ЭГФК]=1,0; **2** - Д2ЭГФК техническая (66 мас.%), [NaOH]/[Д2ЭГФК]=1,5. Т=20 °С [226]

Микроэмульсия Д2ЭГФNa в системе на основе технической Д2ЭГФК существует в более узкой по концентрации воды и более широкой по содержанию Д2ЭГФК+NaOH области, чем в случае с чистой Д2ЭГФК (Рисунок 28). Жидкие кристаллы в системе с технической Д2ЭГФК обнаружены не были. Вероятно, образованию жидкокристаллической фазы мешает присутствие 2-этилгексанола.

3.3. Влияние кислого экстрагента Д2ЭГФК на свойства микроэмульсий Д2ЭГФNa

Многие экстрагенты, применяемые для извлечения и разделения металлов, обладают поверхностно-активными свойствами и поэтому могут влиять на область существования, структурную организацию и физико-химические свойства экстрагент-содержащих микроэмульсий. Влияние экстрагентов на свойства микроэмульсий Д2ЭГФNa, предназначенных для извлечения металлов, было проанализировано на примере кислого экстрагента Д2ЭГФК и нейтрального экстрагента ТБФ.

Известно, что Д2ЭГФК обладает поверхностно-активными свойствами [154-156] и может выступать в качестве соПАВ, изменяя область существования микроэмульсии. Например, в микроэмульсии Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – н-гептан – вода максимум солюбилизационной ёмкости соответствует 10 мольным % Д2ЭГФК в смеси Д2ЭГФNa + Д2ЭГФК. При дальнейшем увеличении концентрации Д2ЭГФК область существования микроэмульсии в указанной системе сужалась [178]. Для системы Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – толуол – вода показано расширение, затем сужение и исчезновение однофазной области микроэмульсии с ростом концентрации Д2ЭГФК в смеси Д2ЭГФNa+Д2ЭГФК [179]. Влияние Д2ЭГФК на область существования и физико-химические свойства микроэмульсии ди-(2-этилгексил)фосфата натрия было исследовано на модельной системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода [114] и на перспективной для промышленного применения системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода [225,227].

Влияние Д2ЭГФК на область существования микроэмульсии Д2ЭГФNa

Была определена область существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNа – Д2ЭГФК – декан – вода, содержащей в органической фазе Д2ЭГФNа в концентрации 1,4 и 1,6 моль/л и различное количество Д2ЭГФК (от 0,0 до 0,4 моль/л) при T = 20 °C. Полученные результаты показаны на рисунке 29 в виде зависимости максимального содержания воды в микроэмульсии (выраженного как мольное соотношение воды и Д2ЭГФNa $W_{\kappa p.}=n_{H2Omax}/n_{Д2ЭГ\Phi Na}$) от мольного процента Д2ЭГФК в смеси Д2ЭГФNa + Д2ЭГФК.



Рисунок 29 - Граница области существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода при 20 °C. С_{д2ЭГФNa} в органической фазе микроэмульсии: **1** – 1,4 моль/л; **2** – 1,6 моль/л. Микроэмульсия существует в области ниже приведённых кривых [114]

Форма области существования микроэмульсии имеет одинаковый вид для систем с различной концентрацией Д2ЭГФNa (Рисунок 28). В системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода граница области существования микроэмульсии, содержащей 1,6 моль/л Д2ЭГФNa, находится при более высоких значениях $W_{\text{кp.}}$, чем при концентрации Д2ЭГФNa 1,4 моль/л в органической фазе. Для $C_{Д2ЭГФNa}=1,6$ моль/л точка с максимальным значением $W_{\kappa p}$ (при $x_{Д2ЭГФK}=5,9$ мольных %) соответствует следующему составу системы (мас.%): вода – 61,0; Д2ЭГФNa – 23,8; Д2ЭГФК – 1,5; декан – 13,7. Для $C_{Д2ЭГФNa}=1,4$ моль/л точка с максимальным значением $W_{\kappa p}$ (при $x_{Д2ЭГФK}=3,5$ мольных %) соответствует составу (мас.%): вода – 43,7; Д2ЭГФNa – 31,0; Д2ЭГФК – 1,1; декан – 24,2. В системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода при обеих исследованных концентрациях Д2ЭГФNa происходит увеличение солюбилизационной ёмкости микроэмульсии при добавлении небольшого количества Д2ЭГФК. Например, максимальное содержание воды в микроэмульсии с $C_{d2ЭГФNa}=1,6$ моль/л возрастает от 42,7 мас.% ($W_{\kappa p}=23$) в отсутствие Д2ЭГФК до 61 мас.% ($W_{\kappa p}=49$) при $x_{d2ЭГФK}=5,9$ мольных %. Наибольшее значение $W_{\kappa p}$ наблюдается при концентрации Д2ЭГФК в смеси ПАВ $x_{d2ЭГФK}=3,5\div6,0$ мольных %. При увеличении мольного процента Д2ЭГФК выше этого значения максимальное содержание воды в микроэмульсии плавно снижается. При $x_{d2ЭГФK}>20$ мольных % значение $W_{\kappa p}$ не превышает величину $W_{\kappa p}$. для микроэмульсии, не содержащей Д2ЭГФК (Рисунок 29).

Было изучено влияние Д2ЭГФК на область существования микроэмульсии Д2ЭГФNa в керосине. Использование керосина обусловлено практической важностью системы Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода: микроэмульсии именно в этой системе перспективны для технологического применения, они дальнейшем предложены были В для проведения микроэмульсионного выщелачивания металлов [116]. Исследование области существования микроэмульсии проводили методом титрования водой при 20 °C составов с концентрацией Д2ЭГФNa от 1,0 до 2,0 моль/л в органической фазе. Микроэмульсии содержали в органической фазе ОТ 0 ДО 0,5 моль/л Д2ЭГФК, т.е. «дополнительной» введенной сверх стехиометрического соотношения Д2ЭГФК:NaOH=1:1. Для удобства сравнения с литературными данными, результаты представлены на рисунке 30 в виде зависимости максимального содержания воды в микроэмульсии (W_{кр}) от концентрации Д2ЭГФNa в органической фазе и рисунке 31 в виде треугольной фазовой диаграммы.



Рисунок 30 - Зависимость максимального содержания воды в микроэмульсии (W_{kp}) от концентрации Д2ЭГФNa в органической фазе при концентрации Д2ЭГФK в органической фазе микроэмульсии (моль/л): **1** – 0,0; **2** – 0,1; **3** – 0,2; **4** – 0,3; **5** – 0,4; **6** – 0,5. Т=20 °C [227]



Рисунок 31 - Граница области существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода при различной концентрации Д2ЭГФК в органической фазе. T=20 °C [225]

Форма области существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa -Д2ЭГФК – керосин – вода аналогична показанной для микроэмульсии в толуоле [179]. Расширение И последующее сужение области существования микроэмульсии по воде с повышением концентрации Д2ЭГФК наблюдалось для систем с различными органическими растворителями при близких значениях мольной доли Д2ЭГФК в смеси Д2ЭГФNa и Д2ЭГФК. Максимальное значение W_{кр.} для микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода соответствует содержанию Д2ЭГФК в смеси Д2ЭГФNa+Д2ЭГФК x_{Д2ЭГФK}=4,8-7,7 мольных % [227], в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода соответствует х_{л2ЭГФК}=3,5÷6,0 мольных % [114]. Для микроэмульсии в системе Д2ЭГФNа – Д2ЭГФК – н-гептан – вода максимум солюбилизационной ёмкости наблюдался при 10 мольных % Д2ЭГФК в смеси Д2ЭГФNa и Д2ЭГФК [178].

Влияние Д2ЭГФК на электропроводность микроэмульсии

Изучение зависимостей удельной электропроводности от состава системы позволяет определить тип микроэмульсий. Была исследована удельная электропроводность микроэмульсий в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода с концентрацией Д2ЭГФNa в органической фазе 1,6 моль/л при T = 20 °C. Содержание воды W= n_{H2O}/n_{d2} эг ϕ_{Na} изменялось от 4,0 до величины, при которой наблюдалось разрушение микроэмульсии; концентрация Д2ЭГФК в органической фазе была в диапазоне от 0,0 до 0,3 моль/л.

Ha 32 представлены логарифма рисунке зависимости удельной электропроводности микроэмульсий (lgæ [См/м]) от значений W. Во всех исследованных микроэмульсиях при повышении W от 4 до 7 происходит увеличение электропроводности на 1-2 порядка, а при W>10 наблюдается электропроводности. Полобная незначительный рост зависимость электропроводности микроэмульсии от концентрации воды наблюдается при явлении перколяции электропроводности – процесса образования динамических агрегатов из отдельных капель по всему объему обратной микроэмульсии, при котором облегчается перенос зарядов между каплями. Например, перколяция электропроводности при повышении содержания воды в обратной микроэмульсии при постоянной температуре была показана в системах ПАВ – гептан – вода, где в качестве ПАВ использовались Д2ЭГФNa, смесь Д2ЭГФNa и АОТ 1:1 и АОТ. Порог перколяции в этих системах соответствует значениям W, равным 6; 35 и 70, соответственно [228]. Для микроэмульсии Д2ЭГФNa в гептане при 20 °C порог перколяции наблюдался при W = 6 [163], что близко к показанному нами.



Рисунок 32 - Зависимости логарифмов удельной электропроводности микроэмульсий в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода от соотношения молярных концентраций воды и Д2ЭГФNa. Концентрации в органической фазе микроэмульсии $C_{Д2ЭГФNa} = 1,6$ моль/л; $C_{Д2ЭГФK}$: 1 - 0,00 моль/л; 2 - 0,05 моль/л; 3 - 0,10 моль/л; 4 - 0,20 моль/л; 5 - 0,30 моль/л. T = 20 °C [114]

Методом пересечения касательных было определено, что порог объёмной перколяции в исследуемых микроэмульсиях наблюдается при W≈8. Это значение не зависит от концентрации Д2ЭГФК в органической фазе (Рисунок 32). Таким образом, в исследованной системе при W<8 водная фаза в микроэмульсии представлена в виде изолированных капель. В области W>8 в микроэмульсии существуют динамические кластеры из отдельных капель (перколированная

обратная микроэмульсия).

Необходимо отметить, что в присутствии Д2ЭГФК с концентрацией 0,05 – 0,10 моль/л удельная электропроводность изученной микроэмульсии практически не изменяется. При увеличении концентрации Д2ЭГФК в органической фазе более 0,10 моль/л электропроводность микроэмульсии снижается. Это может объясняться тем, что на состояние микроэмульсии начинает оказывать влияние хорошо известный в жидкостной экстракции процесс формирования кислых ди-(2-этилгексил)фосфатов Д2ЭГФNа•Д2ЭГФК. За счет образования солей с формами Д2ЭГФК, Д2ЭГФNa•Д2ЭГФK,димеризованными таких как $Cu(Д2ЭГФ•Д2ЭГФК)_2$ и т.д., присутствие Д2ЭГФК повышает растворимость ди-(2-этилгексил)фосфатов металлов в растворителях неполярных [105,106]. Молекулы Д2ЭГФNa, связанные с Д2ЭГФК, удаляются с межфазной поверхности и распределяются в объёме органической фазы. Это приводит к уменьшению количества носителей заряда (ионов Na⁺) в каплях микроэмульсии. Таким образом, удельная электропроводность микроэмульсии уменьшается с ростом концентрации Д2ЭГФК в органической фазе от 0,1 до 0,3 моль/л. Пороговое значение 0,1 моль/л соответствует содержанию Д2ЭГФК в смеси ПАВ х_{Д2ЭГФК}≈6 мольных %. При этой же концентрации Д2ЭГФК наблюдается максимальная солюбилизационная емкость микроэмульсии.

Аналогичные результаты были получены для системы Д2ЭГФNа – Д2ЭГФК – керосин – вода при температуре 20 °C; на рисунке 33 данные представлены в виде зависимости десятичного логарифма электропроводности от объемной доли воды (Ф) в микроэмульсии. Порог объёмной перколяции в системе Д2ЭГФNа – Д2ЭГФК – керосин – вода, содержащей в органической фазе 1,6 моль/л Д2ЭГФNa и от 0,0 до 0,4 моль/л Д2ЭГФК, наблюдается при Ф≈0,18 (W≈8). Повышение концентрации Д2ЭГФК в системе от 0,1 до 0,4 моль/л приводит к снижению величины электропроводности.

Отметим, что для обратных микроэмульсий, образованных бис-(2этилгексил)сульфосукцинатом натрия (АОТ), структурным аналогом Д2ЭГФNа, явление перколяции электропроводности наблюдали при значениях Ф, примерно равных 0,2. В системе АОТ – линейный алифатических углеводород – вода порог перколяции электропроводности обнаружен при значениях Ф от 0,16 до 0,22 при температуре 50 °C, его величина уменьшается с ростом длины цепи углеводорода от гексана до декана [229]. Значения Ф, при которых наблюдали объемную перколяцию электропроводности для микроэмульсий в системе АОТ- изооктан - вода в присутствии 5-20 мас.% моно-, ди- и три-пропиленгликолей при 25 °C составляли величины от 0,219 до 0,248 [230].



Рисунок 33 - Зависимость десятичного логарифма удельной электропроводности от объемной доли воды в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин - вода. Т = 20 °C; $C_{Д2ЭГФNa} = 1,6$ моль/л. Концентрация Д2ЭГФК в органической фазе (моль/л): 1 - 0,0; 2 - 0,1; 3 - 0,2; 4 - 0,3; 5 - 0,4 [227]

Перколяционные явления и структурные переходы в микроэмульсиях часто сопровождается скачкообразным изменением вязкости [163,178,231-233]. Поэтому была исследована зависимость вязкости от объемной доли водной фазы в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода. Образцы содержали в органической фазе 1,6 моль/л Д2ЭГФNa и 0,3 моль/л Д2ЭГФК. Как видно из представленных на рисунке 34 данных, в изученной системе наблюдается
максимум вязкости при $\Phi \approx 0,18$ (W $\approx 8,0$), то есть при тех же значениях Φ , что и излом на зависимости логарифма электропроводности от объемной доли водной фазы (Рисунок 33). В системе Д2ЭГФNа - н-гептан - вода, близкой к рассматриваемой, изменение вида зависимости удельной электропроводности от концентрации воды связывают со структурным переходом от обратных мицелл к бинепрерывной микроэмульсии. Этот переход соответствует максимуму на зависимости вязкости от концентрации воды [163]. Показано, что максимальные значения вязкости соответствуют структурному переходу в микроэмульсионных системах от Винзор I к Винзор III и от Винзор III к Винзор II [231]. В системе AOT – декан – водный раствор NaCl наблюдали два максимума вязкости: при значениях объемной доли масла примерно 20 % и 80 %, что соответствовало структурным переходам от прямой к бинепрерывной и от бинепрерывной к обратной микроэмульсии [233]. Таким образом, анализ вязкости в зависимости от Φ подтверждает наличие структурного перехода в изученной микроэмульсии.



Рисунок 34 - Зависимость вязкости от содержания воды в системе Д2ЭГФNа – Д2ЭГФК – керосин – вода. В органической фазе: $C_{Д2ЭГФNa} = 1,6$ моль/л, $C_{Д2ЭГФK} = 0,3$ моль/л. T = 20 °C. Скорости сдвига: **1** - 27 с⁻¹, **2** - 81 с⁻¹, **3** - 243 с⁻¹ [227]

Влияние концентрации Д2ЭГФК на состояние воды в каплях микроэмульсии

Вода в каплях микроэмульсии может находиться в разных состояниях: молекулы воды, находящиеся между углеводородными цепями молекул ПАВ, существующие в виде мономеров и димеров, гидратная (молекулы воды, связанные с ионами ПАВ), и объёмная вода. Для изучения состояния воды в каплях микроэмульсии применяют метод ИК-Фурье спектроскопии [234]. Схема, характеризующая распределение воды в каплях обратной микроэмульсии Д2ЭГФNa, приведена на рисунке 35.



Рисунок 35 - Схема распределения воды в капле обратной микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – декан – вода

Были изучены ИК-спектры микроэмульсий в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода, содержащих в органической фазе 1,6 моль/л Д2ЭГФNa и от 0,0 до 0,4 моль/л Д2ЭГФК. Исследование проводили при комнатной температуре (примерно 20 °C) в диапазоне значений мольного соотношения воды и Д2ЭГФNa от 4 до W_{кp}. Спектры снимали в ЦКП РХТУ им. Д.И. Менделеева. В качестве примера на рисунке 36 изображены ИК-спектры микроэмульсий, содержащих 0,1 моль/л Д2ЭГФК и различное количество воды. ИК-спектры микроэмульсий с другими концентрациями Д2ЭГФК и воды имеют аналогичную форму.



Рисунок 36 - ИК-Фурье спектры микроэмульсии в системе Д2ЭГФNа – Д2ЭГФК – декан – вода. С_{Д2ЭГФNa} = 1,6 моль/л; С_{Д2ЭГФK} = 0,1 моль/л (в органической фазе микроэмульсии). Значения W: 1 - 10; 2 - 20; 3 - 30; 4 - 40. T = 20 °C [114]

Частоты, соответствующие максимумам полос поглощения различных групп, входящих в состав веществ, образующих микроэмульсию, приведены в таблице 5. Значения этих частот совпадают с полученными ранее для ИК-спектров микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – гептан – вода [235].

Полоса валентных колебаний v(OH) в изученных микроэмульсиях (рисунок 36) имеет широкую (в интервале частот 3000–3700 см⁻¹) асимметричную форму с центром при частоте 3382±10 см⁻¹. Интенсивность поглощения этих полос

увеличивается с ростом содержания воды в системе. Асимметричность и большая ширина полосы *v*(OH) связана с существованием в каплях микроэмульсии различных типов состояния воды.

Таблица 5. Частоты, соответствующие максимумам полос поглощения групп, входящих в состав веществ, образующих микроэмульсию в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода [114]

Частота, см ⁻¹	Группа, тип колебания
3382 ± 10	<i>v</i> (OH)
2958 ± 1	$v_{as}(CH_3)$
2924 ± 1	$\nu_{as}(CH_2)$
2874 ± 1	v _s (CH ₃)
2856 ± 1	v _s (CH ₂)
1643 ± 5	δ(OH)
1465 ± 1	$\delta_{as}(CH_3), CH_2$ ножничное
1379 ± 1	δ_{s} (CH ₃), CH ₂ веерное
1203 ± 5	v _{as} (P=O)
1083 ± 1	CH ₂ веерное, CH ₂ крутильное
1029 ± 1	δ(P-O-C), ν _s (P=O)

Полоса валентных колебаний v(OH) может быть разложена на три составляющие полосы гауссовой формы, максимумы которых соответствуют частотам 3240±10 см⁻¹; 3425±10 см⁻¹; 3570±8 см⁻¹. Положения максимумов этих полос согласуются с полученными ранее для микроэмульсий АОТ и Д2ЭГФNa [234,236,237]. На основании изложенного в работах [236,237] предположения о соответствии частот колебаний различным типам состояния воды, высокочастотная компонента 3570±8 см⁻¹ была отнесена к воде, существующей в виде отдельных мономеров и димеров, находящихся среди углеводородных

радикалов молекул ПАВ. Средняя компонента с частотой 3425 ± 10 см⁻¹ была отнесена к молекулам гидратной воды, ассоциированным с полярными группами ПАВ. Низкочастотная компонента 3240±10 см⁻¹ была отнесена к молекулам объёмной воды, находящимся во внутренней полости капель микроэмульсии и не взаимодействующим с полярными группами ПАВ.

Мольный процент воды каждого типа рассчитывали, как отношение площади гауссовой полосы, соответствующей данному типу воды, к сумме площадей всех полос, на которые была разложена полоса *v*(OH):

 $x_{i, H2O} = A_{i, H2O} / \Sigma A_{i, H2O}.$ (2)

В результате были получены зависимости мольного процента воды различных типов от W в микроэмульсиях с концентрацией Д2ЭГФК 0,0–0,4 моль/л (Рисунок 37). Из представленных данных следует, что мольный процент воды, находящейся между углеводородными радикалами ПАВ, не зависит от концентрации Д2ЭГФК и мольного соотношения воды и Д2ЭГФNa (W) в микроэмульсии и составляет 6-8 мольных %. Мольный процент воды, связанной с ионами, уменьшается с ростом параметра W, в то время как мольный процент объёмной воды увеличивается при повышении W. Это связано с тем, что при небольшом содержании воды в микроэмульсии молекулы воды в первую очередь образуют гидратные оболочки вокруг ионов ПАВ вблизи межфазной границы и противоионов (в данном случае, Na⁺) в объёме капли. При увеличении параметра W в системе становится всё больше молекул воды, не участвующих в гидратации ионов. Такие молекулы проявляют свойства, характерные для объёмной воды.

Предполагается, что важную роль в стабилизации капель обратных МЭ, например микроэмульсий АОТ, играет электростатическое взаимодействие полярных групп поверхностно-активных веществ и противоионов [238]. Связанная с ионами вода влияет на электростатические взаимодействия в каплях микроэмульсии. В связи с этим были проанализированы зависимости мольного процента связанной с ионами воды в каплях микроэмульсии в системе Д2ЭГФNа – Д2ЭГФК – декан – вода от W при различных концентрациях Д2ЭГФК в органической фазе.





Рисунок 37 - Зависимость мольного процента воды различных типов в микроэмульсии Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода от соотношения молярных концентраций воды и Д2ЭГФNa. С_{Д2ЭГФNa} = 1,6 моль/л (в органической фазе); T = 20 °C.

Концентрация Д2ЭГФК в органической фазе микроэмульсии С_{Д2ЭГФК}: **a)** 0,00 моль/л; **б)** 0,05 моль/л; **в)** 0,10 моль/л; **г)** 0,15 моль/л; **д)** 0,20 моль/л; **е)** 0,30 моль/л; **ж)** 0,40 моль/л. **1** – связанная с ионами вода; **2** – объёмная вода; **3** – вода, расположенная между радикалами ПАВ [114]

Как было отмечено ранее, мольный процент связанной с ионами (гидратной) воды уменьшается с ростом W. При значении W, на 5-6 единиц меньшем, чем граница области существования микроэмульсии $W_{\kappa p}$, мольный процент связанной с ионами воды становится равным 46,5–47,5, независимо от концентрации Д2ЭГФК (Рисунок 37). На основании этого можно предположить, что количество связанной с ионами воды 46,5–47,5 мольных % является минимально возможным, при котором в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода существует микроэмульсия как отдельная фаза. Добавление избыточного количества воды (ΔW >5) к такой микроэмульсии приводило к её расслаиванию на обратную микроэмульсию и жидкокристаллическую фазу.

Также необходимо рассмотреть влияние концентрации Д2ЭГФК на мольный процент воды, связанной с ионами, при постоянном значении W. Из приведённых на рисунке 38 данных видно, что зависимость мольного процента связанной с ионами воды от концентрации Д2ЭГФК проходит через максимум при $C_{d23\Gamma\Phi K}=0,1$ моль/л ($x_{d23\Gamma\Phi K}\approx 6$ мольных %). Данный максимум соответствует значению $x_{d23\Gamma\Phi K}$, при котором микроэмульсия в исследуемой системе имеет наиболее широкую область существования.

Можно предположить, что повышение доли воды, связанной с ионами, при добавлении небольшого количества Д2ЭГФК (до 0,1 моль/л) вызвано гидратацией полярных «голов» молекул Д2ЭГФК на межфазной границе. При этом становится большее количество возможным солюбилизировать в каплях воды без микроэмульсии. Уменьшение разрушения структуры мольного процента связанной с ионами воды при концентрациях Д2ЭГФК более 0,1 моль/л указывает на то, что в таких системах часть молекул ПАВ не гидратирована. Это подтверждает наше предположение о переходе части молекул Д2ЭГФNa с межфазной границы в объём органической фазы при СД2ЭГФК>0,1 моль/л (х_{Л2ЭГФК}>6 %). Указанное явление мольных приводит К уменьшению солюбилизационной ёмкости микроэмульсии и снижению электропроводности.



Рисунок 38 - Зависимость мольного процента воды, связанной с ионами, от концентрации Д2ЭГФК в микроэмульсии Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода. С_{Д2ЭГФNa} = 1,6 моль/л (в органической фазе). Значения W: 1 - 10; 2 - 15; 3 - 20; 4 - 30. T = 20 °C [114]

Влияние Д2ЭГФК на размер капель микроэмульсии

Одной из важных характеристик микроэмульсии является размер капель. Методом динамического светорассеяния были определены гидродинамические диаметры капель микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода с содержанием в органической фазе 1,6 моль/л Д2ЭГФNa и 0,0–0,2 моль/л Д2ЭГФК при T=20 °C. Измерения проводились в диапазоне значений W от 4 до 25. Средние значения гидродинамических диаметров капель в зависимости от W представлены на рисунке 39.

Размер капель микроэмульсии увеличивается с ростом мольного соотношения воды и Д2ЭГФNa (W). Для микроэмульсии, не содержащей Д2ЭГФК и содержащей 0,05 моль/л Д2ЭГФК, зависимость d(W) является линейной во всем диапазоне значений W. Зависимость гидродинамического

диаметра капель от W при концентрациях Д2ЭГФК в органической фазе более 0,1 моль/л может быть разделена на два линейных участка с разным наклоном прямых в областях малых и больших значений W. Точка пересечения этих прямых находится при W≈7, что соответствует порогу объёмной перколяции микроэмульсии (W≈8 по данным об удельной электропроводности МЭ).



Рисунок 39 - Зависимость среднего гидродинамического диаметра капель от значения W для микроэмульсий с различным содержанием Д2ЭГФК. Концентрации в органической фазе микроэмульсии $C_{Д2ЭГФNa} = 1,6$ моль/л; $C_{Д2ЭГФK}$: 1 – 0,00 моль/л; 2 – 0,05 моль/л; 3 – 0,10 моль/л; 4 – 0,15 моль/л; 5 – 0,20 моль/л. T=20 °C [114]

Таким образом, в области концентраций Д2ЭГФК выше 0,1 моль/л зависимости гидродинамического диаметра капель d от W в областях обратной микроэмульсии с изолированными каплями и обратной перколированной микроэмульсии описываются различными линейными уравнениями. Для обратной микроэмульсии с изолированными каплями уравнения могут быть представлены в виде: $d = a^*W + d_0 [HM],$

где d₀ – гипотетический диаметр «безводных» капель микроэмульсии; для перколированной обратной микроэмульсии – в виде:

$$d = a^*(W - W_{nep.}) + d_{nep.} [HM], \qquad (4)$$

где W_{пер.} – значение W, соответствующее точке пересечения двух линейных участков (для микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода W_{пер.} = 7); d_{пер.} – диаметр капель при W = W_{пер.}.

На основе предложенных уравнений (3) и (4) были составлены эмпирические уравнения зависимости диаметра капель микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода от W. Полученные линейные уравнения и коэффициенты корреляции для областей, соответствующих обратной микроэмульсии с изолированными каплями и перколированной обратной микроэмульсии, приведены в таблице 6.

Таблица 6. Эмпирические уравнения зависимости диаметра капель микроэмульсии (d [нм]) Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – декан – вода от W в областях до и после порога объемной перколяции [114]

С _{д2ЭГФК} в органической	Уравнения и коэффициенты корреляции		
фазе, моль/л	$W \leq 7$	W > 7	
0,00	$d = 0,23*W+4,8; R^2 = 0,95$		
0,05	$d = 0,07*W + 5,7; R^2 = 0,98$		
0,10	d = 0,20*W + 4,9;	d = 0,60*(W-7)+6,1;	
	$R^2 = 0,93$	$R^2 = 0,99$	
0,15	d = 0,25*W + 4,8;	d = 0,69*(W-7)+6,3;	
	$R^2 = 0,99$	$R^2 = 0,99$	
0,20	d = 0,37*W + 4,3	d = 0.88*(W - 7) + 6.8;	
	$R^2 = 0,90$	$R^2 = 0,99$	

Линейная зависимость диаметра капель от соотношения молярных концентраций воды и ПАВ характерна для микроэмульсий, образованных ионогенными ПАВ. Угловой коэффициент в уравнениях вида d = k*W + b для обратных микроэмульсий в системах ди-(2-этилгексил)фосфат аммония (Д2ЭГФNH₄) – циклогексан – вода и АОТ – алифатический углеводород – вода находится в диапазоне 0,2 ÷ 0,3 по данным малоуглового рассеяния нейтронов или малоуглового рассеяния рентгеновских лучей [164,239-241].

Более резкий рост диаметра при повышении W (увеличение углового коэффициента линейной зависимости) при значениях W выше порога перколяции можно объяснить образованием В перколированной микроэмульсии динамических кластеров из отдельных капель. При этом получаемое значение гидродинамического диаметра соответствует не отдельной изолированной капле, а кластеру из двух и более капель, существующему в данный момент времени. Например, показано существенное возрастание угла наклона линейной зависимости гидродинамического радиуса от W для микроэмульсии в системе АОТ – изооктан – вода при значениях W более 40, что объясняют взаимодействием капель микроэмульсии [242].

Из данных, представленных на рисунке 39 и в таблице 6, следует, что концентрация Д2ЭГФК влияет на угол наклона зависимости диаметра капель от W. Добавление Д2ЭГФК с концентрацией менее 0,1 моль/л в органической фазе уменьшает угловой коэффициент линейной зависимости d(W). Введение Д2ЭГФК с концентрацией более 0,1 моль/л повышает угловой коэффициент зависимости d(W). При концентрациях Д2ЭГФК в органической фазе микроэмульсий, превышающих 0,1 моль/л, при постоянных значениях W гидродинамический диаметр капель увеличивается с ростом концентрации Д2ЭГФК. Это можно объяснить действием двух факторов.

1. Уменьшением количества молекул ПАВ на межфазной границе «водамасло» за счет перехода части Д2ЭГФNa в объем органической фазы при образовании агрегатов Д2ЭГФNa•Д2ЭГФК. Это приводит к уменьшению удельной поверхности капель микроэмульсии, следовательно, вызывает увеличение их диаметра. Этот фактор действует при всех значениях W, как до, так и после порога перколяции.

2. Повышение концентрации Д2ЭГФК будет способствовать объединению капель, как, например, введение алкилэфира полиоксиэтилена C₁₀E₄ в микроэмульсию АОТ способствует взаимодействию капель и образованию динамических кластеров за счет повышения текучести межфазного слоя [241]. Этот фактор имеет значение при величинах W, превышающих порог перколяции. Образованием динамических кластеров из капель микроэмульсии можно объяснить и существенное увеличение разброса получаемых значений диаметра, что показано на рисунке 39 как расширение доверительного интервала значений d при высоких концентрациях Д2ЭГФК и величинах W.

Таким образом, в области значений W выше порога перколяции и при концентрациях Д2ЭГФК в органической фазе микроэмульсий, превышающих 0,1 моль/л, как повышение концентрации Д2ЭГФК, так и рост W способствуют увеличению диаметра капель микроэмульсии, что проявляется как значительный рост углового коэффициента линейной зависимости d(W).

Аналогичный характер изменения углового коэффициента линейной зависимости диаметра капель от W был показан для микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода. Концентрация воды в исследованных образцах микроэмульсии была выше, чем порог объемной перколяции (W>8). Значения гидродинамического диаметра капель в зависимости W и C_{Д2ЭГФК} в изученной системе и соответствующие эмпирические уравнения представлены в таблице 7.

С ростом концентрации Д2ЭГФК от 0,1 до 0,3 моль/л в органической фазе микроэмульсии наклон прямых d(W) увеличивается, коэффициент при W возрастает от 0,038 до 0,249. При этих условиях повышение концентрации Д2ЭГФК и рост W способствуют увеличению диаметра капель микроэмульсии. Введение Д2ЭГФК в микроэмульсию в концентрации менее 0,1 моль/л (в органической фазе) приводит к снижению коэффициента при W от 0,099 до 0,038 (таблица 7).

Таблица 7. Гидродинамический диаметр капель (нм) в зависимости W и С_{Д2ЭГФК} в системе Д2ЭГФNа – Д2ЭГФК – керосин – вода. С_{Д2ЭГФNа} = 1,6 моль/л (в органической фазе). Т=20 С° [227]

W	Сд2эгфк, моль/л (в органической фазе)				
	0,0	0,1	0,2	0,3	
10	3,0±0,1	3,8±0,3	4,6±0,2	5,0±0,1	
15	3,2±0,5	4,2±0,1	5,7±0,2	6,6±0,2	
20	3,9±0,13	4,2±0,2	6,1±0,2	7,6±0,5	
25	4,4±0,13	4,4±0,2	6,5±0,4	8,9±0,8	
Ур-ение	d=0,099W+1,9	d=0,038W+3,5	d=0,122W+3,6	d=0,249W+2,7	
Коэф. корреля- ции	0,98	0,95	0,96	0,99	

Д2ЭГФК Двоякое, концентрации, В зависимости OT влияние на микроэмульсии В системах Д2ЭГФNa -Д2ЭГФК _ алифатический углеводородный растворитель - вода может быть обобщено следующим образом (Рисунок 40). При небольших концентрациях (до 6 мольных % Д2ЭГФК в смеси Д2ЭГФК и Д2ЭГФNa) Д2ЭГФК встраивается в монослой ПАВ на межфазной поверхности, и проявляет свойства соПАВ. Это приводит к увеличению доли молекул воды, образующих гидратные оболочки вокруг ионов, расширению области существования микроэмульсии по воде, а также снижению углового коэффициента зависимости гидродинамического диаметра капель от мольного соотношения воды и ПАВ (W).



Рисунок 40 - Схема влияния Д2ЭГФК на свойства микроэмульсии Д2ЭГФNa

При концентрациях Д2ЭГФК выше 6 мольных % в смеси Д2ЭГФК и Д2ЭГФNa преобладает её действие как второго растворителя, способствующего переходу части молекул Д2ЭГФNa с межфазной границы «вода-масло» в объем органической фазы. Это сопровождается уменьшением доли связанной с ионами воды в каплях микроэмульсии, сужением области существования микроэмульсии, снижением удельной электропроводности, ростом гидродинамического диаметра капель, а также повышением углового коэффициента зависимости гидродинамического диаметра капель от мольного соотношения воды и ПАВ.

3.4. Влияние нейтрального экстрагента ТБФ на свойства микроэмульсии Д2ЭГФNa

Для сравнения было рассмотрено влияние на микроэмульсию Д2ЭГФNa другого широко известного фосфорорганического экстрагента – трибутилфосфата. В отличие от Д2ЭГФК, ТБФ является нейтральным экстрагентом, он не содержит кислотной группы. С помощью ТБФ жидкостная экстракция металлов происходит не по ионообменному механизму, как с Д2ЭГФК и другими органическими кислотами, а за счет образования сольватов [105-108].

Была исследована область существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNа – ТБФ – керосин – вода в области концентраций Д2ЭГФNa от 1,0 до 2,0 моль/л (в органической фазе) при 20 °С. Для удобства сравнения с другими данными, полученные результаты представлены в виде зависимости W_{кр} от Д2ЭГФNa (Рисунок 41). Форма области концентрации существования микроэмульсии не изменяется при введении в органическую фазу 5 и 10 об.% ТБФ; отмечается максимальное значение W_{кр} при концентрации Д2ЭГФNa в органической фазе 1,6 моль/л. Такой же максимум при С_{Л2ЭГФNa}=1,6 моль/л был показан и для микроэмульсий в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода (Рисунок 30). Введение в органическую фазу 5 об.% ТБФ (0,18 моль/л) незначительно влияет на область существования микроэмульсии, а введение 10 об.% ТБФ (0,36 моль/л) расширяет область существования микроэмульсии на 5-6 единиц W при всех концентрациях Д2ЭГФNа.

В обратной микроэмульсии в системе Д2ЭГФNа – ТБФ – керосин – вода наблюдается объёмная перколяция электропроводности при объемной доле воды Ф, примерно равной 0,18 (W≈8) (Рисунок 42), так же как и для микроэмульсий в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода (Рисунок 33). В отличие от Д2ЭГФК, введение ТБФ в концентрации до 5 об.% (0,18 моль/л) в органическую фазу микроэмульсии практически не влияет на электропроводность; незначительное снижение электропроводности системы наблюдается только при $C_{TБ\Phi}=5$ об.%.



Рисунок 41 - Зависимость максимального содержания воды в микроэмульсии ($W_{\kappa p}$) микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – ТБФ – керосин – вода от концентрации Д2ЭГФNa в органической фазе при концентрации ТБФ в органической фазе (об.%): **1** – 0; **2** – 5.; **3** – 10. Т=20 °C [243,244]



Рисунок 42 - Зависимость десятичного логарифма удельной электропроводности от объемной доли воды в системе Д2ЭГФNa – ТБФ – керосин – вода. С_{Д2ЭГФNa}=1,6 моль/л (в органической фазе). Содержание ТБФ в органической фазе микроэмульсии (об.%): **1** - 0; **2** - 1; **3** - 3; **4** -5. T=20 °C [243,244]

Значения гидродинамического диаметра капель микроэмульсий, содержащих Д2ЭГФК и ТБФ, при одинаковом значении W, превышающем порог объемной перколяции, представлены в таблице 8.

Таблица 8. Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий в системах Д2ЭГФNа - экстрагент - керосин - вода. Т=20 °С, W=10. Концентрация Д2ЭГФNа в органической фазе 1,6 моль/л [117]

Экстрагент	Концентрация	d, нм	
	Д2ЭГФК или ТБФ в		
	органической фазе,		
	моль/л		
	0,0	$3,0 \pm 0,1$	
TODEAK	0,1	$3,8 \pm 0,3$	
Д2ЭГФК	0,2	$4,6 \pm 0,2$	
	0,3	$5,0 \pm 0,1$	
	0,0	$3,0 \pm 0,1$	
ТГА	0,11	$4,4 \pm 0,6$	
ΤΔΨ	0,18	$4,5\pm0,8$	
	0,36	$5,1 \pm 0,7$	
СН ₃ СООН (С _{СН3СООН} = 0,07 моль/л)	-	8,7 ± 1,0	
ТБ Φ + CH ₃ COOH (C _{CH3COOH} = 0,07 моль/л)	0,18	9,0 ± 1,8	

Введение в органическую фазу микроэмульсии ТБФ в концентрации до 10 об.% приводит к росту гидродинамического диаметра капель, аналогично действию Д2ЭГФК в сравнимых концентрациях. Введение уксусной кислоты или смеси СН₃СООН и ТБФ в большей степени увеличивает диаметр капель микроэмульсии, чем введение только ТБФ или Д2ЭГФК.

Трибутилфосфат, также как и Д2ЭГФК, обладает поверхностно-активными свойствами [155], его молекула способна образовывать смешанный монослой с молекулами Д2ЭГФNa на межфазной границе «масло-вода». Однако действие нейтрального экстрагента ТБФ на микроэмульсию Д2ЭГФNa существенно отличается от действия ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты. В области концентраций ТБФ в органической фазе микроэмульсий, не превышающих 0,18 моль/л (5 об.%) его влияние на область существования и электропроводность микроэмульсии Д2ЭГФNa проявляется незначительно. При этом введение ТБФ приводит к увеличению гидродинамического диаметра капель микроэмульсии в той же степени, что и введение Д2ЭГФК в сходных концентрациях.

действие трибутилфосфата область Незначительно выраженное на существования и электропроводность можно объяснить тем, что он не способствует удалению Д2ЭГФNa с межфазной границы за счет повышения его молекулярной растворимости в органической фазе в такой степени, как Д2ЭГФК, образующая Д2ЭГФNа•Д2ЭГФК. ТБΦ соединение Влияние на гидродинамический диаметр можно объяснить аналогично действию Д2ЭГФК повышение концентрации трибутилфосфата будет способствовать и образованию динамических кластеров за счет взаимодействию капель повышения текучести межфазного слоя перколированной обратной В микроэмульсии.

126

3.5. Влияние температуры на свойства экстрагент-содержащих микроэмульсий Д2ЭГФNa

Технологические процессы с участием экстрагент-содержащих микроэмульсий могут происходить при повышенной температуре, поэтому было изучено влияние температуры на область существования и структурную организацию МЭ Д2ЭГФNa в керосине, содержащих Д2ЭГФK и ТБФ.

Ниже представлены зависимости максимального содержания воды (W_{кр}) в микроэмульсии от концентрации Д2ЭГФNa в органической фазе в интервале температур 20-80 °C для микроэмульсий Д2ЭГФNa в керосине, содержащих Д2ЭГФК (Рисунок 43) и ТБФ (Рисунок 44).



Рисунок 43 - Максимальное содержание воды в микроэмульсия в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин - вода при температурах: 1 - 20 °C; 2 - 40 °C; 3 - 60 °C; 4 - 70 °C; 5 - 80 °C. Концентрация Д2ЭГФК в органической фазе микроэмульсии С_{д2ЭГФК}=0,30 моль/л [117]

Область существования микроэмульсий с ТБФ и Д2ЭГФК расширяется при повышении температуры, особенно это заметно при 80 °C. Вид зависимостей $W_{\kappa p}$ от концентрации Д2ЭГФNa и температуры для рассмотренных микроэмульсий аналогичен. При концентрации Д2ЭГФNa в органической фазе 1,6 моль/л такие микроэмульсии при T=80 °C могут содержать до 80 мас.% воды, значения $W_{\kappa p}$ превышают 140.



Рисунок 44 - Максимальное содержание воды в микроэмульсия в системе Д2ЭГФNа – ТБФ – керосин - вода при температурах: 1 - 20 °C; 2 - 40 °C; 3 - 60 °C; 4 - 80 °C. Концентрация ТБФ в органической фазе микроэмульсии $C_{TБФ}=0,18$ моль/л [117]

Известно, что при повышении температуры увеличивается взаимодействие гидрофильных групп в молекуле ПАВ с водой. При этом спонтанная кривизна монослоя ΠΑΒ, которая определяет тип микроэмульсии, изменяется от отрицательной (характерной для обратных микроэмульсий) К нулевой (бинепрерывная микроэмульсия) и положительной (прямая микроэмульсия), что приводит к образованию бинепрерывных и прямых микроэмульсий с ростом температуры [3, 245]. Следовательно, при повышении температуры и расширении

области существования по воде в изученной системе Д2ЭГФNa - Д2ЭГФК – керосин – вода возможно образование бинепрерывных и прямых микроэмульсий.

Изменение структуры МЭ можно установить при анализе зависимостей электропроводности от концентрации воды при различных температурах. Была изучена зависимость удельной электропроводности (æ) от объемной доли воды Ф для микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa - Д2ЭГФК – керосин - вода при температурах от 20 до 80 °C (Рисунок 45). Измерения проводили в интервале Ф от 0,10 до границы области существования микроэмульсии. Концентрация Д2ЭГФК в органической фазе составляла 0,3 моль/л.



Рисунок 45 - Зависимости электропроводности микроэмульсий в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода от объемной доли воды (Ф) при температуре: 1 – 20 °C; 2 – 40 °C; 3 – 60 °C; 4 – 80 °C. Концентрации в органической фазе: $C_{д2ЭГФNa}=1,6$ моль/л, $C_{д2ЭГФK}=0,3$ моль/л [227]

На полученных кривых наблюдается изгиб ($\Phi \approx 0,17$) для всех изученных температур, особенно хорошо заметный на зависимости десятичного логарифма электропроводности от Φ (Рисунок 45, врезка), и максимум для T=80 °C ($\Phi \approx 0,70$). Для микроэмульсии при T≥40 °C можно выделить 2 области: I ($\Phi < 0,17$); II ($0,17 < \Phi < 0,70$). Для микроэмульсии при T=80 °C появляется еще область III ($\Phi > 0,70$), где электропроводность снижается с увеличением содержания воды.

Можно предположить, что эти участки соответствуют микроэмульсиям с различной структурой. Похожее изменение электропроводности было показано для микроэмульсии в системе Tween 80 – этанол – олеиновая кислота – вода, снижение электропроводности при высоком содержании воды авторы объяснили структурным переходом от бинепрерывной к прямой микроэмульсии [246]. Можно полагать, что и для системы Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода область, в которой наблюдается снижение электропроводности с ростом содержания воды, соответствует существованию прямой микроэмульсии. Снижение электропроводности при добавлении воды в этом случае объясняется разбавлением системы, в которой перенос зарядов осуществляется при столкновениях капель, но уже капель масла, находящихся в воде.

Таким образом, при повышенных температурах с ростом содержания воды наблюдается постепенный обратной переход от микроэмульсии С изолированными каплями (область I) к обратной перколированной МЭ (динамический кластер из капель) и затем к бинепрерывной микроэмульсии (область II), а при T=80 °C – дальнейший переход к прямой микроэмульсии (область III), как это показано на схеме в нижней части рисунка 45. В литературе такой постепенный переход ОТ обратной к бинепрерывной и прямой микроэмульсии с ростом объемной доли воды от 0,1 до 0,9 был непосредственно продемонстрирован с помощью метода электронной микроскопии С замораживанием-скалыванием для системы оксиэтилированное ПАВ С12Е5 - ноктан – вода [247].

3.6. Заключение по главе 3

В экстракционных системах с Д2ЭГФК и соединениями металлов возможно образование целого ряда дисперсных структур: мицелл, микроэмульсий, везикул, лиотропных жидких кристаллов, гелей в водной и органической фазе, осадков из аморфных и кристаллических частиц, а также стабильных в течение длительного времени эмульсий. Например, описано образование в органических растворителях координационных полимеров ди-(2-этилгексил)фосфатов многовалентных металлов, где в качестве «мостика» выступает фосфатная группа, связанная координационными связями с атомами металла. В экстракционных системах плохо растворимые полимеры могут формировать гели в объеме органической фазы, осадки и гели вблизи границы «масло-вода» (так называемые «межфазные пленки»), которые, в свою очередь, могут стабилизировать эмульсии. Для ди-(2этилгексил)фосфатов одновалентных катионов, таких как натрий или аммоний, характерным является образование обратных мицелл и микроэмульсий. Обратные мицеллы описаны также для ди-(2-этилгексил)фосфатов двухвалентных катионов Ca, Co, Ni, Cu и Mn. Ди-(2-этилгексил)фосфаты натрия и аммония могут формировать везикулы и лиотропные жидкие кристаллы как в бинарных системах с водой, так и в присутствии органического растворителя.

В одних случаях структурообразование нежелательно, оно приводит к уменьшению скорости экстракции при возникновении «межфазных пленок», ухудшает разделение фаз за счет формирования стабильных эмульсий и гелей. В других случаях самопроизвольно образующиеся наноструктуры, например обратные мицеллы или микроэмульсии, могут повышать степень извлечения веществ и увеличивать скорость экстракции, что дает возможность улучшать существующие процессы и разрабатывать новые. Например, для жидкостной экстракции металлов предлагают использовать обратные микроэмульсии, находящиеся в равновесии с водной фазой, из которой идет извлечение (микроэмульсионные системы типа Винзор II). В отсутствие экстрагента в системе Д2ЭГФNа - декан - вода образуются такие структуры, как микроэмульсия и жидкие кристаллы. На фазовой диаграмме системы Д2ЭГФNа - декан - вода были показаны области существования микроэмульсий и жидких кристаллов и следующие фазовые равновесия: раствор Д2ЭГФNа в декане – микроэмульсия, микроэмульсия – жидкие кристаллы, раствор Д2ЭГФNa в декане – микроэмульсия – жидкие кристаллы, раствор Д2ЭГФNa в декане – микроэмульсия – жидкие кристаллы, раствор Д2ЭГФNa в декане – микроэмульсия – жидкие кристаллы, раствор Д2ЭГФNa в декане – микроэмульсия – жидкие кристаллы, раствор Д2ЭГФNa в декане – микроэмульсия – жидкие кристаллы, раствор Д2ЭГФNa в декане – микроэмульсия – жидкие кристаллы, раствор системе д2ЭГФNa в декане – жидкие кристаллы. Наличие ЖК в тройной системе д2ЭГФNa – масло – вода было продемонстрировано впервые. По данным поляризационной микроскопии, жидкие кристаллы имели ламеллярную структуру.

В других углеводородных растворителях - в гексане, смеси гексан – декан (1:1 по объему) и в керосине микроэмульсии Д2ЭГФNa существуют в более широком диапазоне концентрации воды, чем в декане. В системе на основе технической Д2ЭГФК микроэмульсия Д2ЭГФNa существует в более узкой по концентрации воды области, чем в случае с чистой Д2ЭГФК.

Для того, чтобы применять микроэмульсии в процессах извлечения металлов, в их состав должен входить экстрагент. На примере экстрагентов различной природы – кислого Д2ЭГФК и нейтрального ТБФ было подробно изучено влияние экстрагентов на область существования, свойства и структурную организацию микроэмульсии Д2ЭГФNa.

Влияние Д2ЭГФК на микроэмульсию Д2ЭГФNa в декане и в керосине проявляется двояко, в зависимости от ее концентрации. При небольших концентрациях (до 6 мольных % Д2ЭГФК в смеси Д2ЭГФК и Д2ЭГФNa) Д2ЭГФК встраивается в монослой ПАВ на межфазной поверхности, и проявляет свойства соПАВ. Это приводит к увеличению доли молекул воды, образующих гидратные оболочки вокруг ионов, расширению области существования микроэмульсии по воде, а также снижению углового коэффициента линейной зависимости гидродинамического диаметра капель от мольного соотношения воды и ПАВ. При концентрациях Д2ЭГФК выше 6 мольных % в смеси Д2ЭГФК и Д2ЭГФNa преобладает её действие как второго растворителя, способствующего переходу части молекул Д2ЭГФNa с межфазной границы «вода-масло» в объем органической фазы за счет образования соединения Д2ЭГФNa•Д2ЭГФК. Это сопровождается уменьшением доли связанной с ионами воды в каплях микроэмульсии, сужением области существования микроэмульсии, снижением удельной электропроводности, ростом гидродинамического диаметра капель, а также повышением углового коэффициента линейной зависимости гидродинамического диаметра капель, а

В отличие от катионообменного экстрагента Д2ЭГФК, трибутилфосфат нейтральным экстрагентом. Его влияние области является на ширину существования и электропроводность микроэмульсии Д2ЭГФNa проявлялось незначительно при концентрациях до 0,18 моль/л в органической фазе. Введение ТБФ в микроэмульсию в концентрации 0,36 моль/л (в органической фазе) вызывало расширение области существования микроэмульсии на 5-6 единиц W. Повышение концентрации ТБФ в органической фазе микроэмульсии от 0 до 0,36 моль/л приводило к росту гидродинамического диаметра капель, аналогично действию Д2ЭГФК в сравнимых концентрациях. Незначительно выраженное действие трибутилфосфата на область существования и электропроводность можно объяснить тем, что он не способствует удалению Д2ЭГФNa с межфазной границы за счет повышения его молекулярной растворимости в органической фазе в такой степени, как Д2ЭГФК, образующая соединение Д2ЭГФNа•Д2ЭГФК.

С повышением температуры от 20 до 80 °С форма области существования микроэмульсии в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода не изменяется, наблюдается только ее расширение в сторону больших концентраций воды, особенно заметное при 80 °С. Аналогичные результаты были получены и для микроэмульсии с ТБФ. На основе исследования удельной электропроводности микроэмульсий в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода в диапазоне температур от 20 до 80 °С можно полагать, что в изученной системе с ростом содержания воды наблюдается постепенный переход от обратной микроэмульсии с изолированными каплями к обратной перколированной микроэмульсии

133

(динамический кластер из капель), затем к бинепрерывной микроэмульсии и, при T=80 °C, к прямой микроэмульсии с содержанием водной фазы 70 – 80 об.%.

Полученные результаты по областям существования и свойствам экстрагент-содержащих микроэмульсий дают возможность определить диапазоны составов, наилучшим образом подходящие для технологического применения, в том числе для проведения микроэмульсионного выщелачивания металлов.

Для разработки процессов микроэмульсионного выщелачивания предпочтительнее использовать микроэмульсии с высоким содержанием воды, в том числе бинепрерывные, чтобы снизить потери органической фазы на смачивание твердого сырья. В то же время концентрация воды в микроэмульсии не должна быть близкой к границе ее области существования; высокое содержание повышает риск расслаивания микроэмульсии воды В ходе выщелачивания. Исходя ИЗ перечисленных выше требований, можно следующие рекомендовать диапазоны содержания компонентов В микроэмульсиях для выщелачивания металлов (Таблица 9).

Таблица 9. Рекомендуемые составы экстрагент-содержащих микроэмульсий для выщелачивания металлов [116,225]

Компонент		Концентрация	
	Вода	20 – 50 об.%	
Органическая фаза:	Ди-(2-этилгексил)фосфат	50 – 65 об.% (соответствует	
	натрия	концентрации 1,5 – 1,8 моль/л)	
	Ди-(2-этилгексил)фосфорная	5 – 10 об.%	
	кислота или трибутилфосфат		
	Керосин	Остальное	

Глава 4. Выщелачивание металлов с помощью экстрагент-содержащих микроэмульсий Д2ЭГФNa

4.1. Метод микроэмульсионного выщелачивания металлов

Автором было предложено использовать экстрагент-содержащие микроэмульсии на основе Д2ЭГФNa как функциональные наноматериалы для процессов извлечения металлов из частиц твёрдой фазы (микроэмульсионного выщелачивания). Метод микроэмульсионного выщелачивания предполагает извлечение ионов металлов из предварительно измельченного природного или техногенного сырья (концентратов, шламов, зол, пылей и т.д.) путём его контакта с экстрагент-содержащей микроэмульсией. После выщелачивания твёрдая фаза отделяется и целевые компоненты из МЭ реэкстрагируются, например, раствором минеральной кислоты (Рисунок 46).

Микроэмульсионное выщелачивание может быть востребовано как для выделения металлов из первичного сырья (руд и концентратов), так и для решения экологических проблем, связанных с переработкой вторичного техногенного сырья – шламов, пылей, зол и др. и возвращения в производство цветных, редких и редкоземельных металлов, которые в них содержатся.



Выщелачивание

Отделение МЭ от твердой фазы

Реэкстракция

Рисунок 46 - Схема метода микроэмульсионного выщелачивания. 1 – органическая фаза, 2 – водная фаза, 3 – твердая фаза. *Met* – извлекаемый металл

Можно сформулировать следующие достоинства микроэмульсионного выщелачивания.

- 1. Главным достоинством микроэмульсионного выщелачивания является селективное извлечение целевых компонентов и их включение в капли MЭ (экстракция) уже на стадии обработки твердой фазы (выщелачивания), то есть совмещение выщелачивания и экстракции в Такое одном процессе. совмещение позволит упростить технологическую схему выделения металлов.
- 2. Селективность извлечения целевых компонентов будет обеспечиваться селективностью экстрагента, входящего в состав МЭ. Поэтому можно избежать перехода в жидкую фазу веществ, которые плохо экстрагируются введенным в микроэмульсию экстрагентом и плохо растворяются в водной фазе микроэмульсии, например соединений кальция, железа, кремния. Такой подход позволит перерабатывать сырье с высоким содержанием кремния без образования кремниевой кислоты, склонной к гелеобразованию.
- Процесс выщелачивания проводится без концентрированных минеральных кислот и щелочей при сравнительно невысоких температурах. Это позволит удешевить применяемое оборудование.
- Выщелачивание с помощью экстрагент-содержащей микроэмульсии будет хорошо сочетаться с последующим экстракционным выделением и очисткой целевых компонентов.
- После реэкстракции целевых компонентов экстрагент-содержащую микроэмульсию, после некоторой корректировки состава, можно вернуть в начало процесса, т.е. создать замкнутую схему.

Извлечение металлов с помощью экстрагент-содержащей микроэмульсии отличается от известного способа экстракционного выщелачивания - обработки твердой фазы, например руды, экстрагентом или раствором экстрагента в органическом растворителе (Рисунок 47). В этом случае экстрагирование производится в органическую фазу, не содержащую наноразмерных капель водной фазы.



Экстракционное выщелачивание

Микроэмульсионное выщелачивание

Экстракция с помощью микроэмульсии

Рисунок 47 - Сравнение микроэмульсионного выщелачивания с известными способами извлечения металлов

Одним из вариантов реализации экстракционного выщелачивания металлов из рудного сырья является предварительная обработка твердой фазы кислотой. Например, в патенте [248] описан способ экстракционного извлечения металлов из руд и концентратов, предназначенный для переработки урановых, ториевых, редкоземельных руд и концентратов, а также руд цветных и благородных металлов. Особенностями способа являются сухой помол руды, замес с водой в количестве не более 20 % и с концентрированными кислотами, что позволяет сохранить после выщелачивания сыпучую консистенцию твердого, экстракция выщелоченного целевых компонентов ИЗ сыпучего твердого раствором известного экстрагента в органическом растворителе. В качестве экстрагента может быть использована смесь растворов 0,2 М ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты и 0,2 М трибутилфосфата, предварительно насыщенная минеральной кислотой. Таким образом, экстрагирование производится из предварительно выщелоченного материала, т.е. стадии выщелачивания и экстракции полностью не совмещаются.

Другой подход к извлечению металлов из твердой фазы в раствор экстрагента заключается в использовании в качестве растворителя легкокипящих жидкостей или сжиженных газов при повышенном давлении, а также применение сверхкритического СО₂ [249,250]. Описан способ экстракции металлов, который включает выдержку матрицы, содержащей металл, в камере высокого давления в среде растворителя, например, жидкого углекислого газа, в присутствии воды и фторзамещенной органической кислоты (ди-(октафторамил)фосфорной или ди-(додекафторгептил)фосфорной) с последующим сбором экстрагированного металла в раствор. Способ предназначен для дезактивации радиоактивных отходов и позволяет извлекать радионуклиды из твердой матрицы [251]. Известен способ сверхкритической флюидной экстракции цезия и трансурановых элементов, при котором загрязненную радионуклидами матрицу выдерживают в камере высокого давления в среде сверхкритического растворителя в присутствии воды, органической кислоты и комплексона (полиэтиленгликоля [252]. способ или замещенных полиэтиленгликолей) Описан сверхкритической или субкритической экстракции актинидов с помощью раствора β-дикетона и дополнительного комплексона (кислородсодержащего В органического соединения). качестве растворителя используется углекислый газ или фреон в жидком или сверхкритическом состоянии, процесс ведут при повышенном давлении [253].

Микроэмульсионное выщелачивание отличается и от известных способов жидкостной экстракции металлов с помощью микроэмульсии [191-201]. При извлечении таким способом в системе присутствуют две жидкие фазы (водная и микроэмульсионная), т.е. извлечение производится в системе «жидкость-жидкость», а не «жидкость-твердое» (Рисунок 47).

Например, в патенте [254] описан способ извлечения металлов из водного раствора с помощью микроэмульсии. Сущность способа состоит в обработке водного раствора солей металлов органической фазой, содержащей экстрагент, органический растворитель, анионное или неионное поверхностно-активное вещество и алифатический спирт. При смешивании водной и органической фаз образуется микроэмульсия в равновесии с водной фазой. Целевые компоненты, перешедшие в микроэмульсию, в дальнейшем реэкстрагируются. В качестве экстрагента предложены ди-(2-этилгексил)дитиофосфат, ди-(2ди-(изобутил-метил)дитиофосфат этилгексил)фосфат, И Метод другие. предназначен для извлечения никеля, железа, германия, ванадия, платины и родия [254]. Таким образом, описанный выше процесс жидкостной экстракции металлов из водного раствора с помощью микроэмульсии требует предварительного извлечения из твердой фазы в раствор, т.е. стадии выщелачивания и экстракции не совмещаются.

Нами был предложен и запатентован способ экстракционного извлечения цветных и редкоземельных металлов из твердой фазы, включающий измельчение руды, экстрагирование с помощью микроэмульсии, содержащей воду, керосин, ди-(2-этилгексил)фосфорную ди-(2-этилгексил)фосфат натрия И кислоту, отделение твердой фазы и реэкстракцию [116,117,255-257]. Измельченную руду смешивают с экстрагент-содержащей микроэмульсией, выщелачивание проводят в закрытом сосуде при подогреве и перемешивании, по окончании процесса твердую фазу отделяют, а целевые компоненты извлекают из микроэмульсии реэкстракцией. Процессы выщелачивания И экстракции В ходе микроэмульсионного выщелачивания совмещаются в одном аппарате. По этому признаку предложенный процесс выщелачивания с помощью экстрагентсодержащих микроэмульсий можно отнести к группе активно исследуемых в настоящее время совмещенных процессов, таких как, например, реакционная дистилляция или экстрактивная дистилляция [258,259].

На рисунке 48 представлена обобщенная технологическая схема микроэмульсионного выщелачивания.



Рисунок 48 - Обобщенная технологическая схема микроэмульсионного выщелачивания [116,117]

Отметим, микроэмульсионное выщелачивание что служить может альтернативой активно развивающемуся в последние годы методу извлечения металлов из частиц твердой фазы (в том числе из рудного и вторичного сырья) за счет селективного растворения ИХ оксидов В глубоких эвтектических растворителях (deep eutectic solvents) [260,261].

4.2. Извлечение металлов с помощью экстрагент-содержащих микроэмульсий на примере модельной системы с CuO

На модельной системе с CuO (порошок со средним размером частиц 23±3 мкм) было изучено влияние состава микроэмульсии и условий проведения процесса на извлечение ионов меди в микроэмульсию. Система с CuO может служить моделью процесса выщелачивания металлов как из окисленных руд и концентратов, так и из вторичного техногенного сырья оксидной природы – пылей, зол, гальванических шламов и т.д.

Было проведено сравнение выщелачивания меди наноструктурированными различного состава (обратными микроэмульсиями Д2ЭГФNa, средами содержащими экстрагенты) и растворами экстрагентов В органическом растворителе [117]. Зависимости концентрации меди в жидкой фазе от времени выщелачивания представлены на рисунке 49. Микроэмульсии содержали в качестве экстрагента ТБФ и уксусную кислоту (Рисунок 49, кривая 1), Д2ЭГФК (Рисунок 49, кривая 2), смесь ТБФ и Д2ЭГФК (Рисунок 49, кривая 3) и ТБФ без кислоты (Рисунок 49, кривая 4). На этом же рисунке приведены кривые извлечения меди в раствор в керосине ТБФ и уксусной кислоты в керосине (Рисунок 49, кривая 5) и в раствор Д2ЭГФК в керосине (Рисунок 49, кривая 6).

Для микроэмульсии, содержавшей ТБФ без уксусной кислоты, показана низкая скорость извлечения меди (Рисунок 49, кривая 4); концентрация меди в микроэмульсии через 5 часов составила примерно 2,5 ммоль/л, что на порядок ниже, чем для микроэмульсий с Д2ЭГФК и с ТБФ+СН₃СООН (Рисунок 49, кривые 1 и 2). В отличие от катионобменной реакции при экстракции цветных металлов Д2ЭГФК, при использовании в качестве экстрагента ТБФ металлы извлекаются в виде сольватов солей металла с ТБФ [105,106]. Поэтому для проведения выщелачивания металлов из оксидного сырья в состав ТБФсодержащей микроэмульсии нужно дополнительно ввести кислоту, которая будет образовывать соли с извлекаемым металлом.



Рисунок 49 - Извлечение меди из порошка СuO в различные жидкие среды: 1 – микроэмульсия, $C_{Tb\phi}=0,15$ моль/л, $C_{CH3COOH}=0,07$ моль/л; 2 – микроэмульсия, $C_{Д2Э\Gamma\Phi K}=0,07$ моль/л; 3 – микроэмульсия, $C_{Tb\Phi}=0,15$ моль/л, $C_{Д2Э\Gamma\Phi K}=0,07$ моль/л; 4 - микроэмульсия, $C_{Tb\Phi}=0,15$ моль/л; 5 – раствор, $C_{Tb\Phi}=0,15$ моль/л, $C_{CH3COOH}=0,07$ моль/л; 6 – раствор, $C_{Д2Э\Gamma\Phi K}=0,07$ моль/л. Состав микроэмульсии: $C_{Д2Э\Gamma\Phi K}=1,6$ моль/л (в орг. фазе), W=10. Условия выщелачивания: T=80 °C, T: $\mathcal{K}=1:50$, перемешивание – комбинация ультразвукового и механического [117]

Извлечения меди в растворы экстрагентов (Д2ЭГФК или ТБФ+СН₃СООН) в керосине не наблюдалось, концентрация металла через 5 часов выщелачивания не превышала 0,1 ммоль/л (Рисунок 49, кривые 5 и 6). Преимущество помощью наноструктурированной среды выщелачивания (экстрагентс содержащей микроэмульсии) по сравнению молекулярным раствором экстрагента можно объяснить наличием водной фазы в ядре капель микроэмульсии. Экстрагируемое соединение располагается на межфазной границе так, что полярная «голова» молекулы оказывается в водном окружении, а неполярный «хвост» контактирует с неполярной фазой. Образующаяся при реакции вода

солюбилизируется в каплях микроэмульсии. Поэтому при переносе металла в микроэмульсию не требуется затрат энергии на дегидратацию иона металла, в отличие от классической жидкостной экстракции.

Для микроэмульсий с ТБФ+СН₃СООН и с Д2ЭГФК были получены сравнимые результаты выщелачивания, оба состава продемонстрировали извлечение меди до уровня 25-30 ммоль/л за 5 часов. Микроэмульсия, содержавшая смесь ТБФ и Д2ЭГФК, в течение первых двух часов показала скорость выщелачивания, равную скорости для микроэмульсии с Д2ЭГФК, в дальнейшем концентрация меди в микроэмульсии вышла на постоянный уровень примерно в 18 ммоль/л. Таким образом, синэргетический эффект для смеси ТБФ и Д2ЭГФК отсутствовал. Если учесть, что концентрация Д2ЭГФК в микроэмульсии в начальный момент времени была 70 ммоль/л, то насыщению микроэмульсии в этом случае соответствует соотношение Cu:Д2ЭГФК=1:4 (образование кислой соли Cu(Д2ЭГФК)₂ или соединения с более сложным составом, включающим ТБФ).

В системе, содержащей избыток CuO и микроэмульсию с начальной концентрацией Д2ЭГФК, равной 70 ммоль/л, равновесная концентрация меди в микроэмульсии составила 34,9 ммоль/л, равновесие достигалось за 32 часа (Рисунок 50). Это соответствует соотношению Си:Д2ЭГФК=1:2, т.е. образованию соли Си(Д2ЭГФ)₂. Аналогичный результат средней был получен ДЛЯ микроэмульсии с начальной концентрацией Д2ЭГФК 174 ммоль/л (0,3 моль/ в органической фазе): равновесная концентрация меди в микроэмульсии была примерно 90 ммоль/л, что соответствует образованию $Cu(Д2 \Im \Gamma \Phi)_2$; равновесие достигалось за 30 часов [262]. В случае микроэмульсии, содержащей 150 ммоль/л ТБФ и 70 ммоль/л уксусной кислоты, равновесная концентрация меди в микроэмульсии была 34,8 ммоль/л; равновесие достигалось за 8 часов (Рисунок 50). Такой результат соответствует образованию сольвата Cu(CH₃COO)₂•nTБФ.

Отметим, что водная фаза экстрагент-содержащих микроэмульсий имела слабокислую, близкую к нейтральной реакцию: значения pH водной фазы, находящейся в равновесии с микроэмульсией при W=70 были 6,2±0,1 как для

микроэмульсии без экстрагента, так и для микроэмульсий, содержащих (в пересчете на объем органической фазы) 70 ммоль/л Д2ЭГФК, 150 ммоль/л ТБФ + 70 ммоль/л уксусной кислоты и 70 ммоль/л уксусной кислоты без ТБФ [117].



Рисунок 50 - Извлечение меди из порошка СиО в микроэмульсии, содержащие эксрагенты: 1 – ТБФ и уксусную кислоту: С_{ТБФ}=0,15 моль/л, С_{СН3СООН}=0,07 моль/л; 2 – Д2ЭГФК, С_{Д2ЭГФК}=0,07 моль/л. Состав микроэмульсии: С_{Д2ЭГФК}=1,6 моль/л (в орг. фазе), W=10. Условия выщелачивания: T=80 °C, T:Ж=1:50, перемешивание – комбинация ультразвукового и механического [117,263]

Известно, что при жидкостной экстракции катионов металлов ди-(2этилгексил)фосфорной кислотой, которая в неполярных органических растворителях димеризуется, образуются кислые ди-(2-этилгексил)фосфаты Ме(Д2ЭГФ•Д2ЭГФК)_n [105,106]. В микроэмульсии большая часть Д2ЭГФК, которая является поверхностно-активным веществом, локализована на межфазной границе «вода-масло». Показано, что в составе адсорбционного слоя на
межфазной границе «вода-масло» и в составе обратных мицелл Д2ЭГФК не димеризована и образует с катионами двухвалентных металлов средние соли состава Ме(Д2ЭГФ)₂ [157]. Поэтому при микроэмульсионном выщелачивании более вероятным представляется образование среднего ди-(2-этилгексил)фосфата меди Cu(DEHP)₂, молекулы которого будут в основном локализованы в микроэмульсии на межфазной границе «вода - масло». Таким образом, при микроэмульсионном выщелачивании повышается эффективность использования Д2ЭГФК и, возможно, других органических кислот.

Можно предположить, что в изученной системе будут протекать следующие реакции (индекс «тв» в уравнении обозначает твердую фазу, индекс «мэ» - микроэмульсию).

Для микроэмульсии с Д2ЭГФК:

 $CuO_{(TB)} + 2 Д2ЭГФК_{(M3)} = Cu(Д2ЭГФ)_{2(M3)} + H_2O_{(M3)}$ (5) Для микроэмульсии с ТБФ и CH₃COOH:

 $CuO_{(TB)} + 2CH_3COOH \bullet nTE\Phi_{(M3)} = Cu(CH_3COO)_2 \bullet nTE\Phi_{(M3)} + H_2O_{(M3)}$ (6)

Микроэмульсии, как наноструктурированные системы, имеют очень высокую удельную межфазную поверхность (граница «вода – масло»). Например, для микроэмульсий Д2ЭГФNa с диаметром капель 4 – 9 нм, которые обычно использовались для выщелачивания, ее величина составляет 300 – 600 м²/г [256]. Вероятно, взаимодействие оксида меди с Д2ЭГФК и образование ди-(2этилгексил)фосфата будет происходить в месте контакта поверхности СuO с монослоем ПАВ на границе «вода – масло» микроэмульсии, в состав которого входят Д2ЭГФNa и Д2ЭГФК.

Отметим, что В ходе выщелачивания микроэмульсии оставались стабильными, помутнения и расслаивания не наблюдалось. Был определен размер микроэмульсии до выщелачивания. Дo капель И после выщелачивания микроэмульсия содержала 1,6 моль/л Д2ЭГФNa и 0,3 моль/л Д2ЭГФК в органической фазе, концентрация воды соответствовала значению [H₂O]/[Д2ЭГФNa W=25. Концентрация микроэмульсии меди В после выщелачивания равнялась 25,3 ммоль/л. Средний гидродинамический диаметр

капель микроэмульсии (при T=25 °C) до выщелачивания составил 8,9±0,8 нм, после выщелачивания – 9,0±0,8 нм, то есть практически не изменялся [256].

Значения электропроводности микроэмульсии в ходе выщелачивания также оставались неизменными. На рисунке 51 приведены данные по удельной электропроводности микроэмульсии с концентрациями в органической фазе Д2ЭГФNa 1,6 моль/л, Д2ЭГФК 0,3 моль/л и с содержанием воды W=25. Выщелачивание проводилось при температурах 40, 50 и 60 °C [256]. Неизменность электропроводности свидетельствует о том, что в ходе реакции не меняется тип микроэмульсии и не происходит накопления ионов металлов в водной фазе.



Рисунок 51 - Изменение удельной электропроводности микроэмульсии в ходе выщелачивании меди при различных температурах: **1** - 60°C; **2** – 50 °C; **3** – 40 °C. Состав микроэмульсии: С_{Д2ЭГФNa}=1,6 моль/л, С_{Д2ЭГФK}=0,3 моль/л (в орг. фазе), W=25. Условия выщелачивания: Т:Ж=1:50, механическое перемешивание [256]

Существенным для понимания механизма выщелачивания с помощью микроэмульсии является определение эффективной энергии активации процесса. Для этого было изучено влияние температуры на скорость микроэмульсионного

выщелачивания меди. Выщелачивание проводили в диапазоне температур 40-80 °C, зависимости концентрации меди в микроэмульсии от времени выщелачивания представлены на рисунке 52.



Рисунок 52 - Выщелачивание меди экстрагент-содержащей микроэмульсией Д2ЭГФNa при температуре: 1 - 40 °C; 2 – 50 °C; 3 – 60 °C; 4 – 70 °C; 5 - 80 °C. Состав микроэмульсии: С_{д2ЭГФNa}=1,6 моль/л, С_{д2ЭГФK}=0,3 моль/л (в орг. фазе), W=25. Условия выщелачивания: Т:Ж=1:50, механическое перемешивание [256]

По полученным данным было рассчитано значение эффективной энергии активации, оно составило 35,4 кДж/моль (примерно 8,45 ккал/моль). На основании величины эффективной энергии активации можно полагать, что изученный процесс выщелачивания протекает в смешанном режиме (30<E_a<40 кДж/моль), и его общая скорость зависит как от скорости химической реакции, так и от скорости диффузионных процессов [264]. Аналогичный результат был получен в эксперименте по выщелачиванию меди из окисленного кобальномедного концентрата с помощью микроэмульсии Д2ЭГФNa, содержащей в органической фазе 0,06 моль/л Д2ЭГФК и 3,1 об.% октанола: значение эффективной энергии активации составило примерно 38 кДж/моль [116, 265].

Можно рекомендовать проводить процесс микроэмульсионного выщелачивания при температуре 80 °C. При более высоких температурах испарения возможно усиление процессов керосина, а также есть риск области расслаивания микроэмульсии вследствие ограниченности ee существования.

Поскольку скорость выщелачивания зависит как от скорости диффузии, так и от скорости химической реакции, необходимо было изучить влияние концентрации экстрагента на скорость извлечения металла в микроэмульсию [227,256]. Зависимости концентрации меди в микроэмульсии от времени выщелачивания при различной начальной концентрации Д2ЭГФК представлены на рисунке 53. Во всех экспериментах СиО был в избытке по отношению к Д2ЭГФК, температура выщелачивания была 80 °C. Начальная концентрация Д2ЭГФК в органической фазе микроэмульсии варьировалась от 0 до 0,3 моль/л.



Рисунок 53 - Извлечение меди из СиО микроэмульсией Д2ЭГФNa с начальной концентрацией Д2ЭГФК в органической фазе (моль/л): **1** - 0,0; **2** – 0,1; **3** – 0,2; **4** – 0,3. W=25. Условия выщелачивания: T=80 °C, T:Ж=1:50, механическое перемешивание [227]

В отсутствие экстрагента извлечение меди может происходить при реакции с Д2ЭГФNa:

 $CuO_{(TB)} + 2 \ \square 2 \exists \Gamma \Phi Na_{(M3)} + H_2O = Cu(\square 2 \exists \Gamma \Phi)_{2(M3)} + 2Na_{(M3)}^+ + 2OH_{(M3)}^-$ (7)

В отсутствие Д2ЭГФК скорость выщелачивания крайне низкая (Рисунок 53, кривая 1). Можно полагать, что извлечение меди в микроэмульсию в основном происходит согласно уравнению (5), а вклад обменной реакции оксида меди с Д2ЭГФNa (уравнение (7)) в общий процесс микроэмульсионного выщелачивания является несущественным.

Согласно уравнению (7), в водной фазе микроэмульсии должны накапливаться ионы Na⁺ и OH⁻, это должно приводить к росту удельной электропроводности. Но в ходе выщелачивания изменения удельной электропроводности микроэмульсий обнаружено не было (Рисунок 51), что подтверждает предположение о несущественном вкладе реакции по уравнению (7) в извлечение меди.

Скорость процесса микроэмульсионного выщелачивания существенно возрастает при повышении начальной концентрации Д2ЭГФК в микроэмульсии. Однако, введение экстрагента в более высоких концентрациях (выше 0,3 моль/л) нецелесообразно из-за ограничения по области существования микроэмульсии Д2ЭГФNa; она резко сужается при С_{Д2ЭГФК}>0,3 моль/л (Рисунки 30, 31). Для выщелачивания металлов можно рекомендовать концентрацию Д2ЭГФК 0,3 моль/л и Д2ЭГФNa 1,6 моль/л в органической фазе микроэмульсии.

Было изучено влияние соотношения твердой и жидкой фаз на скорость микроэмульсионного выщелачивания [256], результаты представлены на рис. 54. Отметим, что микроэмульсия оставалась стабильной и оптически прозрачной в ходе процесса выщелачивания при всех изученных соотношениях Т:Ж. Накопление продукта реакции ди-(2-этилгексил)фосфата меди в количестве до примерно 50 ммоль/л (3,2 г/л) не вызывало разрушения микроэмульсии.

Скорость микроэмульсионного выщелачивания меди возрастает с увеличением соотношения Т:Ж от 1:100 до 1:10 (Рисунок 54). Однако этот рост скорости не является настолько существенным, как, например, при увеличении

концентрации Д2ЭГФК (Рисунок 53). Даже на начальных участках кривых выщелачивания, когда во всех опытах сохраняется избыток реагента Д2ЭГФК по отношению к СиО, десятикратное увеличение количества СиО приводит к увеличению концентрации меди в микроэмульсии всего в 1,6-1,7 раза. Вероятно, это объясняется влиянием диффузионных ограничений на общую скорость извлечения меди.



Рисунок 54 - Извлечение меди из СиО микроэмульсией Д2ЭГФNa при различных соотношениях твердой и жидкой фаз (г/мл): **1** - 1:10; **2** - 1:20; **3** - 1:50; **4** - 1:100. Состав микроэмульсии: С_{Д2ЭГФNa}=1,6 моль/л, С_{Д2ЭГФK}=0,3 моль/л (в органической фазе), W=25. Условия выщелачивания: Т=80 °С, механическое перемешивание [256]

Аналогичные результаты по влиянию соотношения Т:Ж на скорость процесса были получены при изучении микроэмульсионного выщелачивания меди из медь-содержащего гальванического шлама [225]. Шлам был получен при очистке сточных вод по схеме «осаждение известковым молоком – фильтрация», содержание меди 84 г/кг шлама, влажность 30 %. Микроэмульсия содержала в органической фазе 1,6 моль/л Д2ЭГФNa и 0,3 моль/л Д2ЭГФK, содержание воды

соответствовало значению W=25. Выщелачивание проводили при температуре 80 °С и механическом перемешивании. Скорость выщелачивания (на начальных участках кинетических кривых) увеличивалась с ростом соотношения Т:Ж от 1:100 до 1:10. Микроэмульсия в ходе выщелачивания оставалась стабильной, помутнения и разделения фаз не наблюдалось. За 5 часов выщелачивания достигались следующие степени извлечения: T:Ж=1:100 – 47,6%; T:Ж=1:50 – 44,6%; T:Ж=1:20 – 32,1%; T:Ж=1:10 – 31,0%.

Таким образом, увеличение скорости микроэмульсионного выщелачивания за счет повышения температуры и за счет увеличения начальной концентрации экстрагента эффективно, но В определенных пределах, связанных с ограниченностью области существования микроэмульсии заданного состава при заданной температуре. Возрастание скорости выщелачивания на начальных участках кинетических кривых наблюдается при повышении соотношения Т:Ж, но увеличение количества твердой фазы ограничено содержанием экстрагента в микроэмульсии: при недостатке экстрагента не весь металл будет извлекаться. Повысить скорость выщелачивания можно за счет повышения интенсивности диффузии. Однако, в ходе предварительных опытов параметры механического перемешивания для рассмотренных экспериментов по выщелачиванию уже были выбраны таким образом, чтобы обеспечить максимальную скорость извлечения, дальнейшее увеличение скорости перемешивания не приводило к повышению скорости выщелачивания (см. раздел 2.2). Чтобы еще ускорить выщелачивание, можно увеличить дисперсность твердой фазы или применить ультразвуковое воздействие. Подробно этот вопрос будет рассмотрен в следующем разделе.

Повысить скорость микроэмульсионного выщелачивания можно, если заменить микроэмульсионную систему. На модельной системе с CuO было опробовано применение для выщелачивания металлов экстрагент-содержащей микроэмульсии на основе другого ПАВ – додецилсульфата натрия [266]. Додецилсульфат натрия (лаурилсульфат натрия) – это широко распространенный ПАВ с относительно невысокой стоимостью. В присутствии бутанола от образует микроэмульсию с широкой областью существования по воде [267]. В такую микроэмульсию можно вводить достаточно большие количества экстрагентов: не менее 2,0 моль/л капроновой кислоты, или не менее 1,62 моль/л трибутилфосфата, или не менее 1,0 моль/л ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты; экстрагентсодержащие микроэмульсии сохраняют стабильность при температурах от 20 до 94°C [266].

На рисунке 55 представлены кривые извлечения меди в микроэмульсии в системах додецилсульфат натрия – бутанол-1 – ТБФ – уксусная кислота – керосин – вода (Рисунок 55, кривые 1 и 2), додецилсульфат натрия – бутанол-1 – капроновая кислота – керосин – вода (Рисунок 55, кривая 3), додецилсульфат натрия – бутанол-1 – Д2ЭГФК – керосин – вода (Рисунок 55, кривая 4), а также для сравнения в системе Д2ЭГФNa – Д2ЭГФК – керосин – вода (Рисунок 55, кривая 5). Микроэмульсии содержали 0,38 моль/л додецилсульфата натрия и 12,7 S=([бутанол-1]+[экстрагент])/[додецилсульфат Соотношение моль/л воды. натрия] составило 10. Были выбраны следующие концентрации экстрагентов: для микроэмульсии с трибутилфосфатом и уксусной кислотой концентрация ТБФ составила 0,75 и 1,00 моль/л, соотношение [ТБФ]/[уксусная кислота] = 2,14; для микроэмульсии с Д2ЭГФК концентрация экстрагента в микроэмульсии составила 0,25 моль/л. Микроэмульсия ди-(2-этилгексил)фосфата натрия содержала 1,23 моль/л Д2ЭГФNa, 0,25 моль/л Д2ЭГФК и 12,7 моль/л воды.

Микроэмульсия додецилсульфата натрия, содержащая 0,25 моль/л Д2ЭГФК, имеет достаточно высокую начальную скорость выщелачивания (Рисунок 55, кривая 4). Необходимо отметить, что размер капель этой микроэмульсии практически не изменялся после проведения выщелачивания: до выщелачивания он составлял 9,6±0,6 нм, через 5 ч процесса – 9,3±0,5 нм. Степень извлечения меди через 5 часов выщелачивания такой микроэмульсией сопоставима со степенью извлечения меди микроэмульсией додецилсульфата натрия, содержащей 2,0 моль/л капроновой кислоты (Рисунок 55, кривя 3), и в 3,8 раза выше степени извлечения меди рассмотренной ранее микроэмульсией Д2ЭГФNа, содержащей такое же количество Д2ЭГФК (Рисунок 55, кривая 5). Таким образом, показана перспективность применения для выщелачивания металлов микроэмульсии на основе додецилсульфата натрия, содержащей Д2ЭГФК [266].



Рисунок 55 - Кинетические кривые извлечения меди микроэмульсиями в системах додецилсульфат натрия – бутанол-1 – экстрагент – керосин – вода (кривые 1-4) и ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота – керосин - вода (кривая 5). Экстрагент: 1-2 – смесь трибутилфосфата и уксусной кислоты; 3 – капроновая кислота; 4-5 – ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота. Условия выщелачивания: T=80 °C, T:Ж=1:50, перемешивание – комбинация ультразвукового и механического [306]

4.3. Выщелачивание металлов с помощью экстрагент-содержащих микроэмульсий на примерах природного и техногенного оксидного сырья

Чтобы показать селективность извлечения цветных металлов, было изучено выщелачивание меди, кобальта, никеля и железа из окисленного кобальноэкстрагент-содержащих медного концентрата с помощью микроэмульсий Д2ЭГФNa [117]. В качестве экстрагентов использовали Д2ЭГФК и смесь ТБФ+СН₃СООН. Концентрат содержал следующие элементы (мас. %): Со - 8,3; Cu - 1,1; Ni - 0,7; Fe - 10,0; Si - 32,4; Al - 0,6; Mn - 0,4; Zn - 0,04; Pb - 0,03; As - 0,01; S - 0,3. Основными минеральными фазами в составе концентрата были (по **P**ΦA): силикат натрия-магния Na₂MgSiO₄, данным триклинный SiO_2 , тетрагональный SiO₂, ферросилит FeSiO₃, алюмосиликат натрия Na₆Al₆Si₁₀O₃₂, силикат железа Fe₇SiO₁₀. Средний размер частиц концентрата составлял 42±6 мкм.

На рисунке 56 приведены зависимости концентраций металлов (Cu, Co, Ni, Fe) в микроэмульсии от времени для двух типов экстрагент-содержащих микроэмульсий: микроэмульсия с Д2ЭГФК (Рисунок 56 a) и микроэмульсия с ТБФ+CH₃COOH (Рисунок 56 б). Поскольку содержание указанных металлов в образце руды существенно различается (от 0,7 мас.% для Ni до 10,0 мас.% для Fe), для сравнения на рисунке показаны зависимости степеней извлечения металлов от времени для микроэмульсии с Д2ЭГФК (Рисунок 56 в) и с ТБФ+CH₃COOH (Рисунок 56 г).

Как видно из рисунка 56 (а и б), выщелачивание металлов с помощью микроэмульсий с Д2ЭГФК и ТБФ+СН₃СООН протекает сходным образом. По убыванию концентраций в микроэмульсии металлы можно расположить следующим образом: Со, Сu, Fe, Ni. В микроэмульсии с Д2ЭГФК значения концентраций цветных металлов примерно в 1,5 раза выше, чем в микроэмульсии с ТБФ и уксусной кислотой, при этом концентрации железа сравнимы по величине.



Рисунок 56 Концентрации металлов экстрагент-содержащих В микроэмульсиях (a и b) и степени извлечения металлов (B и r): 1 - Cu, 2 - Co, 3 - Co, 3 - Cu, 3 - CNi, 4 – Fe. Содержание экстрагентов в микроэмульсиях: а и в) С_{Д2ЭГФК}=0,07 моль/л, W=10; б и г) С_{ТБФ}=0,15 моль/л, С_{СН3СООН}=0,07 моль/л. Для всех микроэмульсий С_{Д2ЭГФNa}=1,6 моль/л (в органической фазе), W=10. Условия выщелачивания: T=80 Т:Ж=1:50, перемешивание °C, комбинация ультразвукового и механического [117]

При анализе степеней извлечения (Рисунок 56 в и г), металлы располагаются следующим образом: Cu>Co>Ni>Fe для обеих исследованных микроэмульсий, поскольку содержание меди в руде примерно в 7,5 раз меньше, чем кобальта. Для микроэмульсии с Д2ЭГФК за 5 часов выщелачивания достигаются более высокие степени извлечения для меди и более низкие - для железа, чем в случае микроэмульсии с ТБФ и уксусной кислотой. Аналогичный результат был получен при выщелачивании с помощью микроэмульсии Д2ЭГФNa, содержавшей Д2ЭГФК и октанол: цветные металлы (Co, Cu, Ni) извлекались лучше, чем железо [116,265]. Таким образом, обе исследованные микроэмульсии продемонстрировали возможности селективного извлечения цветных металлов и их отделения от железа.

Известно, что с помощью Д2ЭГФК железо (III) экстрагируется лучше, чем двухвалентные Cu, Co и Ni. Железо (III) извлекается при более низких значениях pH, чем медь (II), а медь - при более низких pH, чем кобальт и никель [268]. В наших экспериментах медь извлекалась лучше, чем кобальт и никель, это согласуется упомянутой выше зависимостью экстракции металлов Д2ЭГФК от pH водной фазы. При этом низкое, по сравнению с цветными металлами, извлечение железа в экстрагент-содержащую микроэмульсию противоречит известному правилу. Наблюдаемые низкие концентрации железа в микроэмульсии (Рисунок 56 а,б) и низкие степени извлечения железа по сравнению с цветными металлами (Рисунок 56 в,г) можно объяснить несколькими факторами.

1. Часть железа в использованном концентрате находится в двухвалентном состоянии (в состав концентрата входит ферросилит FeSiO₃ и силикат железа Fe₇SiO₁₀). Fe (II) экстрагируется с помощью Д2ЭГФК хуже, чем Fe (III) [105,268].

2. Железо экстрагируется с низкой скоростью. Известно, что реакция солей железа (III) с Д2ЭГФК протекает в несколько стадий, при этом наблюдается низкая скорость извлечения [269].

Можно полагать, что извлечение металлов идет при слабокислой, близкой к нейтральной реакции водной фазы (внутри капель обратной микроэмульсии). Значение pH водной фазы, находящейся в равновесии с микроэмульсией при W=70, составляло 6,2±0,1 как для микроэмульсии без экстрагента ($C_{Д2ЭГФNa}$ =1,6 моль/л в органической фазе для всех микроэмульсий), так и для микроэмульсий, содержавших Д2ЭГФК ($C_{Д2ЭГФNa}$ =0,07 моль/л в органической фазе), уксусную кислоту ($C_{CH3COOH}$ =0,07 моль/л в пересчете на объем органической фазы) и смесь ТБФ+CH₃COOH ($C_{TБ\Phi}$ =0,15 моль/л и $C_{CH3COOH}$ =0,07 моль/л в пересчете на объем органической фазы) [117]. Отметим, что Д2ЭГФNa является солью слабой кислоты и сильного основания и проявляет буферные свойства; введение относительно невысоких количеств экстрагентов, в том числе кислот, и их расходование в ходе выщелачивания не должно заметно менять значение pH водной фазы в каплях микроэмульсии.

Для микроэмульсий, содержащих низкие концентрации экстрагентов, степени извлечения металлов из руды за 5 часов выщелачивания остаются неудовлетворительными – не более 25 % (Рисунок 56). Ранее было показано, что повысить скорость выщелачивания можно за счет повышения концентрации экстрагента в микроэмульсии [227,256]. Поэтому для выщелачивания металлов из того же образца сырья применили микроэмульсию с концентраций экстрагента 0,174 моль/л Д2ЭГФК (0,3 моль/л Д2ЭГФК и 1,6 моль/л Д2ЭГФNа в органической фазе, W=25). Микроэмульсию с ТБФ и CH₃COOH, содержащую сравнимую концентрацию экстрагента, получить не удалось. Результаты выщелачивания представлены на рисунке 57.

Использование микроэмульсии с более высокой концентрацией экстрагента дает возможность за 5 часов выщелачивания получить степень извлечения меди 72,1 %. При этом степени извлечения Со и Ni были 6,0 и 5,9 % соответственно, а железа – 0,5 % (Рисунок 57). Таким образом, на примере сложного по составу рудного сырья - окисленного кобальто-медного концентрата исследованная микроэмульсия демонстрирует сочетание высокой степени извлечения меди с селективностью выщелачивания.



Рисунок 57 - Степени извлечения металлов в микроэмульсию Д2ЭГФNa, содержащую Д2ЭГФК. **1** – Cu, **2** – Co, **3** – Ni, **4** – Fe. Состав микроэмульсии: С_{Д2ЭГФК}=0,3 моль/л, С_{Д2ЭГФNa}=1,6 моль/л в органической фазе, W=25. Условия выщелачивания: T=80 °C, T:Ж=1:50, перемешивание – комбинация ультразвукового и механического [117]

На примере извлечения меди из того же кобальто-медного концентрата была интенсификации показана микроэмульсионного возможность выщелачивания путем ультразвукового воздействия дополнительного И измельчения твердой фазы (Рисунок 58). Применение измельчения и ультразвука позволяет за 2 часа достичь таких степеней извлечения меди из кобальто-медного концентрата, какие достигаются за 8 часов при использовании только механического перемешивания [116, 265].



Рисунок 58 - Интенсификация микроэмульсионного выщелачивания меди из кобальто-медного концентрата. окисленного Состав микроэмульсии: С_{Д2ЭГФ№а}=1,65 моль/л, С_{Д2ЭГФК}=0,5 моль/л в органической фазе, содержание воды 40 об.% T=80 °C, (W≈22,5). Условия выщелачивания: Т:Ж=1:100; перемешивание: 1 – механическое (вращательное движение с амплитудой 4 мм и частотой 200 об/мин); 2 - ультразвуковое (ультразвуковой диспергатор УЗГ 13-0,1/22, мощность 50 Вт); 3 – комбинация предварительного измельчения руды в шаровой мельнице и ультразвукового перемешивания [116]

Еще одним фактором, влияющим на скорость выщелачивания, является состояние твердой фазы. При микроэмульсионном выщелачивании скорость и степень извлечения металлов из вторичного сырья может быть значительно выше, чем из руды. Это связано с тем, что вторичное сырье уже подверглось каким-либо технологическим операциям, и металлы в нем могут находиться в более доступной форме. Было проведено сравнение извлечения меди из гальванических шламов и из первичного сырья (окисленного кобальто-медного концентрата) с помощью микроэмульсии Д2ЭГФNa, содержащей Д2ЭГФK, при механическом перемешивании (Рисунок 59). Показано, что из шламов выщелачивание идет быстрее, чем из рудного сырья, причем для разных шламов скорости выщелачивания различаются [116].



Рисунок 59 - Микроэмульсионное выщелачивание меди из различных образцов: **1,2** – шламы, выделенные из сточных вод гальванического производства: **1** - по схеме "осаждение щелочью - электрофлотация", Ccu=16,1 мас.%, влажность 45%; **2** - по схеме "осаждение известковым молоком - фильтрация", Ccu=8,4 мас.%, влажность 30 %;. **3** – окисленный кобальто-медный концентрат, Ccu =1,1 мас.%. Состав микроэмульсии: $C_{Д2ЭГФNa}$ =1,65 моль/л, $C_{Д2ЭГФK}$ =0,5 моль/л в органической фазе, содержание воды 30 об.% (W≈14,5). Условия выщелачивания: T=80 °C, T:Ж=1:100; перемешивание механическое [116]

Было продемонстрировано, что метод микроэмульсионного выщелачивания пригоден для обработки разнообразных видов вторичного сырья с содержанием целевых компонентов от десятков до долей % и высокой влажностью. При проведении выщелачивания из влажного сырья состав микроэмульсии можно корректировать - вводить меньшее количество воды, поскольку вода вносится в систему вместе сырьем. В таблице 10 показаны возможности микроэмульсионного выщелачивания на примере извлечения меди из образцов с различным ее содержанием – от единиц до сотых долей процента [116]. Таблица 10. Извлечение меди из различных образцов с помощью микроэмульсии Д2ЭГФNa, содержащей Д2ЭГФК. Состав микроэмульсии: С_{Д2ЭГФNa}=1,65 моль/л, С_{Д2ЭГФK}=0,5 моль/л в органической фазе, содержание воды 30 об.% (W≈14,5). Условия выщелачивания: T=80 °C, T:Ж=1:100; перемешивание механическое [116]

Образец	Условия	Время,	С _{Си} в	Степень
	переме-	Ч	МЭ,	извлечения,
	шивания		ммоль/л	%
Окисленный кобальто-медный	У3	2	0,77	52%
концентрат, С _{Си} 1,1 мас.%	механ.	24	1,05	71%
Гальванический шлам,	У3	2	15,2	100%
С _{си} 8,4 мас.%, влажность 30 %				
Летучая зола мусоросжига-	У3	2	0,064	100%
тельного завода, C _{Cu} 0,039 мас.%				

Отметим, что при микроэмульсионном выщелачивании можно достигнуть довольно высокого содержания извлекаемого металла в микроэмульсии. Например, концентрация меди микроэмульсии после В проведения выщелачивания в течение 5 часов из гальванического шлама (C_{cu} 8,4 мас.%, влажность 30 %) при Т:Ж=1:10 составляла более 40 ммоль/л, что соответствует величине более 2,5 г/л [225]. Такие концентрированные по меди микроэмульсии могут подвергаться дальнейшей переработке с целью выделения целевого металла, в том числе экстракционными методами.

Для использовать экстрагент-содержащие выщелачивания можно микроэмульсии Д2ЭГФNa, полученные на основе технической Д2ЭГФК [262]. В таблице 11 показаны концентрации И степени извлечения меди при использовании микроэмульсии на основе технической Д2ЭГФК. При получении такой микроэмульсии органическую фазу с концентрацией Д2ЭГФК 1,2 моль/л NaOH смешивали водным раствором при мольном соотношении с

NaOH:Д2ЭГФК=1,2; избыток NaOH нужен для нейтрализации моно-(2этилгексил)фосфорной кислоты, присутствующей в техническом экстрагенте. Извлечение проводили из гальванических медь-содержащих шламов с различным содержанием меди и различной влажностью, и для сравнения, из порошка CuO. Содержание воды в шламе учитывалась при получении микроэмульсии, предназначенной для обработки этого шлама; при выщелачивании содержание воды в микроэмульсии соответствовало W=20. Соотношение Т:Ж рассчитывалось относительно сухого шлама и равнялось 1:50.

Таблица 11. Извлечение меди с помощью экстрагент-содержащей микроэмульсии на основе технической Д2ЭГФК. Время проведения процесса 5 часов. Состав микроэмульсии: $C_{Д2ЭГФK} = 1,2$ моль/л (в органической фазе), мольное соотношение NaOH:Д2ЭГФК=1,2, W=20. Условия выщелачивания: T=80 °C, T:Ж=1:50; перемешивание механическое [262]

Твёрдая фаза	Состав твердой		С _{Си} в	Степень
	фазы		микроэмульсии,	извлечения
	C _{Cu} ,	С _{воды} ,	ммоль/л	меди, %
	мас.%	мас.%		
Оксид меди	79,9	0	34	10
Гальванический шлам,	16,1	45	62	68
полученный на Мытищинском				
электротехническом заводе				
Гальванический шлам,	1,8	90	43	81
полученный на ОАО				
«Московский тормозной				
завод»				

Несмотря на то, что оксид меди содержит существенно больше меди, чем гальванические шламы, концентрация меди в микроэмульсии через 5 часов выщелачивания была ниже, чем для шламов (Таблица 11). Это согласуется с

данными, представленными на рис. 59, что из вторичного техногенного сырья извлечение металла может идти быстрее и степени извлечения будут выше. Степени извлечения меди за 5 часов выщелачивания при механическом перемешивании составляли величины примерно 70-80 %, что свидетельствует о применимости микроэмульсий на основе технической Д2ЭГФК для извлечения металлов из вторичного техногенного сырья.

Представленные в разделе 4.3. данные показывают, что экстрагентмикроэмульсии Д2ЭГФNa содержащие являются перспективными функциональными наноматериалами для гидрометаллургии. На примере образца рудного сырья (окисленного кобальто-медного концентрата) показано, что экстрагент-содержащей микроэмульсии применение дает возможность селективно (по сравнению с железом) извлекать цветные металлы – Cu, Co и Ni уже на стадии выщелачивания. Это позволяет совместить стадии выщелачивания и жидкостной экстракции в одном процессе и в одном аппарате, упростив тем самым технологическую схему. При этом процесс проводится без использования концентрированных кислот и при сравнительно невысоких температурах.

экстрагент-содержащей микроэмульсии, Выщелачивание с помощью которая получена на основе натриевой соли экстрагента Д2ЭГФК, может успешно сочетаться с последующим экстракционным разделением металлов. Полученные разработки являются основой для новых результаты pecypco-И энергосберегающих технологий извлечения металлов из первичного (рудного) и вторичного техногенного сырья.

4.4. Заключение по главе 4

В работе был впервые предложен микроэмульсионного метод выщелачивания – селективного извлечения металлов из твердофазного сырья путем его контакта с экстрагент-содержащей микроэмульсией. Этот метод отличается от известных методов экстракции в микроэмульсионных системах и извлечения ионов металла в раствор экстрагента из твердой фазы, предварительно обработанной концентрированными (экстракционного кислотами выщелачивания), а также от извлечения твердой фазы в веществ ИЗ сверхкритические флюиды или сжиженные газы.

На примере модельной системы с порошком CuO было изучено влияние состава микроэмульсии и условий проведения процесса на извлечение ионов металла в микроэмульсию.

Показано извлечение меди в микроэмульсии Д2ЭГФNa, содержащие в качестве экстрагентов Д2ЭГФК или смесь ТБФ и уксусной кислоты, при этом извлечения меди в растворы экстрагентов (Д2ЭГФК или ТБФ+CH₃COOH) в керосине не наблюдалось. Для микроэмульсии, содержавшей ТБФ без уксусной кислоты, скорость извлечения меди была низкой. На основе экспериментов по достижению равновесия (условиях избытка CuO) в системах с микроэмульсиями Д2ЭГФNa, содержащими Д2ЭГФК или смесь ТБФ и уксусной кислоты, были показано, что выщелачивание идет с образованием средних солей Cu(Д2ЭГФ)₂ и Cu(CH₃COO)₂•nTБФ соответственно.

В ходе выщелачивания микроэмульсии оставались стабильными, помутнения и расслаивания не наблюдалось, удельная электропроводность и размер капель микроэмульсий практически не изменялись.

В диапазоне температур 40-80 °С эффективная энергия активации выщелачивания составляет 35,4 кДж/моль, что соответствует смешанному режиму протекания процесса, его общая скорость зависит как от скорости химической реакции, так и от скорости диффузионных процессов. Скорость микроэмульсионного выщелачивания существенно возрастает при повышении

концентрации Д2ЭГФК в микроэмульсии; в отсутствие экстрагента скорость извлечения крайне низкая. Скорость микроэмульсионного выщелачивания меди незначительно возрастает с увеличением соотношения Т:Ж от 1:100 до 1:10. На основе полученных данных рекомендуется проводить микроэмульсионное выщелачивание при температуре 80 °C, при концентрации Д2ЭГФК в органической фазе микроэмульсии, равной 0,3 моль/л и концентрации Д2ЭГФК в равной 1,6 моль/л, условия перемешивания – сочетание ультразвукового и механического.

Для микроэмульсионного выщелачивания цветных металлов можно применять экстрагент-содержащие микроэмульсии на основе других ПАВ, например додецилсульфата натрия. Степень извлечения меди после 5 часов выщелачивания для микроэмульсии в системе додецилсульфат натрия – бутанол-1 – Д2ЭГФК – керосин – вода, содержащей 0,25 моль/л Д2ЭГФК, была в 3,8 раза выше степени извлечения меди микроэмульсией на основе Д2ЭГФNa, содержащей такое же количество Д2ЭГФК.

Было продемонстрировано, что метод микроэмульсионного выщелачивания пригоден для извлечения металлов из различных видов рудного и вторичного техногенного сырья.

Было изучено выщелачивание меди, кобальта, никеля и железа из окисленного кобально-медного концентрата с помощью экстрагент-содержащих микроэмульсий Д2ЭГФNa. Установлено, что выщелачивание металлов с помощью микроэмульсий, содержащих Д2ЭГФК и ТБФ+СН₃СООН, протекает сходным образом. По убыванию концентраций в микроэмульсии металлы можно расположить: Со, Сu, Fe, Ni. По степеням извлечения металлы располагаются: Cu>Co>Ni>Fe для обеих исследованных микроэмульсий. Для выщелачивания с помощью микроэмульсии, содержащей в органической фазе 0,3 моль/л Д2ЭГФК и 1,6 моль/л Д2ЭГФNa было показано сочетание высокой степени извлечения Cu (72,1%) с селективностью выщелачивания, степень извлечения Fe не превышала 0,5 %. Таким образом, применение экстрагент-содержащей микроэмульсии позволило селективно (по сравнению с железом) извлекать цветные металлы – Cu,

Со и Ni из изученного образца рудного сырья уже на стадии выщелачивания. При этом процесс проводится без использования концентрированных кислот и при сравнительно невысоких температурах. В перспективе это дает возможность при переработке определенных видов сырья совместить стадии выщелачивания и жидкостной экстракции в одном процессе, упростив тем самым технологическую схему.

Скорость выщелачивания можно повысить путем ультразвуковой активации и дополнительного измельчения твердой фазы. Скорость и степень извлечения металлов из вторичного сырья может быть значительно выше, чем из первичного, что делает микроэмульсионное выщелачивание привлекательным для решения экологических проблем. Показано, что из шламов выщелачивание идет быстрее, чем из рудного сырья, причем для разных шламов скорости выщелачивания и различаются. Было продемонстрировано, степени извлечения что метод микроэмульсионного выщелачивания пригоден для обработки различных видов вторичного сырья с содержанием целевых компонентов от десятков до долей % и Показана высокой влажностью. возможность выщелачивания с меди микроэмульсией, содержащей техническую Д2ЭГФК, ИЗ образцов промышленного гальванического шлама. Полученные результаты являются основой для разработки новых технологий извлечения металлов из рудного и вторичного сырья, в том числе из отходов гальванического производства.

Глава 5. Микроэмульсии в системах с лецитином и олеиновой кислотой

Лецитин – это поверхностно-активное вещество биологического происхождения, по строению молекулы он имеет определенное сходство с ди-(2этилгексил)фосфорной кислотой и Д2ЭГФNa: в состав молекулы лецитина входят два углеводородных «хвоста» и довольно объемная полярная «голова», содержащая фосфатную группу (Рисунки 14 и 15). Наноматериалы для медицины на основе лецитина и других фосфолипидов обладают такими достоинствами, как биосовместимость ПАВ, который они содержат (поскольку лецитин является одним из основных компонентов липидного бислоя клеточных мембран), возможность солюбилизации биологически активных веществ с сохранением их активности, способность ускорять транспорт через кожу.

Хорошо известны такие наноструктуры лецитина, как липосомы, обратные мицеллы и лиотропные жидкие кристаллы. Например, структурообразование липидов, в том числе лецитина, и применение липосом и других липидных наноконтейнеров для адресной доставки лекарственных веществ описаны в книге [37]. Особенности самоорганизации лецитина в водных и неводных средах и возникающие при этом структуры – мономолекулярные слои, липосомы, обратные мицеллы, лецитиновые органогели, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы, были подробно рассмотрены в обзоре Ю.А. Щипунова в 1997 году [270]. Свойствам И применению В пищевых композициях самоорганизующихся структур липидов, в том числе структур на основе лецитина, посвящен обзор [271], опубликованный в 2020 году.

В отличие от липосом, мицеллы, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы являются лиофильными коллоидными системами, они образуются самопроизвольно при смешивании необходимых компонентов в определенных условиях, и при неизменном составе и температуре они могут существовать неограниченно долго. Следствием термодинамической стабильности являются их достоинства с точки зрения технологии - простые методы получения, зависимость свойств только от состава системы и их независимость от условий смешивания компонентов, возможность длительных сроков хранения. Мицеллы, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы содержат водную и масляную фазу, поэтому их достоинством является возможность включения в состав композиции как водо- так и маслорастворимых лекарственных веществ.

В работе рассмотрены обратные микроэмульсии на основе лецитина, органогели, построенные из цилиндрических обратных мицелл лецитина и ламеллярные жидкие кристаллы в системах лецитин – масло – вода (Рисунок 60) и их применение в качестве носителей для трансдермальной доставки лекарственных веществ.

Самоорганизующиеся наноструктуры лецитина

Обратные мицеллы и органогели из цилиндрических мицелл





✤Обратные микроэмульсии



✤Лиотропные жидкие кристаллы



Рисунок 60 - Схема строения самоорганизующихся наноструктур лецитина, рассмотренных в работе

Качественный состав этих систем обладает определенным сходством – они содержат лецитин (в том числе в виде фосфолипидного концентрата), воду и масло или смесь масел, пригодных для использования в медицине. Различная наноструктурная организация обеспечивается различиями в их количественном составе и наличием или отсутствием соПАВ. Эти факторы влияют на параметр упаковки молекул ПАВ на границе «масло-вода», что приводит к образованию структур с разной кривизной поверхности – сферических капель обратной

микроэмульсии, цилиндрических обратных мицелл в органогелях и плоских бислоев в ламеллярных жидких кристаллах. В свою очередь, разная структура обусловливают различные физико-химические свойства рассматриваемых систем, что дает возможность использовать их для создания медицинских и косметических композиций, предназначенных для решения различных задач.

Известно, что в трехкомпонентных системах лецитин – масло – вода в области высоких концентраций лецитина образуются жидкие кристаллы [272-275], а в области низких и средних - обратные мицеллы либо сферической формы, например, в системе лецитин – бензол – вода [270,276], либо цилиндрической, которые способны формировать лецитиновые органогели [44,277]. Считается, что лецитин является слишком липофильным ПАВ, чтобы формировать на границе с водой гибкий монослой с нулевой спонтанной кривизной, необходимый для образования сбалансированной (т.е. способной включать равные количества масла и воды) микроэмульсии. Этот недостаток может быть преодолен за счет добавления соПАВ, например короткоцепочечных спиртов, таких как н-пропанол [278]. Актуальной задачей является поиск биосовместимых соПАВ, которые могут способствовать образованию микроэмульсий лецитина в четырех- и многокомпонентных системах, пригодных для медицинского применения.

5.1. Микроэмульсии лецитина в четырех- и многокомпонентных системах и возможности их применения

Микроэмульсии в четырехкомпонентных системах лецитин – соПАВ – масло – вода: основные закономерности

Первой статьей, описывающей микроэмульсии лецитина, считают статью К. Шиноды с соавторами, опубликованную в 1991 году. В ней показано образование микроэмульсий в системе соевый лецитин – 1-пропанол – гексадекан – вода при содержании пропанола в водной фазе 10-15 мас.%. При концентрации лецитина 1 мас.% микроэмульсия существует в равновесии в водной и органической фазами (Винзор III), а при концентрации лецитина выше 2,3 мас.% в системе образуется одна микроэмульсионная фаза (Винзор IV). При снижении содержания пропанола наблюдался постепенный переход от прямой микроэмульсии к бинепрерывной и затем к обратной [279].

В 1993-1994 году Aboofazeli с соавторами был опубликован цикл работ по исследованию микроэмульсий лецитина в четырехкомпонентных системах лецитин – соПАВ – органический растворитель – вода [280-283]. Показано, что тип лецитин – соевый или яичный, практически не влияет на область существования микроэмульсий в системах лецитин – спирт – изопропилмиристат – вода, использованные спирты: н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, вторбутанол, изобутанол, терт-бутанол и н-пентанол [280]. При сравнении фазовых диаграмм систем лецитин – короткоцепочечные спирты – изопропилмиристат – вода, содержащих лецитин с различной степенью очистки (92 мас.% и 68-72 мас.% фосфатидилхолина) было установлено, что во всех изученных системах образуется обратная микроэмульсия. Фазовые диаграммы с качественной точки зрения были сходны, но при концентрациях масла ниже 50% наблюдалась заметная разница в ширине области существования обратной микроэмульсии при использовании лецитина с различной степенью очистки [281].

Были определены области существования микроэмульсий на фазовых диаграммах систем соевый лецитин – соПАВ – изопропилмиристат – вода при

ПАВ:соПАВ=1:1, где в качестве соотношении соПАВ рассматривались алифатические кислоты – н-пентановая и н-гексановая; амины – втор-бутиламин, трет-бутиламин, 2-аминопентан и 3-аминопентан; диолы – 1,2 бутандиол, 1,2пентандиол, 1,2-гександиол; эфиры диэтиленгликоля _ монобутиловый, монопентиловый и моногексиловый; алифатические спирты - н-бутанол, нпентанол, н-гексанол, втор-бутанол, трет-бутанол, 2-пентанол и 3-пентанол. Широкие области существования сбалансированной микроэмульсии, способной солюбилизировать равные количества масла и воды, были обнаружены для таких соПАВ, как втор-бутиламин, трет-бутиламин, 2-аминопентан и 3-аминопентан, 1,2-пентандиол. Для остальных соПАВ показаны области существования обратных микроэмульсий. На рисунке 61 представлены примеры областей существования сбалансированной и обратной микроэмульсии. На основе полученных данных сформулировано, что наиболее подходящее для получения микроэмульсий лецитина в изопропилмиристате соПАВ должно иметь короткую алкильную цепь и большую полярную «голову» [282].

Определены области существования обратных микроэмульсий в системах лецитин – н-пропанол или н-бутанол – масло – вода, где в качестве масла рассмотрены растворители с уменьшающейся полярностью: октановая кислота, олеиновая кислота, этилоктаноат, этилолеат, синтетические среднецепочечные триглицериды Migliol 812 и соевое масло. Наиболее широкая область существования микроэмульсий наблюдалась в этилоктаноате и этилолеате в присутствии как бутанола, так и пропанола при различных их соотношениях с лецитином, а также в системе лецитин:пропанол=1:1 – соевое масло – вода [283].



Рисунок 61 - Примеры областей существования сбалансированной (1) и обратной (2) микроэмульсии лецитина в системах лецитин – изопропилмиристат – соПАВ – вода при массовом соотношении лецитин:соПАВ, равном 1:1. СоПАВ: 1 – 2-аминопентан (пунктир) и 3-аминопентан (точки); 2 – н-пентановая кислота (пунктир) и н-гексановая кислота (точки) [282]

При использовании синтетических лецитинов с одинаковыми углеводородными «хвостами» С₈-С₁₆ и н-алканов С₈-С₁₆ показаны следующие микроэмульсий с закономерности: получения короткоцепочечными ДЛЯ лецитинами в качестве соПАВ лучше подходит н-бутанол, при этом необходимое для получения микроэмульсий количество спирта увеличивается с уменьшением числа атомов С в углеводородных «хвостах» лецитина; для микроэмульсий с длинноцепочечными лецитинами и короткоцепочечными алканами в качестве соПАВ лучше подходит н-пропанол, при этом для микроэмульсий в одинаковых растворителях необходимое количество спирта увеличивается с ростом числа атомов С в алифатических «хвостах» лецитина. Повышение числа атомов С в молекуле углеводородного растворителя действует аналогично укорочению углеводородных цепей в молекуле лецитина: снижает количество пропанола, но увеличивает бутанола, необходимого формирования количество для

172

микроэмульсий. Таким образом, для формирования микроэмульсий на основе имеющего длинные соевого лецитина, углеводородные «хвосты», В короткоцепочечных алканах лучше всего подходит н-пропанол, a В длинноцепочечных – бутанол [284]. Образование микроэмульсий в системах с синтетическими короткоцепочечными лецитинами и циклогексаном показано также в работе [285].

Обратные микроэмульсии были описаны в системе лецитин – спирт (пропанол-1 или бутанол-1) – изооктан – вода; для системы с пропанолом показан переход от микроэмульсии с изолированными каплями к перколированной обратной микроэмульсии при W>30 [286]. Методом микрокалориметрии было изучено образование микроэмульсии при титровании водой смеси лецитин – нбутанол – изооктан; показано, что молекулы воды взаимодействуют с молекулами лецитина и бутанола, образуя обратные мицеллы или капли обратной микроэмульсии [287].

Микроэмульсии лецитина в четырехкомпонентных системах, содержащих биосовместимые масла

Кроме изопропилмиристата [280], для создания микроэмульсий лецитина были предложены другие виды природных и синтетических биосовместимых масел. Например, в качестве биосовместимого органического растворителя для микроэмульсий лецитина был предложен лимонен. Для обратной микроэмульсии лецитина в лимонене была показана широкая область существования по воде при использовании в качестве соПАВ 1-пропанола, и узкая область существования, не более 10 мас.% воды, при использовании 1,2-пропандиола; соотношение лецитин:спирт было 1:1 (масс.), исследование проводили при 30 °C. Методом спектроскопии электронного парамагнитного резонанса установлено, что в присутствии 1-пропанола монослой ПАВ обладает большей гибкостью, чем в присутствии 1,2-пропандиола, что и объясняет более широкую область существования микроэмульсии [288].

Для получения микроэмульсий лецитина были опробованы коммерческие синтетические масла, используемые в косметике, такие как MCT и Peceol. Показаны равновесия фаз с участием прямых, обратных и бинепрерывных также область микроэмульсий и жидких кристаллов, а существования микроэмульсии как одной фазы в системах соевый лецитин – соПАВ – смесь триацилглицеридов C₈-C₁₀ (масло MCT) – вода, где в качестве соПАВ использовали н-пентанол, н-бутанол, трет-бутанол и н-пропанол. Структура микроэмульсий зависит от вида соПАВ: например, для микроэмульсий с содержанием 20 мас.% спирта, 25-30 мас.% лецитина и равных количеств масла и воды при использовании н-пропанола образуется прямая микроэмульсия, нпентанола – обратная, н-бутанола – бинепрерывнная или обратная [289]. Изучено образование микроэмульсий в системе соевый лецитин – этанол – масло Peceol (смесь моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот, в основном олеиновой) – вода при различных соотношениях лецитин: этанол. Наилучшее для формирования микроэмульсии массовое соотношение лецитин: этанол было 60:40, при нем однофазной области, площадь достигалась максимальная которая обратной микроэмульсии [290]. Этанол соответствовала в качестве биосовместимого соПАВ был предложен также для создания микроэмульсий лецитина в изопропилмиристате; была определена область существования обратных микроэмульсий при массовых соотношениях лецитин: этанол 1:2, 1:1, 2:1 и 3:1 [291].

Были описаны микроэмульсии лецитина В растительных маслах, являющихся смесью длинноцепочечных триацилглицеридов. Определены области микроэмульсий в системах соевый существования лецитин (содержание основного вещества 63,6 мас.%) – рапсовое масло – н-пропанол – вода при 67:33, 60:40, 50:50. 40:60. соотношениях лецитин:пропанол, равных области концентраций Микроэмульсии существуют В высоких смеси лецитин:пропанол [292]. В аналогичной (63,6 мас.% системе лецитин фосфатидилходина) – н-пропанол – подсолнечное масло – вода показаны области существования микроэмульсии при соотношении лецитин:пропанол, равном 2:1 в

области высоких концентраций смеси лецитин:пропанол [293]. Область существования микроэмульсии была определена также для системы лецитин (63,6 мас.% фосфатидилходина) – н-пропанол – оливковое масло – вода [294]. Описана область существования микроэмульсии в системе лецитин:пропанол=1:1 – соевое масло – вода [295].

Микроэмульсии в четырех- и пятикомпонентных системах, содержащих лецитин и другие ПАВ

Чтобы решить задачу разработки микроэмульсии лецитина, пригодной для использования в пищевой и фармацевтической промышленности, нужно не только подобрать биосовместимые масла, но и заменить токсичные соПАВ (короткоцепочечные спирты, амины, диолы, кислоты) на нетоксичные. Для этого исследователи пошли путем усложнения микроэмульсионных систем, вводя дополнительные биосовместимые поверхностно-активные вещества и заменяя бутанол или пропанол на менее токсичный этанол.

Были получены микроэмульсии в системах, содержащих лецитин, еще одно биосоместимое ПАВ и короткоцепочечные спирты, в том числе этанол. Показана широкая область сбалансированной микроэмульсии в системе лецитин – лизолецитин – н-бутанол – изопропилмиристат – вода при массовом соотношении (лецитин+лизолецитин):бутанол, 1:1 равном И соотношениях лизолецитин:лецитин 0,7:1; 1,4:1 и 2,1:1. Более узкие области существования микроэмульсии получались при замене бутанола на н-пропанол и этанол и при уменьшении количества спирта В системе (соотношение равное 2:1) [295]. области (лецитин+лизолецитин):спирт, Определены существования микроэмульсии в системах лецитин – синтетические налканолфосфохолины С₆-С₁₂ – спирты (этанол, н-пропанол, н-бутанол) изопропилмиристат – вода [296]. Показано образование микроэмульсий со узкой областью сравнительно существования В системах лецитин децилгликозид – этанол – изопропилмиристат – вода и лецитин – каприлкаприлилгликозид – этанол – изопропилмиристат – вода [297].

Описаны четырехкомпонентные микроэмульсионные системы, содержащие лецитин, еще одно ПАВ, масло и воду и не содержащие спирт. Например, изучено образование микроэмульсий В системах лецитин Brij 96V (полиэтиленгликольолеат) – изопропилмиристат – вода [298] и лецитин – Tween 80 (полиоксиэтилен-20-сорбитанмоноолеат) – изопропилмиристат – вода [299]. Показано образование прямой и обратной микроэмульсии в системе лецитин – Tween 20 (полиоксиэтилен-20-сорбитанмонолаурат) 200 Captex (пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат) – вода, соотношение лецитин: Tween 20 было 1:1 [300]. Описаны прямые микроэмульсии в системах соевый лецитин -Tween 80 – соевое масло – вода и соевый лецитин - Tween 80 – этилолеат – вода при соотношении лецитин: Tween 80, равном 0,3 [430], но в этом случае лецитин уже не является основным ПАВ, образующем микроэмульсию.

Были получены пятикомпонентные микроэмульсии лецитина, содержащие дополнительные биосовместимые ПАВ и не содержащие спиртов. Например, показаны равновесия микроэмульсии с водной и органической фазами (Винзор I, II и III) и микроэмульсия как одна фаза (Винзор IV) в системах лецитин – смесь рамнолипида и софоролипида (ПАВ микробного происхождения) – масло – вода; в качестве масел применяли изопропилмиристат, лимонен, декан и гексадекан [302]. Определены области существования микроэмульсии как одной фазы в Тритон X-100 (трет-октилфениловый системах лецитин эфир полиэтиленгликоля) – бутиллактат – изопропилмиристат – вода при массовых лецитин:Тритон X-100=1:1 (лецитин+Тритон соотношении И X-100):бутилактат=1:2 [303]. Отметим, что в этих случаях доля лецитина в смеси ПАВ и соПАВ составляла 25 мас.% и меньше, то есть лецитин не являлся основным ПАВ, образующим микроэмульсию.

Асоsta с соавторами предлагает для создания микроэмульсий лецитина вместо соПАВ использовать сочетание гидрофильного и липофильного линкера – молекул-«связок», локализованных вблизи межфазной границы со стороны водной и органической фазы соответственно. Молекулы линкеров можно рассматривать как «ассиметричные ПАВ», которые «связывают» межфазную границу (монослой ПАВ) с водной или органической фазой. В отсутствие основного ПАВ сочетание гидрофильного и липофильного линкера не приводит к образованию микроэмульсии. Таким образом, вместо токсичных коротко- и среднецепочечных спиртов для формирования микроэмульсии лецитина можно подобрать сочетание двух биосовместимых линкеров. Например, показано образование сбалансированной микроэмульсии в системе лецитин – Span 80 (сорбитанмоноолеат, липофильный линкер) – смесь каприловой кислоты и каприлата натрия (гидрофильный линкер) – изопропилмиристат – вода [304,305]. Изучено образование микроэмульсии в системе лецитин – глицеролмоноолеат (липофильный линкер) – полиглицерол каприлат (гидрофильный линкер) – этилкаприлат (масло) – модельное содержимое тонкого кишечника (водная фаза) [306].

Таким образом, предложен целый ряд составов микроэмульсий лецитина, где в большинстве вариантов в качестве соПАВ предлагаются алифатические спирты – пропанол и бутанол, иногда – этанол. Попытки отказаться от спиртов приводят к усложнению системы: введению еще одного или двух ПАВ в количествах, сопоставимых с содержанием лецитина, или к введению комбинации гидрофильного и липофильного линкера. При этом количество лецитина в смеси ПАВ и соПАВ становится значительно меньше 50 мас.%, лецитин перестает быть основным ПАВ. Поэтому необходим поиск других биосовместимых соПАВ, которые будут способствовать образованию микроэмульсий лецитина.

Микроэмульсии лецитина как носители лекарственных веществ

Микроэмульсии лецитина, подобно лецитиновым органогелям и жидким кристаллам лецитина, могут использоваться при создании препаратов для трансдермальной доставки лекарственных веществ, а также композиций для местного применения, предназначенных для нанесения на кожу и слизистые оболочки.

Для трансдермальной доставки местного анестетика тетракаина были предложены прямые и обратные микроэмульсии в системе лецитин – н-пропанол

- изопропилмиристат - водный раствор тетракаина; тип микроэмульсии зависел от соотношения лецитин:пропанол [307,308]. В экспериментах in vitro с использованием диффузионной ячейки Франца было показано, что повышение концентрации воды в микроэмульсиях обоих типов приводит к возрастанию скорости переноса тетракаина через кожу мышей; значения скоростей переноса были в интервале от 7,66 до 18,28 мг/(см²*ч). При одинаковом содержании воды скорость переноса была выше для прямой микроэмульсии. С помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии было показано (Рисунок 62), что проникновение водорастворимого флуоресцентного красителя флуоресцеин-5-изотиоцианата при времени экспозиции 0,5 - 2 часа постепенно происходило в эпидермис и верхние слои дермы как из прямой, так и из обратной микроэмульсии, в то время как при использовании раствора красителя в пропаноле в течение 6 часов краситель проникал только в верхний слой эпидермиса. Основным механизмом усиления проницаемости кожи считают расширение промежутков между клетками рогового слоя эпидермиса при взаимодействии лецитина с межклеточными липидами и образование за счет этого каналов, по которым идет проникновение микроэмульсии в кожу; потовые железы и волосяные фолликулы также могут принимать участие в переносе веществ [307].

Сходные результаты были получены при изучении проникновения в кожу свиней липофильного флуоресцентного красителя Нильского красного: через 1 час экспозиции из раствора в изопропилмиристате краситель практически не проникал в кожу, а из обратной микроэмульсии лецитина – проникал на глубину 300 мкм [304].



Рисунок 62 - Результаты сканирующей лазерной конфокальной микроскопии кожи мышей после обработки: (а) 6 часов 0,5 мМ раствором флуоресцеин-5-изотиоцианата (контроль); (b) 30 мин прямой микроэмульсией в системе лецитин – н-пропанол – изопропилмиристат – водный 0,5 мМ раствор флуоресцеин-5-изотиоцианата; (c) 30 мин обратной микроэмульсий в той же системе; (d) 1 час прямой микроэмульсий; (e) 1 час обратной микроэмульсией; (f) 2 часа прямой микроэмульсией; (g) 2 часа обратной микроэмульсией. Белый цвет - фруоресценция красителя [307].

В опытах in vivo было показано, что как прямая, так и обратная микроэмульсия в системе лецитин – н-пропанол – изопропилмиристат – водный раствор тетракаина проявляет анальгезирующий эффект при концентрации тетракаина в микроэмульсиях от 2,7 до 12 мг/мл. Максимальный эффект был через 10-15 мин после нанесения микроэмульсии, затем его величина снижалась, но даже спустя 3 часа эффект анальгезии все еще был выражен. Для микроэмульсий обеих типов эффект анальгезии увеличивался с увеличением концентрации тетракаина и при повышении содержания воды в микроэмульсии. Было показано, что прямая и обратная микроэмульсия в системе лецитин - нпропанол – изопропилмиристат – водный раствор тетракаина не вызывала раздражения кожи и не влияла на уровень антиоксидантной защиты клеток, т.е. не индуцировала окислительный стресс [308]. Низкий уровень раздражающего действия на кожу был показан также для микроэмульсий в системах лецитин – нбутанол – масло Migliol 812 N (синтетические триглицериды) – вода [309] и лецитин – спирт (этанол или изопропанол) – масло Capryol 90 (пропиленгликоль монокаприлат) – вода [310].

Таким образом, на ряде примеров была показана эффективность и безопасность микроэмульсий лецитина, предназначенных для трансдермальной доставки лекарственных веществ. Известные из литературы варианты составов микроэмульсий лецитина и возможностей их применения как носителей лекарственных веществ приведены в таблице 12.

Кроме медицинского применения, микроэмульсии лецитина предложено использовать в пищевой промышленности для солюбилизации ферментов, например липазы [288], для извлечения лютеина из лепестков календулы [293] и экстракции ликопена их томатной пасты [293].
Таблица 12. Составы и применение микроэмульсий лецитина как носителей для доставки лекарственных веществ

Состав микроэмульсии	Лекарственное	Возможное	Ссылка
	вещество	применение	
		композиции	
лецитин – н-пропанол –	тетракаин	трансдермально,	307,308
изопропилмиристат - вода	гидрохлорид	для местной	
		анестезии	
лецитин – Span 80	лидокаин	трансдермально,	304,311
(сорбитанмоноолеат) – каприлат		для местной	
натрия/каприловая кислота –		анестезии	
изопропилмиристат - вода			
лецитин - н-бутанол – масло	кетопрофен	трансдермально,	309
Migliol 812 N (синтетические		противовоспа-	
триглицериды) – вода		лительное	
лецитин – спирт (этанол или	такролимус	местно (на кожу)	310
изопропанол) – масло Capryol 90		для лечения	
(пропиленгликоль		кожных	
монокаприлат) – вода		заболеваний	
лецитин – этанол –	троксерутин	перорально,	291
изопропилмиристат - вода		витамин	
лецитин – Tween 80 – соевое	куркумин	перорально,	301
масло - вода		противораковое	
лецитин – Tween 80 –	амфотерицин В	внутривенно,	298, 312
изопропилмиристат – вода,		противогрибковое	
лецитин – Brij 96V –			
изопропилмиристат – вода			
лецитин - Tween 20 - Captex	амфотерицин В	противогрибковое	300
(пропиленгликоль дикаприлат/			
дикапрат) – вода			

5.2. Влияние олеиновой кислоты на структурный переход от обратных цилиндрических мицелл лецитина к микроэмульсии

Анализ литературных данных показал, что в тройных системах лецитин – масло – вода микроэмульсии не образуются, для формирования микроэмульсий необходимо введение соПАВ. Для получения микроэмульсий лецитина, предназначенных для медицинского применения, предлагается либо использовать в качестве соПАВ алифатические спирты – пропанол и бутанол, иногда – этанол, или вводить еще одно или два ПАВ в количествах, сопоставимых с содержанием лецитина. При этом количество лецитина в смеси ПАВ и соПАВ становится значительно меньше 50 мас.%, лецитин перестает быть основным ПАВ. Поэтому необходим поиск других биосовместимых соПАВ, которые будут присутствовать в системе в относительно небольших количествах и при этом способствовать образованию микроэмульсий лецитина. В качестве такого соПАВ предлагается использовать олеиновую кислоту.

Олеиновая кислота полностью биосовместима, остатки олеиновой кислоты входят в состав триглицеридов, фосфолипидов и других природных липидов. кислота (цис-9-октадеценовая кислота C₁₇H₂₃COOH) Олеиновая является маслорастворимым анионным ПАВ, величина ее ГЛБ равна 1 [313]. В составе носителей для трансдермальной доставки лекарственных веществ олеиновая кислота может играть роль «энхансера» - вещества, усиливающего проницаемость кожи [314]. Например, олеиновую кислоту в небольших количествах (массовое кислота равно 19:1) вводили в соотношение лецитин:олеиновая состав микроэмульсии в системе лецитин – н-бутанол – триглицериды (масло Migliol 812 N) – вода для улучшения проницаемости кожи при трансдермальном введении кетопрофена [309].

Показано, что введение олеиновой кислоты способствует дестабилизации липидных бислоев ламеллярных жидких кристаллов и формированию гексагональной фазы в системе лецитин – олеиновая кислота – вода [315]. Наличие небольшой полярной «головы» и изогнутого углеводородного «хвоста»

(в природе олеиновая кислота является цис-изомером) дает возможность олеиновой кислоте повышать гибкость монослоя молекул лецитина на границе «масло-вода» И изменять спонтанную кривизну монослоя В сторону отрицательных значений за счет влияния на эффективный параметр упаковки должно способствовать молекул ПАВ. Все это образованию обратной микроэмульсии. Роль олеиновой кислоты в системах лецитин – масло – вода может быть аналогична роли алифатических кислот с более короткой цепью, например пентановой и гексановой [282], способствующих образованию обратных микроэмульсий.

Поэтому необходимо было изучить влияние олеиновой кислоты на структурный переход от обратных цилиндрических мицелл лецитинового органогеля, существующих в тройных системах лецитин – масло – вода, к сферическим каплям обратной микроэмульсии [110,316].

Было изучено влияние олеиновой кислоты на верхнюю по воде границу однофазной области (области существования органогеля или микроэмульсии) в системе лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода при 25 °C [110]. В экспериментах использовался высокоочищенный лецитин Lipoid S100 (содержание основного веществ 96,3 мас.%). Полученная зависимость значений W_{kp} от соотношения молярных концентраций соПАВ и ПАВ (олеиновой кислоты и лецитина) представлена на рисунке 63. При содержании воды выше W_{kp} наблюдалось помутнение образцов и образование жидкокристаллической фазы в равновесии с обратными мицеллами или с микроэмульсией.

На рисунке 63 можно выделить 3 области, которые могут соответствовать разной структурной организации системы.

1. Область соотношений молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина C_{ол}/C_{лец} менее 0,1, где наблюдается рост W_{кр} от 3,0 до 7,0 при повышении концентрации соПАВ. Образцы обладают высокой и средней вязкостью и представляют собой известный из литературных данных лецитиновый органогель, состоящий из длинных цилиндрических переплетенных

между собой мицелл [44,270,277]. Эту область можно охарактеризовать как «низкие значения W_{кр} и высокая вязкость».



Рисунок 63 - Граница однофазной области (геля или микроэмульсии) в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при различных мольных соотношениях олеиновой кислоты и лецитина (C_{ол}/C_{лец}). Концентрация лецитина в органической фазе 10 мас. %. T=25°C. Шаг титрования ΔW=0,5 [110]

2. Область соотношений молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина C_{on}/C_{neq} от 0,1 до 0,6 включительно, в которой наблюдается незначительный рост W_{kp} с повышением концентрации соПАВ. Это переходная область между областями 1 и 3. Эту область можно охарактеризовать как «низкие значения W_{kp} и низкая вязкость».

3. Область соотношений концентраций олеиновой кислоты и лецитина от 0,6 до 1,2, где значения W_{кр} для изученных образцов больше 15. Считается, что систему можно называть микроэмульсией, если значения W превышают 10 или 15, меньшие значения W соответствуют обратным мицеллам [1-3]. Образцы обладают низкой вязкостью, характерной для микроэмульсий. При увеличении концентрации соПАВ наблюдается сначала значительное расширение однофазной

области до $W_{\kappa p}=38$, что соответствует содержанию воды 8,4 мас.% при $C_{on}/C_{neq}=0,9$, а потом снижение $W_{\kappa p}$. Эту область можно охарактеризовать как «высокие значения $W_{\kappa p}$ и низкая вязкость». Отметим, что расширение и последующее сужение области существования микроэмульсии при росте концентрации соПАВ было показано и для других микроэмульсий, например, для микроэмульсий Д2ЭГФNa в декане и в керосине при повышении концентрации Д2ЭГФK [114,227].

Чтобы лучше понять наблюдаемые изменения вязкости, были исследованы кривые течения образцов с одинаковым содержанием воды W=5,0 и различной концентрацией олеиновой кислоты [110]. Полученные данные представлены на рисунке 64. Для сравнения на этом же графике приведена кривая течения органогеля, не содержащего олеиновую кислоту, при W=2,0. Все исследованные образцы представляли собой неньютоновские псевдопластические жидкости, их вязкость снижалась с увеличением скорости сдвига. В зависимости от концентрации олеиновой кислоты значения вязкости исследованных образцов изменялись на несколько порядков - от десятков Па·с для органогеля без олеиновой кислоты до сотых и тысячных долей Па·с для микроэмульсии при а=0,8. Отметим, что несмотря на почти десятикратное различие в вязкости для образца без олеиновой кислоты (Рисунок 64, линия 1) и образца с а=0,1 (Рисунок 64, линия 2), наклон этих линий одинаковый. Это может дополнительно свидетельствовать о сохранении структуры лецитинового органогеля В присутствии небольших количеств олеиновой кислоты.

При дальнейшем повышении концентрации олеиновой кислоты наблюдалось существенное снижение вязкости образцов, особенно заметное при низких скоростях сдвига. Например, при скорости сдвига 3,0 с⁻¹ вязкость органогеля без олеиновой кислоты равна 22,8 Па·с, для образцов с $C_{on}/C_{neq}=0,2$ и 0,4 ее величина составляет 1,4 и 0,53 Па·с соответственно. Для образцов с $C_{on}/C_{neq}=0,2$ и 0,4 изменялся также наклон линий (Рисунок 64, линии 3 и 4). Это свидетельствует о постепенном разрушении пространственной структуры органогеля и плавном переходе к микроэмульсии. Для образцов микроэмульсии

при С_{ол}/С_{лец}=0,8 и 0,9 значения вязкости находятся в интервале 0,002-0,01 Па·с; при высоких скоростях сдвига вязкость становится сопоставима по порядку величин с вязкостью растворителя - додекана, которая равна 1,38·10⁻³ Па·с. Низкие значения вязкости, порядка десятых и сотых долей Па·с, характерны для микроэмульсий лецитина в различных растворителях [287,290,310].



Рисунок 64 - Кривые течения образцов в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода с различным соотношением C_{on}/C_{neq} : **1** – 0,0 (W=2,0); **2** – 0,1 (W=5,0); **3** – 0,2 (W=5,0); **4** – 0,4 (W=5,0); **5** – 0,8 (W=5,0); **6** – 0,9 (W=5,0). Концентрация лецитина в органической фазе 10 мас.%. T=25°C [110]

При исследовании вязкости образцов при повышении скорости сдвига от 1,5 до 1312 с-1 и затем ее снижении от 1312 до 1,5 с-1 гистерезис на кривых течения обнаружен не был [110]. Для образца с Сол/Слен=0,2 снижение вязкости было в пределах ошибки измерения (10 %), для низковязкого образца с $C_{on}/C_{neu}=0.8$ вязкости отсутствовала. Быстрое разница В восстановление структуры, разрушенной при высоких скоростях сдвига, указывает, ЧТО пространственная структура образцов построена ИЗ самоорганизующихся агрегатов молекул ПАВ – цилиндрических мицелл или капель микроэмульсии. Отметим, что для лецитиновых органогелей в вазелиновом масле, обладающих более высокой вязкостью, чем изученные образцы, полное восстановление разрушенной при высоких скоростях сдвига структуры наблюдалось в течение 90 мин (раздел 6.1.3).

Чтобы подтвердить факт образования микроэмульсии в изученной системе, методом пластинки Вильгельми было определено межфазное натяжение между водой и раствором лецитина и олеиновой кислоты в додекане при мольном соотношении олеиновая кислота:лецитин, равном 0,8 ($C_{on}/C_{neq}=0,8$), и, для сравнения, между водой и раствором олеиновой кислоты в додекане и водой и раствором лецитина в додекане. Полученные при различных концентрациях ПАВ значения межфазного натяжения представлены на рисунке 65.



Рисунок 65 - Зависимость межфазного натяжения (γ) на границе вода – раствор ПАВ в додекане от концентрации ПАВ. Поверхностно-активные вещества: 1 – олеиновая кислота; 2 – лецитин; 3 – лецитин и олеиновая кислота при соотношении C_{ол}/C_{лец}=0,8. T=25°C [316]

Межфазное натяжение между водой и раствором лецитина и олеиновой кислоты в додекане при соотношении Сол/Слец=0,8 достигает сверхнизких значений (менее 10⁻² мН/м) (Рисунок 65, кривая 3). Это свидетельствует, что в изученной системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при соотношении Сол/Слеп=0,8 образуется микроэмульсия. В исследованных для сравнения системах раствор олеиновой кислоты в додекане – вода (Рисунок 65, кривая 1) и раствор лецитина в додекане – вода (Рисунок 65, кривая 2) сверхнизкие значения межфазного натяжения не достигаются; вид изотерм межфазного натяжения является характерным для мицеллобразующих ПАВ с на плато при достижении критической концентрации выходом мицеллобразования (ККМ) в интервале концентраций 10⁻⁵ – 10⁻³ моль/л.

Была определена область существования микроэмульсии при Сол/Слеп=0,8 и, для сравнения, лецитинового органогеля при Сол/Слец=0,1 в системе лецитин олеиновая кислота – додекан – вода [110]. На рисунке 66 представлена псевдотрехкомпонентная фазовая диаграмма системы лецитин+олеиновая кислота – додекан – вода при T=25°C. Для соотношения Сол/Слец=0,8 наблюдается широкая область существования микроэмульсии с максимальным содержанием воды 16,8 мас.%. При соотношении Сол/Слец=0,1 выявлена узкая область существования лецитинового органогеля с максимальным содержанием воды 3,7 мас.%. При более высоком содержании воды наблюдалось помутнение образца и выпадение жидкокристаллической фазы, аналогично осадка рассмотренным ранее лецитиновым органогелям в вазелиновом масле.

По форме и расположению область существования микроэмульсии в исследуемой системе сходна с микроэмульсионной областью в системе лецитин – (Рисунок 61): изопропилмиристат н-гексановая кислота вода микроэмульсионная область расположена вдоль оси «ПАВ+соПАВ – масло» [316]. Разница между рассматриваемыми системами проявляется при концентрациях лецитин+олеиновая кислота более 60 мас.%. При концентрациях ПАВ+соПАВ выше 60 мас.% вместо микроэмульсии, показанной для системы

лецитин – изопропилмиристат – н-гексановая кислота – вода [282], в изученной системе наблюдалось или равновесие микроэмульсии с ламеллярными жидкими кристаллами или существование одной жидкокристаллической фазы. Разницу в фазовых диаграммах можно объяснить более высоким содержанием соПАВ для систем с н-гексановой и н-пентановой кислотами, где массовое соотношение соПАВ:ПАВ было 1:1, по сравнению с системой с олеиновой кислотой, в которой мольное соотношение олеиновая кислота:лецитин было 0,8, что соответствует массовому соотношению соПАВ:ПАВ, равному примерно 0,3.



Рисунок 66 - Граница однофазной области в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при мольных соотношениях олеиновая кислота:лецитин: **1** - 0,8 (обратная микроэмульсия); **2** - 0,1 (органогель). T=25°C [110,316]

Максимальное содержание воды в микроэмульсии с олеиновой кислотой сопоставимо с литературными данными для микроэмульсий лецитина с другими

алифатическими кислотами. Например, для микроэмульсий в системах лецитин – изопропилмиристат – вода – алифатическая кислота достигались концентрации воды 17 мас.% для н-гексановой кислоты и 20 % для н-пентановой кислоты [282].

Чтобы определить тип полученных микроэмульсий лецитина, была исследована их удельная электропроводность. На рисунке 67 показана зависимость десятичного логарифма удельной электропроводности (lg æ) от содержания воды (W) для микроэмульсии в системе лецитин - олеиновая кислота – додекан - вода.



Рисунок 67 - Зависимость десятичного логарифма удельной электропроводности (lg æ) от содержания воды (W) для микроэмульсии в системе лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода при соотношении C_{ол}/C_{лец}=0,8. Концентрация лецитина в органической фазе 10 мас.%. T=25°C [316,317]

В диапазоне значений W от 28 до 31 электропроводность возрастала при повышении содержания воды, величины удельной электропроводности составляли от 0,1 до 1,1 мкСм/см. При меньших величинах W значения электропроводности находились ниже предела обнаружения прибора. Такие низкие значения удельной электропроводности характерны для обратных

микроэмульсий с низким содержанием воды; в изученных образцах концентрация воды составляла 6,52 – 7,45 мас.%.

Например, похожие значения удельной электропроводности были показаны для обратных микроэмульсий в системах лецитин – н-пентанол или н-бутанол – масло МСТ (среднецепочечные триглицериды) – вода. Электропроводность составляла 0,021 мкСм/см для микроэмульсий с пентанолом и 0,482 мкСм/см для микроэмульсий с бутанолом [289]. Для обратной микроэмульсии, содержащей 23,30 мас.% лецитина, 11,67 мас.% этанола, 52,45 мас.% изопропилмиристата и 12,59 мас.% воды удельная электропроводность составляла 1,91 мкСм/см [291]. В системе лецитин – этанол – синтетическое масло Peceol (смесь моно-, ди- и триглицеридов) – вода при увеличиении объемной доли воды в микроэмульсии от 0,02 до 0,10 значения электропроводности повышались от 5 до 50 мкСм/см. При дальнейшем росте объемной доли воды электропроводность изменялась незначительно [287].

С помощью метода динамического светорассеяния было проанализировано влияние концентрации олеиновой кислоты на структуру и гидродинамический диаметр агрегатов (гибких цилиндрических мицелл или капель микроэмульсии) в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода [110]. Во всех образцах присутствовали только агрегаты нанометрового размера, микрочастицы обнаружены не были. На рисунке 68 показаны примеры определения гидродинамического диаметра образцов в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода с низким ($C_{on}/C_{neq}=0,2$) и высоким ($C_{on}/C_{neq}=0,8$) мольным соотношением лецитина и олеиновой кислоты.

Отметим, что при низкой объемной доле лецитина (порядка 0,01 и ниже) метод динамического светорассеяния позволяет определить гидродинамический диаметр единичной длинной и гибкой мицеллы, которая ведет себя в растворе аналогично молекуле полимера с гибкой цепью (так называемые полимероподобные мицеллы). При более высокой концентрации лецитина (объемная доля выше 0,01) образуется динамическая пространственная сеть из длинных гибких мицелл. В этом случае метод динамического светорассеяния

характеризует средний размер ячейки пространственной сети [318, 319]. Концентрация лецитина в исследованных образцах существенно превышает указанное выше значение объемной доли, что позволяет говорить об определении размера ячейки пространственной сети геля для образцов с низким содержанием олеиновой кислоты.

Полученные значения гидродинамического диаметра для образцов с различным мольным соотношением олеиновой кислоты и лецитина представлены в таблице 13.



Рисунок 68 - Результаты исследования образцов в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода методом динамического светорассеяния. Мольное соотношение олеиновой кислоты и лецитина (C_{ол}/C_{лец}) равнялось: **a)** 0,2 **b)** 0,8. Концентрация лецитина в органической фазе 10 мас.%. W=5,0. T=25 °C [110,316]

Таблица 13. Значения гидродинамического диаметра в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода. Концентрация лецитина в органической фазе 10 мас.%. Т=25 °C [110]

Сол/Слец	Гидродинамический диаметр капель при W=5,0, нм
0,0	11,5±5,5 (при W=2,0)
0,0	≈ 10 в циклогексане [319]
0,1	9,1±0,5
0,2	10,1±0,1
0,4	10,1±0,1
0,6	8,3±0,5
0,8	6,5±0,1
1,0	5,1±0,3
1,2	5,6±0,1

Как видно из таблицы 13, значения гидродинамического диаметра для образцов с высоким содержанием олеиновой кислоты, соответствующих области 3 на рисунке 63 (область микроэмульсии), заметно ниже, чем для образцов с низким содержанием соПАВ, соответствующих области органогеля. Для вязких гелеобразных образцов с соотношением молярных концентраций C_{on}/C_{neu} , равным 0,0 и 0,1, значения гидродинамического диаметра составляют примерно 10 нм. Эти значения близки к литературным данным, также приведенным в таблице 13, для лецитинового органогеля в циклогексане в аналогичных условиях (объемная доля дисперсной фазы $\Phi \approx 0.86$, W=5,0 и T=25°C [319]. Это подтверждает, что в изученной системе при низких концентрациях олеиновой кислоты существует лецитиновый органогель, пространственная сеть которого образована длинными и гибкими обратными мицеллами лецитина.

Для образцов с соотношением C_{ол}/C_{лец}, равным от 0,2 до 0,4, величины гидродинамического диаметра имеют значения, близкие к полученным для

органогеля, примерно 10 нм. При этом вязкость образцов с $C_{on}/C_{neu}=0,2$ и 0,4 была значительно ниже, чем для органогелей с $C_{on}/C_{neu}=0,0$ и 0,1 (Рисунок 64). Можно предположить, что введение олеиновой кислоты до соотношения а \leq 0,4 не приводит к значительному изменению формы частиц – мицеллы остаются цилиндрическими, но более короткими. Наблюдаемое снижение вязкости гелей при повышении количества олеиновой кислоты может быть обусловлено уменьшением прочности пространственной сети геля за счет снижения контурной длины мицелл. При дальнейшем росте концентрации олеиновой кислоты форма мицелл все больше приближается к сферической, пространственная сеть распадается, и вязкость значительно снижается (переходная область от цилиндрических мицелл к каплям микроэмульсии до $C_{on}/C_{neu}=0,6$). При соотношении $C_{on}/C_{neu}>0,6$ наблюдается образование микроэмульсия с вязкостью в несколько сотых долей Па[•]с и с гидродинамическим диаметром капель 5-6 нм.

Таким образом, присутствие олеиновой кислоты в низких концентрациях $(C_{on}/C_{neu} < 0,1)$ приводит к расширению области существования лецитиновых органогелей (рост величины $W_{\kappa p}$), при этом пространственная структура гелей сохраняется, но их вязкость снижается. Рост соотношения C_{on}/C_{neu} от 0,1 до 0,6 приводит к плавному расширению однофазной области и перестройке структуры частиц от обратных цилиндрических мицелл к каплям обратной микроэмульсии. При $C_{on}/C_{neu}>0,6$ в системе лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода существует низковязкая обратная микроэмульсия. Схема предполагаемого влияния соПАВ (олеиновой кислоты) на структурный переход от обратных мицелл к обратной микроэмульсии представлена на рисунке 69.



значениями Wo и Wer

Рисунок 69 - Схема влияния соПАВ (олеиновой кислоты) на структурный переход от обратных мицелл к обратной микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода [110]

Такое поведение системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода сходно с описанными в литературе примерами влияния соПАВ на свойства органогелей. Добавление соПАВ в лецитиновые органогели лецитиновых либо области вызывает, зависимости от его количества, изменение В существования геля и снижение его вязкости, либо образование микроэмульсии. Фосфатидилэтаноламин, ближайший структурный аналог фосфатидилхолина, препятствует образованию лецитинового органогеля, когда его содержание в смеси двух фосфолипидов превышает 50 %. Введение фосфатидилэтаноламина в концентрации менее 50 % от массы смеси фосфолипидов сдвигает область

195

существования органогеля в сторону больших концентраций воды и существенно снижает вязкость геля [320].

Присутствие каприловой кислоты или алифатических спиртов вызывает расширение однофазной области в системе лецитин – н-гексан - вода в сторону больших концентраций воды. Гелеобразования при этом не наблюдается [321]. Добавление холестерина в соотношении 0,3 моль на 1 моль лецитина, растворенного в н-додекане и н-октане, сдвигает область существования гелей в сторону больших концентраций воды и меньших температур. При использовании в качестве растворителя циклогексана добавление холестерина препятствует формированию гелей [322]. Введение в лецитиновый органогель 1 мас.% β-каротина вызывает резкое уменьшение вязкости [323]. Вязкость лецитиновых органогелей в декане снижается примерно на порядок в присутствии 1 мас.% полиэтиленгликоля монолаурата, что объясняют укорочением цилиндрических мицелл [324].

Таким образом, введение олеиновой кислоты в систему лецитин – додекан – вода при соотношениях молярных концентраций C_{on}/C_{neq} , превышающих 0,6, позволяет получать обратные микроэмульсии с размером капель в единицы нм, вязкостью порядка сотых и тысячных долей Па·с (в зависимости от скорости сдвига) и удельной электропроводностью до 1,1 мкСм/см. При соотношении $C_{on}/C_{neq}=0,8$ максимальное содержание воды в микроэмульсии достигает 16,8 мас.%. Полученные данные позволяют рассматривать олеиновую кислоту как подходящее соПАВ для разработки биосовместимых микроэмульсий лецитина для медицинского применения.

5.3. Обратные микроэмульсии в системах с лецитином и олеиновой кислотой для медицинского применения

Микроэмульсия, предназначенная для медицинского применения в качестве носителя для дермальной и трансдермальной доставки лекарственных веществ, должна удовлетворять следующим требованиям:

содержать биосовместимые компоненты, пригодные для нанесения на кожу;

2) обладать достаточно высокой солюбилизационной емкостью по воде, чтобы обеспечить необходимый уровень солюбилизации водорастворимых лекарственных веществ;

3) обеспечивать скорость высвобождения лекарственных веществ, сравнимую со скоростью высвобождения их других аналогичных носителей;

4) иметь конкурентные преимущества по цене за счет невысокой стоимости основных компонентов.

Влияние замены компонентов системы на область существования микроэмульсии.

Для того, чтобы разработать состав конкурентноспособной по цене микроэмульсии в системе с лецитином и олеиновой кислотой, нужно было решить две задачи [316,317]:

 заменить дорогой высокоочищенный лецитин на более дешевый фосфолипидный концентрат;

• заменить додекан на пригодные для медицинского применения масла.

В фосфолипидного разработки качестве концентрата для состава выбран L-α-фосфатидилхолин микроэмульсии был соевый (лецитин) производства «Acros Organics», общее содержание фосфолипидов в котором по данным производителя составляет 97,7 мас.%, в том числе 22 мас.% фосфатидилхолина (лецитина). Было исследовано влияние степени очистки лецитина на верхнюю по воде границу однофазной области (W_{кр}) в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при различных соотношениях C_{ол}/C_{лец} (Рисунок 70). Аналогично изученным ранее микроэмульсиям, при содержании воды больше W_{кр} наблюдалось помутнение образцов и образование осадка жидкокристаллической фазы в равновесии с микроэмульсионной.

Таким образом, замена высокоочищенного лецитина на фосфолипидный концентрат приводит к сужению области существования микроэмульсии (Рисунок 70) Максимальное значение $W_{\kappa p}$ для системы с лецитином (фосфолипидным концентратом) «Acros Organics» было равно 19. Такое значение $W_{\kappa p}$ существенно больше, чем для обратных мицелл и характерно для микроэмульсионных систем [1-3].



Рисунок 70 - Граница однофазной области в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода. Источник лецитина: 1 – Lipoid S100 (96 мас.% лецитина), 2 – лецитин «Acros Organics» (22 мас.% лецитина). Концентрация лецитина (фосфолипидов) 10 мас. %. T=25°C [316,317]

Положение максимума сдвигается с мольного соотношения C_{ол}/C_{лец}=0,9 для лецитина Lipoid S100, на соотношение C_{ол}/C_{лец}=0,6 для лецитина «Acros

Organics». При этом получается, что при $C_{on}/C_{neu} < 0,6$ значения $W_{\kappa p}$ выше для системы с лецитином «Acros Organics», при $C_{on}/C_{neu} > 0,6$ - для системы с лецитином Lipoid S100 (Рисунок 70).

Полученные данные подтверждают возможность применения фосфолипидного концентрата «Acros Organics», содержащего 22 мас.% лецитина, для получения микроэмульсий в системах с лецитином и олеиновой кислотой.

Поскольку микроэмульсия должна содержать фармацевтически приемлемые компоненты, необходимо было заменить додекан другим органическим растворителем. В качестве такого растворителя может быть использовано вазелиновое масло, растительное жирное масло, растительное эфирное масло или их смесь.

Для того чтобы подтвердить возможность замены додекана на биосовместимый растворитель, для системы лецитин – олеиновая кислота – масло – вода были определены величины W_{кр} при использовании таких масел, как вазелиновое масло, масло авокадо (Persea gratissima), смесь вазелинового масла и эфирного масла чайного дерева (Melaleuca alternifolia), смесь вазелинового масла, масла авокадо и эфирного масла чайного дерева. Исследование проводили в интервале соотношений Сол/Слец от 0,0 до 1,2 (Рисунок 71). Также масло авокадо и масло чайного дерева были использованы в составе жидкокристаллической композиции в системе лецитин – жирное растительное масло – эфирное масло – вода (раздел 6.2.3).

Полученные кривые (Рисунок 71) имеют схожий вид: при увеличении соотношения C_{on}/C_{neu} значения $W_{\kappa p}$ возрастают, проходят через максимум и затем снижаются. Максимальное значение $W_{\kappa p}$ для систем с додеканом, вазелиновым маслом и смесью масел вазелинового, авокадо и чайного дерева наблюдется при соотношении $C_{on}/C_{neu}=0,6$. Для системы, где в качестве органической фазы использовали смесь вазелинового масла и эфирного масла чайного дерева, максимум приходится на соотношение $C_{on}/C_{neu}=0,8$. Максимальные значения $W_{\kappa p}$ составили 19 (4,4 мас. % воды) – для додекана, 18 (5,2 мас. % воды) – смеси вазелинового масла чайного дерева, 17 (4,0 мас % воды) – для

вазелинового масла и 16 (3,7 мас. % воды) для смеси вазелинового масла, масла авокадо и эфирного масла чайного дерева. Полученные максимальные значения W_{кр} являются достаточными, чтобы рекомендовать изученные системы для разработки микроэмульсионных носителей для медицинского применения.



Рисунок 71 - Зависимость $W_{\kappa p}$ от мольного соотношения [олеиновая кислота]:[лецитин] (C_{on}/C_{neu}) для систем лецитин – олеиновая кислота - масло - вода. Масло: **1** – додекан, **2** – вазелиновое масло, **3** – смесь вазелинового масла и масла чайного дерева, **4** – смесь вазелинового масла и масла авокадо (1:1 по массе) и масла чайного дерева. Лецитин «Acros Organics», C_{neu} =10 мас.% (в органической фазе). Содержание эфирного масла чайного дерева в органической фазе). Т=25 °C [316,325]

Отметим, что при полной замене додекана маслом авокадо микроэмульсия не образуется, максимальное значение W составило 2,5, что соответствует обратным мицеллам. Для получения микроэмульсии в масле авокадо требуется, вероятно, присутствие в качестве соПАВ короткоцепочечного алифатического спирта в достаточно высокой концентрации. Например, описаны микроэмульсии в системах лецитин – н-пропанол – соевое или рапсовое или оливковое масло – вода при массовом соотношении лецитин:н-пропанол, равном 1:1 [283,292,294].

Это соответствует мольному соотношению соПАВ:лецитин, равному 12,88, в то время как в наших исследованиях это соотношение не превышало 1,2. Для микроэмульсии, полученной в системе лецитин – н-пропанол - подсолнечное масло – вода при массовом соотношении лецитин:пропанол, равном 2:1 [293], мольное соотношение соПАВ:лецитин составляет 6,44.

Введение эфирного масла чайного дерева в систему с вазелиновым маслом приводит к повышению солюбилизационной емкости по воде при $C_{on}/C_{neq}>0,6$ (Рисунок 71). Это можно объяснить тем, что эфирное масло чайного дерева играет роль еще одного соПАВ, так как имеет в своем составе монотерпеновые спирты, например, терпинен-4-ол (45,4 %), пара-цимол (6,2 %), α -терпинеол (5,3 %), и др. [326]. Эти спирты содержат полярную ОН-группу и могут, аналогично пропанолу, бутанолу и пентанолу, встраиваться в межфазный слой и изменять спонтанную кривизну и гибкость монослоя ПАВ, что способствует образованию обратной микроэмульсии.

Аналогичное действие на образование микроэмульсии было показано для другого представителя терпеновых спиртов – гераниола. В системе октил моноголюкозид – гераниол – циклогексан – вода гераниол одновременно выступает в качестве соПАВ и сорастворителя. Являясь соПАВ, гераниол встраивается в межфазный слой и изменяет спонтанную кривизну монослоя оксил моноголюкозида с положительных значений в сторону отрицательных, способствуя образованию обратной микроэмульсии [327].

Предположение о том, что монотерпеновые спирты, входящие в состав масла чайного дерева, играют роль соПАВ, было проверено на примере αтерпинеола [325]. На рисунке 72 представлено сравнение влияния α-терпинеола и масла чайного дерева (содержание их в микроэмульсиях одинаковое) на солюбилизационную емкость по воде микроэмульсий в вазелиновом масле, содержащих лецитин и олеиновую кислоту в различных мольных соотношениях. При введении α-терпинеола максимальное значение W_{кр} выше, чем при введении эфирного масла чайного дерева и смещено в сторону меньших мольных соотношений [олеиновая кислота]:[лецитин]. Это можно объяснить сложным составом эфирного масла, которое кроме α-терпинеола содержит другие компоненты.



Рисунок 72 - Солюбилизационная емкость микроэмульсий в системе: 1 - лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – α-терпинеол – вода; 2 - лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло - эфирное масло чайного дерева – вода. Лецитин «Acros Organics», С_{лец}=10 мас.% (в органической фазе). Концентрация в органической фазе микроэмульсии эфирного масла или α- терпинеола – 4,5 мас.%. T=25 °C [325]

С помощью метода динамического светорассеяния было изучено влияние различных масел на размер капель микроэмульсий в системе лецитин – олеиновая кислота – масло – вода. Для анализа использовали микроэмульсии при одинаковом соотношении C_{ол}/C_{лец}=0,6, и одинаковом содержании воды в системе, равном 3 мас.%. Для всех исследованных образцов значения гидродинамического диаметра находились в нанометровой области, частицы микронных размеров отсутствовали. Замена додекана на вазелиновое масло или смесь масел привела к увеличению гидродинамического диаметра капель от 7 до 21-28 нм (Таблица 14). Такой размер капель является характерными для микроэмульсий. Например для обратных микроэмульсий в системе лецитин – глицеролмоноолеат –

полиглицеролкаприлат – этилкапрат – водный раствор, моделирующий содержимое тонкого кишечника, гидродинамический диаметр капель возрастал приблизительно от 3 до 20 нм при повышении содержания воды от 1 до 10 мас.% [306]. Для обратной микроэмульсии содержащей 23,3 мас.% лецитина, 11,67 мас.% этанола, 52,45 мас.% изопропилмиристата и 12,59 мас.% воды, гидродинамический диаметр составлял примерно 57 нм [291]. Для прямой микроэмульсии, состоящей из 19 мас.% лецитина, 26,6 мас.% бутанола, 6,3 мас.% масла Mygliol 812 N и 48,1 мас.% воды, размер капель составлял примерно 23 нм [309].

Таблица 14. Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий в системе лецитин – олеиновая кислота – масло – вода. Содержание в органической фазе микроэмульсии: лецитина – 10 мас.%, эфирного масла - 4,5 мас.%. Содержание воды в микроэмульсии 3 мас.%. T = 25 °C [316]

Масло	Гидродинамический
	диаметр капель, нм
Додекан	7,0±0,5
Вазелиновое масло	28±4
Вазелиновое масло+масло чайного дерева	21,5±1,5
Вазелиновое масло+масло авокадо (1:1 по массе) +	21,5±1,5
масло чайного дерева	

Таким образом, для разработки микроэмульсий для медицинского применения в системах с лецитином и олеиновой кислотой можно использовать фосфолипидный концентрат с содержанием лецитина примерно 22 мас.% и вазелиновое масло, смесь вазелинового масла и масла чайного дерева и смесь трех масел: вазелинового масла, жирного растительного масла (например, масла авокадо) и эфирного масла (например, масла чайного дерева).

Разработка состава микроэмульсий для медицинского применения

Поскольку в соответствии с данными производителя лецитин «Acros Organics» не пригоден для использования в медицинских и косметических композициях, то для получения микроэмульсий был выбран соевый лецитин «Мослецитин». Согласно данным производителя, «Мослецитин», так же, как и использованный ранее лецитин «Acros Organics», содержит фосфолипидный комплекс - 97 мас.%, в том числе фосфатидилхолин - 22 мас.%. «Мослецитин» сертифицирован и разрешен Министерством здравоохранения к применению в качестве биологически активной добавки (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.2624.3.06 от 27.03.2006).

Изучаемая система лецитин – олеиновая кислота - масло авокадо – масло чайного дерева – вода является сложной по составу, для нее затруднительно Чтобы область построить фазовую диаграмму. установить составов микроэмульсий на основе ФЛК «Мослецитин», пригодных для использования в качестве носителя лекарственных веществ, были определены величины максимально возможного содержания воды в образцах и выделены составы, при которых микроэмульсия может включать не менее 5 мас. % воды (Таблица 15).

№	(Содерж	ание ком	Состояние образца			
	Фосфолипид- ный концентрат	Вазелиновое масло	Жирное масло (масло авокадо)	Эфирное масло (масло чайного дерева)	Олеиновая кислота	Вода	
1	18,7	32,0	32,1	4,2	6,5	6,5	Гомогенная микроэмульсия
2	19,1	32,5	32,5	4,2	6,7	5,0	Гомогенная микроэмульсия
3	18,5	31,4	31,3	4,0	6,5	8,3	Гомогенная микроэмульсия
4	18,2	31,0	31,0	4,0	6,4	9,4	Образец помутнел и расслоился (избыток воды)
5	19,4	33,3	32,9	4,3	5,1	5,0	Гомогенная микроэмульсия

Таблица 15. Состав образцов и их состояние. Т=25°С [118]

N⁰	Содержание компонентов, мас.%						Состояние образца
	Фосфолипид- ный концентрат	Вазелиновое масло	Жирное масло (масло авокадо)	Эфирное масло (масло чайного дерева)	Олеиновая кислота	Вода	
6	18,9	32,4	32,1	4,2	5,0	7,4	Гомогенная микроэмульсия
7	19,4	33,0	33,0	2,7	6,8	5,0	Гомогенная микроэмульсия
8	18,9	32,2	32,2	2,6	6,7	7,4	Гомогенная микроэмульсия
9	18,9	31,9	32,0	5,7	6,5	5,0	Гомогенная мисторомульсия
10	18,3	31,1	31,2	5,6	6,4	7,4	Гомогенная микроэмульсия
11	21,0	31,6	31,6	4,2	6,6	5,0	Гомогенная микроэмульсия
12	20,4	30,8	30,8	4,1	6,5	7,4	Гомогенная микроэмульсия
13	23,3	30,4	30,4	4,3	6,6	5,0	Гомогенная микроэмульсия
14	22,7	29,6	29,6	4,2	6,5	7,4	Гомогенная микроэмульсия
15	16,1	32,9	32,9	4,2	6,5	7,4	Гомогенная микроэмульсия
16	14,7	34,7	34,7	4,3	6,6	5,0	Гомогенная микроэмульсия
17	14,3	33,8	33,8	4,2	6,5	7,4	Гомогенная микроэмульсия
18	19,0	32,3	32,3	4,3	7,1	5,0	Гомогенная микроэмульсия
19	18,5	33,1	33,1	1,4	6,5	7,4	Гомогенная микроэмульсия
20	8,4	37,9	37,9	4,2	6,8	4,8	Образец помутнел и расслоился (недостаток лецитина)
21	25,3	29,5	29,5	4,3	6,7	4,7	Образец помутнел и расслоился (избыток лецитина)
22	19,8	33,7	33,7	4,3	3,5	5,0	Образец помутнел и расслоился (недостаток олеиновой кислоты)
23	18,8	32,0	32,0	4,2	8,3	4,7	Образец помутнел и расслоился (избыток олеиновой кислоты)

N⁰	Содержание компонентов, мас.%						Состояние образца
	Фосфолипид- ный концентрат	Вазелиновое масло	Жирное масло (масло авокадо)	Эфирное масло (масло чайного дерева)	Олеиновая кислота	Вода	
24	19,1	48,7	16,4	4,2	6,6	5,0	Образец помутнел и расслоился (избыток вазелинового масла)
25	19,7	16,7	50,3	4,5	6,8	2,0	Образец помутнел и расслоился (избыток масла авокадо)

Гидродинамический диаметр капель микроэмульсии, содержащей (мас.%): ФЛК «Мослецитин» - 18,7; вазелиновое масло – 32,0; масло авокадо – 32,1; олеиновую кислоту – 6,5; масло чайного дерева 4,2 и воду – 6,5, сразу после получения составлял 16,5±0,8 нм, через 23 дня после получения – 15,7±0,8 нм при T=25 °C, то есть практически не менялся [118].

Чтобы доказать, что предложенная система является термодинамически стабильной микроэмульсией, был определен гидродинамический диаметр капель образца после его нагревания до 80 °C и охлаждения до 25 °C и после замораживания и оттаивания (Таблица 16).

Таблица 16. Устойчивость микроэмульсии к нагреванию-охлаждению и к замораживанию-оттаиванию. Состав микроэмульсии, мас.%: ФЛК «Мослецитин» - 19,3; вазелиновое масло – 32,9; масло авокадо – 32,9; олеиновая кислота – 6,8; масло чайного дерева 4,2; вода – 4,0

Образец	Гидродинамический диаметр капель (среднее	
	по трем измерениям) при T=25 °C, нм	
Исходная микроэмульсия	15,0±0,6	
После нагревания до 80 °С и	24,4±0,6	
охлаждения до 25 °С		
После замораживания	18,7±0,7	
(-20 °С) и оттаивания		

Визуально при нагревании образца микроэмульсии до 50 °C никаких видимых изменений не наблюдалось, при дальнейшем нагревании до 60-80 °C наблюдалось только незначительное потемнение образца, связанное с окислением компонентов микроэмульсии, помутнения и расслоения образца обнаружено не было. После нагревания до 80 °C и охлаждения до 25 °C размер капель менялся незначительно: от 15 до примерно 25 нм. После замораживания при -20 °C и последующего оттаивания структура микроэмульсии восстанавливалась, размер капель практически не менялся: примерно от 15 до 19 нм.

Полученные данные (Таблица 16) свидетельствуют о термодинамической стабильности изученной системы. Такое поведение отличает полученную микроэмульсию от традиционных эмульсий. Размер капель традиционных эмульсий (в том числе и эмульсий с нанометровым размером капель – наноэмульсий) изменяется с течением времени и после нагревания-охлаждения и замораживания-оттаивания не восстанавливается до исходных нанометровых значений.

Было определено оптимальное массовое соотношение вазелинового и жирного растительного масла в составе микроэмульсии на примере масла авокадо. Образцы до титрования водой содержали 20,1 мас.% лецитина, 7,1 мас.% олеиновой кислоты, 4,4 мас.% эфирного масла чайного дерева и 68,4 мас.% смеси вазелинового масла и масла авокадо. Установлено, что для получения микроэмульсии оптимальным является массовое соотношение вазелиновое:растительное масло 1:1. При таком соотношении достигается максимальная солюбилизационная емкость микроэмульсии по воде, равная 7,3 мас.% (Таблица 17).

Кроме масла авокадо (*Persea gratissima*) и эфирного масла чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*), в состав микроэмульсии лецитина могут входить другие жирные и эфирные растительные масла. Аналогично созданию носителя на основе жидких кристаллов лецитина, при выборе жирных и эфирных растительных масел в составе композиции предпочтительно использовать

207

гипоаллергенные обладающие смягчающим, масла, питательным, антиоксидантным, противовоспалительным регенерирующим, И ранозаживляющим действием на кожу и имеющие приятный запах. Среди жирных растительных масел такими свойствами обладают, например, масло арганы (Argania spinosa), масло жожоба (Simmondsia chinensis) и масло из косточек винограда (Vitis vinifera). Из эфирных масел было предложено использовать масло лаванды (Lavandula latifolia) и розовое масло (Rosa damascena *Mill*), которые обладают выраженными регенерирующими и ранозаживляющими свойствами и приятным запахом [326,328].

Таблица 17. Влияние соотношения вазелинового масла и масла авокадо на состояние образцов. Т=25°С [118]

Содержание масел в органической фазе		% масла авокадо в Максимальное его смеси с содержание воды в	
Вазелиновое масло	Масло авокадо	вазелиновым маслом	образце, мас.%
68,4	-	0	4,9
51,2	17,2	25	5,8
34,2	34,2	50	7,3
17,2	51,2	75	1,0
-	68,4	100	0

Были исследованы образцы микроэмульсий, содержащих различные жирные и эфирные масла. Все полученные образцы представляли собой прозрачные маслянистые жидкости желтоватого цвета с приятным запахом соответствующих эфирных масел, стабильные при хранении при комнатной температуре. Составы образцов и гидродинамический диаметр капель микроэмульсий (среднее по трем измерениям) представлены в таблице 18. Таким образом, для получения микроэмульсии с каплями размером в десятки нанометров можно использовать составы, содержащие различные жирные и эфирные масла. Размер капель микроэмульсии зависит от вида масел, входящих в ее состав (Таблица 18).

Таблица 18. Составы образцов и гидродинамический диаметр капель микроэмульсий (среднее по трем измерениям), полученных с различными маслами. Т=25°C [118]

Состав образца	Диаметр
	капель, нм
ФЛК «Мослецитин» - 1,88 г (19,0 мас.%)	24±0,8
Масло вазелиновое медицинское - 3,20 г (32,5 мас.%)	
Масло арганы - 3,20 г (32,5 мас.%)	
Масло чайного дерева - 0,42 г (4,3 мас.%)	
Олеиновая кислота - 0,65 г (6,6 мас.%)	
Вода - 0,50 г (5,1 мас.%)	
ФЛК «Мослецитин» - 1,88 г (18,8 мас.%)	40±1,4
Масло вазелиновое медицинское - 3,20 г (32,0 мас.%)	
Масло авокадо - 1,60 г (16,0 мас.%)	
Масло из косточек винограда - 1,60 г (16,0 мас.%)	
Масло лаванды - 0,42 г (4,2 мас.%)	
Олеиновая кислота - 0,65 г (6,5 мас.%)	
Вода - 06,5 г (6,5 мас.%)	
ФЛК «Мослецитин» - 1,88 г (19,0 мас.%)	79±3
Масло вазелиновое медицинское - 3,20 г (32,5 мас.%)	
Масло жожоба - 3,20 г (32,5 мас.%)	
Розовое масло - 0,21 г (2,15 мас.%)	
Масло лаванды - 0,21 г (2,15 мас.%)	
Олеиновая кислота - 0,65 г (6,6 мас.%)	
Вода - 0,50 г (5,1 мас.%)	

На основе полученных данных был определен и запатентован [118] следующий состав микроэмульсии для медицинского применения (мас.%):

- фосфолипидный концентрат - 14,3-23,3;

- олеиновая кислота - 5,0-7,1;

- вазелиновое масло 29,6-34,7;
- жирное растительное масло 29,6-34,7;
- эфирное растительное масло 1,4-5,7;

- вода – остальное.

Вводить в состав композиции более высокие концентрации эфирных масел не целесообразно из-за их высокой стоимости, сильного запаха и возможности при высоких концентрациях вызывать раздражение кожи.

Оптимальное соотношение [олеиновая кислота]:[лецитин] (С_{ол}/С_{лец}) составило 0,7 – 0,9, что близко к величинам 0,6 и 0,8, при которых наблюдались максимальные значения W_{кр} для описанных ранее микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота - масло – вода (Рисунок 71).

Была разработана методика получения микроэмульсии в системах лецитин – олеиновая кислота – смесь масел – вода [113,118,316]. Схема получения микроэмульсий представлена на рисунке 73.

Основными стадиями процесса получения микроэмульсии являются растворение лецитина в смеси вазелинового и жирного растительного масла при повышенной (50 °C) температуре, затем охлаждение и введение в раствор эфирного масла и олеиновой кислоты при комнатной температуре. Снижение температуры позволяет избежать окисления олеиновой кислоты и компонентов эфирного масла. Затем происходит солюбилизация воды и водорастворимых веществ при комнатной температуре. Данная методика пригодна для получения микроэмульсий лецитина, содержащих биологически активные вещества, в том числе не устойчивые к высоким температурам.



Рисунок 73 - Схема получения микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – смесь масел – вода [316].

Свойства микроэмульсий в системе лецитин – олеиновая кислота – смесь масел – вода

Для применения в качестве носителя биологически активных веществ микроэмульсия должна выдерживать температуры в диапазоне 25-45°С, то есть должна быть устойчива к температуре человеческого тела и транспортабельна без специальных охладительных установок в жаркую погоду. Для того чтобы подтвердить температурную стабильность и отсутствие фазовых переходов при нагревании, был проведен синхронный термический анализ (дифференциальная сканирующая калориметрия + термогравиметрия) разработанной микроэмульсии. Состав образца, мас.%: ФЛК «Мослецитин» - 19,3; вазелиновое масло – 32,9; масло авокало – 32,9; олеиновая кислота – 6,8; масло чайного дерева 4,2; вода – 4,0. Результаты анализа представлены на рисунке 74.



Рисунок 74 - ДСК-кривая и ТГ-кривая образца микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота - вазелиновое масло – масло авокадо – масло чайного дерева - вода

Как видно из кривых, приведенных на рисунке 74, при нагревании образца микроэмульсии от комнатной температуры до 130 °C фазовые переходы отсутствуют. При нагревании до 45 °С происходит потеря примерно 1 % массы. образца, которая наблюдается Плавная потеря массы при повышении температуры до 130 °C, составляют примерно 8,4 мас.%. Это изменение массы объясняется испарением из образца воды (4 мас.%) и компонентов эфирного масла чайного дерева. Аналогичная плавная потеря массы при отсутствии пиков на ДСК-кривой была показана для смеси масла авокадо и масла чайного дерева (Рисунок 75). Таким образом, разработанная микроэмульсия стабильна в интервале температур 25-45°С.



Рисунок 75 - ДСК-кривая и ТГ-кривая смеси масла авокадо и масла чайного дерева (2:1 по массе)

Для того чтобы проверить возможность использования микроэмульсии в качестве лекарственных веществ, была носителя лля определена солюбилизационная ёмкость ее по отношению к биологически активным веществам с различными физико-химическими свойствами [113,118]. Были выбраны водорастворимые (аскорбиновая кислота, глюкоза), маслорастворимые (α-токоферола ацетат) и плохо растворимые в воде и масле (метилурацил и сульфаниламид) лекарственные вещества. Водорастворимые биологически активные вещества вносили в виде водного раствора с концентрацией 10 мас.%. Полученные данные по возможности включения выбранных веществ в микроэмульсию приведены в таблице 19.

В обратной микроэмульсии водорастворимые лекарственные вещества будут солюбилизироваться в водном ядре капель микроэмульсии, маслорастворимые – растворятся в сплошной масляной фазе. Поскольку в изученной микроэмульсии объем масляной фазы существенно превышает объем водной фазы, то маслорастворимых компонентов в нее можно вводить значительное больше, чем водорастворимых. Для токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты эти значения различаются примерно в 50 раз (Таблица 20). Плохо растворимые в воде и масле лекарственные вещества, например метилурацил и сульфаниламид, будут образовывать суспензию и с течением времени выпадать в осадок. Поэтому плохо растворимые вещества в микроэмульсию вводить нецелесообразно.

Таблица 19. Включение биологически активных веществ в микроэмульсию [113,118]. Состав микроэмульсии, мас.%: лецитин – 19,1; вазелиновое масло – 32,6; масло авокадо 32,6; олеиновая кислота 6,7; масло чайного дерева 4,2; вода 4,8

Вещество	Максимальное содержание в
	микроэмульсии, мас.%
аскорбиновая кислота	0,21
метилурацил	выпадает в осадок
α-токоферола ацетат	9,9
сульфаниламид (стрептоцид)	выпадает в осадок
глюкоза	0,50
вода	7,4

В разработанной микроэмульсии можно солюбилизировать сравнимое с жидкими кристаллами количество маслорастворимых биологически активных веществ, но существенно меньше водорастворимых: например, максимальное содержание α-токоферола ацетата в микроэмульсии было 9,9 мас.%, а в жидких 8,1 мас.%; аскорбиновой кислоты кристаллах солюбилизируется В микроэмульсии 0,21 мас.%, в жидких кристаллах – 15,4 мас.% [113]. По сравнению с обратными мицеллами и лецитиновым органогелем микроэмульсия может содержать больше воды, поэтому ее солюбилизационая емкость по водорастворимым веществам выше, чем для органогеля: максимальное

количество солюбилизированной глюкозы для микроэмульсии – 0,50 мас.%, а для лецитинового органогеля - 0,20 мас.% глюкозы [118].

Полученные значения по максимальному содержанию водорастворимых биологически активных веществ в разработанной микроэмульсии по порядку величин сходны с литературными данными для других микроэмульсий лецитина. Например, микроэмульсию системе лецитин н-пропанол В В изопропилмиристат – вода включали от 2,7 до 12 мг/мл местного анестетика тетракаина гидрохлорида, что примерно соответствует его содержанию 0,28 – 1,26 мас.% [307,308]. В микроэмульсиях в системе лецитин – Tween 20 – пропилнгликоль – масло Captex 200 – фосфатный буферный раствор в зависимости от их состава солюбилизировали от 2,7 до 6,8 мг/мл амфотерицина В, что примерно соответствует содержанию этого антибиотика 0,28 – 0,72 мас.% [300].

важнейших биофармацевтических Одной ИЗ характеристик любой лекарственной формы является высвобождение лекарственного вещества. Для изучения высвобождения лекарственных веществ из «мягких» лекарственных форм, в том числе из микроэмульсий и жидкокристаллических носителей, можно использовать методы, основанные на диализе через целлюлозную мембрану [329-333]. Использование диализа позволяет оценить влияние состава и свойств носителя на скорость высвобождения лекарственных веществ, не прибегая к более трудоемким экспериментам и опытам in vivo. Такой метод учитывает только физико-химические свойства носителя и выделяемого вещества и не учитывает взаимодействие компонентов изучаемой композиции с кожей, что упрощает интерпретацию результатов.

Методом диализа было изучено высвобождение водорастворимых биологически активных веществ из разработанной микроэмульсии в сравнении с микро- и наноструктурированными системами с похожим составом [113,316,334]. Оценку скорости высвобождения водорастворимых веществ проводили на модели водорастворимого красителя Родамина С. Диализ проводили через целлюлозную мембрану с размером пор 3,5 кДа, концентрация Родамина С в образце 0,2 мас.%,

принимающая среда - физиологический раствор, температура 37±1 °C, масса образца 5 г, размер диализного мешка 4,6×3,9 см, объем физиологического раствора, в который переносился краситель – 1000 мл, время эксперимента 7 часов. Составы образцов микроэмульсии, эмульсии и жидких кристаллов приведены в таблице 20. Краситель добавляли в готовые образцы.

Таблица 20. Составы образцов микроэмульсии, эмульсии и жидких кристаллов [113,334]

	Содержание, мас.%				
Компонент	Обратная	Обратная	Ламеллярные жидкие		
	микроэмульсия	эмульсия	кристаллы		
Лецитин	19,1	16,1	70,0		
Олеиновая	6,7	5,7	-		
кислота					
Вазелиновое	32,6	27,4	-		
масло					
Масло авокадо	32,6	27,4	10,0		
Эфирное масло	4,2	3,5	5,0		
чайного дерева					
Вода	4,8	20,0	15,0		

Средний гидродинамический диаметр капель при T=25 °C составил для микроэмульсии 43±7 нм и для эмульсии 3,4±0,2 мкм. Ламеллярная структура жидких кристаллов была подтверждена методом поляризационной микроскопии.

Результаты экспериментов по высвобождению красителя из выбранных систем (средние значения по трем экспериментам) представлены на рисунках 76 и 77.


Рисунок 76 - Высвобождение красителя Родамина С (процент выделившегося вещества) в физиологический раствор из: 1 - из микроэмульсии; 2 – эмульсии. Составы образцов приведены в таблице 20. Т=37 °С [316,334]



Рисунок 77 - Высвобождение красителя Родамина С (процент выделившегося вещества) в физиологический раствор из: 1 – микроэмульсии; 2 - ламеллярных жидких кристаллов. Составы образцов приведены в таблице 20. T=37 °C [113].

Полученные участки кинетических кривых высвобождения красителя имеют линейный характер. Это позволяет рассчитать скорость переноса вещества из эмульсии, микроэмульсии и жидких кристаллов в принимающий водный раствор по формуле:

$$V = m/(t \cdot S), \tag{8}$$

где m – масса выделившегося вещества, t – промежуток времени, S – площадь поверхности, через который идет диализ.

Скорость высвобождения красителя из обратной микроэмульсии и обратной эмульсии составила 14,3·10⁻³ $\Gamma/(M^2 \cdot \Psi)$ и 9,9·10⁻³ $\Gamma/(M^2 \cdot \Psi)$, соответственно. Несмотря на то, что эмульсия содержит 20 мас.% воды, а микроэмульсия – 4,8, из наноструктурированной системы высвобождение идет примерно в 1,5 раза быстрее, чем из микроструктурированной. Это можно считать проявлением размерного эффекта. В обратной микроэмульсии и обратной эмульсии диффузия водорастворимого красителя будет происходить за счет столкновения и слияния капель. Микроэмульсии являются динамичными системами, В которых происходит интенсивное движение наноразмерных капель, их столкновение и обмен содержимым, в то время как эмульсии являются относительно статичными системами [2]. Поэтому диффузия водорастворимого красителя, локализованного в каплях обратной микроэмульсии, будет происходить с более высокой скоростью, чем красителя в каплях эмульсии, и перенос красителя из объема образца к диализной мембране для микроэмульсии будет быстрее, чем для эмульсии. Вероятно, именно разницей в скорости диффузии можно объяснить разницу в скорости высвобождения красителя из эмульсии и микроэмульсии.

Скорость переноса красителя в физиологический раствор из жидких кристаллов составила 6,0·10⁻³ г/(м²·ч), что примерно в 2,5 раза ниже, чем для микроэмульсии; при этом жидкокристаллический носитель содержал примерно в 3 раза больше воды, чем микроэмульсия.

Скорость переноса веществ из лиотропных жидких кристаллов или микроэмульсии через диализную мембрану зависит от многих факторов: от структурной организации носителя (например, типа жидкого кристалла), от содержания водной фазы в составе носителя, от гидрофильности ИЛИ липофильности переносимого вещества [330-332]. В обратной микроэмульсии диффузия водорастворимого красителя будет происходить за счет столкновения и слияния капель. Чем ниже содержание воды в микроэмульсии, тем меньше вероятность таких столкновений, тем ниже скорость диффузии водорастворимого вещества. В ламеллярных жидких кристаллах молекулы красителя будут двигаться по прослойкам воды, находящимся между бислоями лецитина. Чем ниже содержание воды в жидкокристаллическом носителе, тем уже будут водные каналы, по которым может двигаться молекула водорастворимого вещества, тем ниже будет скорость ее передвижения. Таким образом, скорость высвобождения водорастворимых веществ из наноструктурированных систем - микроэмульсии и жидких кристаллов, должна зависеть от содержания в них воды. Можно было бы ожидать, что скорость высвобождения Родамина С из носителя с большим содержанием воды будет выше. В изученных жидких кристаллах воды содержится 15,0 мас.%, что примерно в 3 раза выше, чем в микроэмульсии (4,8 мас. %). Однако скорость высвобождения красителя из жидких кристаллов примерно в 2,5 раза ниже, чем из микроэмульсии.

Кроме содержания воды, образцы микроэмульсии и жидких кристаллов отличаются еще по одному параметру, влияющему на скорость диффузии – по вязкости. Можно предположить, что несмотря на более высокое содержание воды в жидких кристаллах, меньшая скорость высвобождения Родамина С из жидких кристаллов по сравнению с обратной микроэмульсией объясняется их более высокой вязкостью. Для того чтобы подтвердить данное объяснение, было проведено сравнение вязкости жидких кристаллов и микроэмульсии лецитина при различных скоростях сдвига [113]. Зависимости динамической вязкости образцов от скорости сдвига приведены на рисунке 78.

Обе исследованные системы являются неньютоновскими жидкостями, их вязкость снижается с увеличением скорости сдвига. Вязкость жидких кристаллов превышает вязкость микроэмульсий более чем в 100 раз. Например, вязкость жидких кристаллов при скорости сдвига 3,0 с⁻¹ составила 126 Па·с, а

микроэмульсии – 0,284 Па·с. Такое существенное различие вязкости объясняет разницу в наблюдаемых скоростях высвобождения Родамина С из микроэмульсии и жидких кристаллов лецитина.



Рисунок 78 - Зависимость динамической вязкости (η) образцов от скорости сдвига (γ'). 1 – микроэмульсия; 2 – жидкие кристаллы. Составы образцов приведены в таблице 20. Т=25°С [113]

Таким образом, из трех рассмотренных систем с похожим составом и разной структурой, для микроэмульсии была получена самая высокая скорость высвобождения водорастворимого вещества. За 7 часов из жидкокристаллического носителя выделилось 1,5%, из эмульсии – 2,1%, из микроэмульсии - 3,6% Родамина С.

Такие низкие значения скорости высвобождения водорастворимых веществ характерны для обратных микроэмульсий. Например, показано, что что за 7 часов диализа из обратной микроэмульсии, содержащей 36 мас.% вазелинового масла, 54 мас.% смеси полиглицерил полирицинолеат: Tween 80 и 10 мас.% водной фазы выделился примерно 1% доксорубицина [333]. Из обратной микроэмульсии в

системе Span 80 - Tween 80 - пропиленгликоль – этанол - изопропилмиристат – 2 мас.% водный раствор БАВ за 7 часов диализа в принимающую среду переносится примерно 1,5% гиалуроновой кислоты и 2,3% коллагена [335].

Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанную обратную микроэмульсию в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода для создания пролонгированного действия, обладающих препаратов замедленным высвобождением Обратные лекарственных веществ. микроэмульсии, как имеющие более низкую вязкость, чем жидкие кристаллы, будут легче наноситься и распределяться по коже, хотя солюбилизационная емкость по водорастворимым веществам у них ниже.

Ранозаживляющее действие композиции на основе обратных микроэмульсий в системе лецитин – олеиновая кислота – смесь масел - вода

Совместно с сотрудниками Экспериментальной клиники-лаборатории биологически происхождения активных веществ ФГБНУ животного «Федеральный научный центр пищевых систем имени В.М. Горбатова» РАН была изучена возможность создания ранозаживляющего средства но основе разработанной микроэмульсии [316,336].

В качестве активного вещества сотрудниками Экспериментальной клиникилаборатории биологически активных веществ животного происхождения ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем имени В.М. Горбатова» РАН Л.В. Федуловой и Е.Р. Василевской был предложен белково-пептидный водно-солевой экстракт из иммунокомпетентных органов свиньи (тимуса, селезенки и лимфоузлов), обладающий иммуностимулирующим действием. Экстракт получали по схеме «измельчение – экстракция 0,9% раствором NaCl – центрифугирование»; он содержал белки и пептиды с молекулярной массой 10-45 кДа, общая концентрация белка 20 г/л. Ранее было составляла продемонстрировано иммуностимулирующее действие этого экстракта при пероральном введении крысам с иммунодефицитом [337,338]. В составе экстракта

221

были идентифицированы белки, которые участвует в формировании врожденного иммунитета и отвечает за первичный защитный ответ организма (например, β-интерферон и бета субъединица интерлейкина-12), а также белки, которые участвуют во вторичном иммунном ответе и отвечают в организме за процессы адаптации (например, глутатион S-трансфераза), всего был охарактеризован 21 белок [339].

Солюбилизацию как воды, так и белково-пептидного экстракта в органической фазе микроэмульсии проводили под действием ультразвука с частотой 22 кГц и мощностью 26,2 Вт в течение 1 мин, затем образец охлаждали до комнатной температуры. Обработку ультразвуком повторяли 3-4 раза до полной солюбилизации водной фазы. Методика солюбилизации была подобрана таким образом, чтобы снизить риск денатурации и снижения активности белковопептидных компонентов. Составы образцов микроэмульсий представлены в таблице 21.

Таблица 21. Составы образцов микроэмульсий, переданных для исследований *in vivo* [316,336]

Компонент	Содержание, мас. %		
	МЭ-1	МЭ-2 (с белково-пептидным	
	(контроль)	экстрактом)	
Лецитин (содержание	19,1	19,1	
фосфолипидов более 97 мас. %)			
Олеиновая кислота	6,7	6,7	
Вазелиновое масло	32,5	32,5	
Масло авокадо	32,5	32,5	
Эфирное масло чайного дерева	4,2	4,2	
Дисперсная (водная) фаза	5,0	5,0 (белково-пептидный	
	(дист. вода)	водный экстракт, конц.	
		белка 20 г/л)	

По данным динамического светорассеяния, обоих образцах В микроэмульсий присутствовали только капли нанометрового размера, микрочастиц обнаружено не было (Рисунок 79). Средний гидродинамический диаметр капель микроэмульсии для образца, содержащего воду, составил 21±3 нм, а для образца с белково-пептидным водным экстрактом - 44±2 нм. Таким образом, введение белка в микроэмульсии приводит к увеличению размера капель, возможно, из-за локализации белковых глобул на границе раздела масловода, но образцы остаются наноструктурированными.



Рисунок 79 - Распределение (N, %) частиц по размерам (d, нм) для микроэмульсий лецитина, содержащих в качестве водной фазы: **a)** воду; **б)** белково-пептидный экстракт. T = 25°C [316]

В Экспериментальной клинике-лаборатории биологически активных веществ животного происхождения ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова были проведены исследования ранозаживляющего действия полученных образцов. Исследования проводили на клинически здоровых самках мышей массой (27±2) г. Работу с животными проводили с соблюдением Директив Европейского сообщества 86/609ЕЕС, исследование одобрено биоэтической комиссией ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН (протокол №02/2018 от 09.11.2018). Для оценки ранозаживляющего эффекта была использована модель плоскостных ран. У мышей под эфирным наркозом удаляли шерсть и подшерсток в области середины спины, после чего осуществляли продольный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки по средней линии спины длиной (20±3) мм. После выполнения разреза края раны сближали путем накладывания 2 швов на равном расстоянии друг от друга [336].

Исследование было проведено на трех группах мышей, отбор в группы происходил случайным образом:

1 группа – отрицательный контроль – включала мышей, которые не получали лечение;

2 группа – МЭ-1 – мыши, получившие лечение микроэмульсией лецитина без белково-пептидного экстракта;

3 группа – МЭ-2 – мыши, получившие лечение микроэмульсией лецитина, которая включала белково-пептидный экстракт.

На рисунке 80 представлены фотографии подопытных животных на 2 и 7 сутки после начала эксперимента. В ходе эксперимента было отмечено активное восстановление волосяного покрова в области нанесения ран у групп, получавших лечение микроэмульсиями. Спустя 8 суток после нанесения раны подопытных животных усыпляли и исследовали прочность образовавшегося на месте раны рубца, аналогично эксперименту с жидкими кристаллами. Среднее значение массы груза, необходимого для разрыва рубца, составило для контрольной группы (без лечения) 119±23 г, для группы, получавшей лечение МЭ-1 - 235±35 г и для группы, получавшей лечение МЭ-2 - 338±41.



Рисунок 80 - Этапы заживления ран у подопытных животных [316]

Таким образом, наиболее эффективным для заживления ран являлся образец микроэмульсии лецитина с белково-пептидным экстрактом. Если принять значения прочности рубца, полученные в контрольном эксперименте, за 100 %, то прочность рубца при лечении микроэмульсией в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – масло чайного дерева – вода составляла 197±15 %, а при лечении такой же микроэмульсией, содержащей водный белково-пептидный экстракт, составляла 282±12 %.

Полученные результаты подтверждают, что введение в разработанную микроэмульсию веществ белково-пептидной природы позволяет сохранять их биологическую (в частности, иммуностимулирующую) активность.

Следует отметить, что использование микроэмульсии лецитина без белковопептидного экстракта (МЭ-1) улучшает ранозаживление и приводит к увеличению прочности рубца по сравнению с контролем. Этот эффект можно объяснить антисептическим и ранозаживляющим действием эфирного масла чайного дерева [340-342]. Можно предположить, что ранозаживляющий эффект МЭ-2 обусловлен сочетанием действия водорастворимых веществ (белково-пептидный концентрат) и маслорастворимого компонента – эфирного масла чайного дерева.

Таким образом, в эксперименте *in vivo* показано, что разработанная микроэмульсия лецитина проявляет ранозаживляющее действие не только в присутствии биологически активных компонентов, но и без них, что делает ее перспективной в качестве основы ранозаживляющего средства.

5.4. Заключение по главе 5

Анализ литературных данных показал, что в тройных системах лецитин – масло – вода микроэмульсии не образуются, для формирования микроэмульсий необходимо введение соПАВ. Для получения микроэмульсий лецитина, предназначенных для медицинского применения, предлагается либо использовать в качестве соПАВ алифатические спирты – пропанол и бутанол, иногда – этанол, или вводить еще одно или два ПАВ в количествах, сопоставимых с содержанием лецитина. При этом количество лецитина в смеси ПАВ и соПАВ становится значительно меньше 50 мас.%, лецитин перестает быть основным ПАВ. Поэтому необходим поиск других биосовместимых соПАВ, которые будут присутствовать в системе в относительно небольших количествах и при этом способствовать образованию микроэмульсий лецитина.

Для разработки микроэмульсий лецитина, пригодных для медицинского качестве нетоксичного биосовместимого соПАВ была использования, в предложена олеиновая кислота. Наличие небольшой полярной «головы» и изогнутого углеводородного «хвоста» дает возможность олеиновой кислоте повышать гибкость монослоя молекул лецитина на межфазной границе и кривизну спонтанную монослоя, что должно способствовать изменять формированию обратной микроэмульсии.

Было изучено влияние олеиновой кислоты на структурный переход от обратных цилиндрических мицелл лецитина (лецитинового органогеля) к сферическим каплям обратной микроэмульсии. Показано, что в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан - вода присутствие олеиновой кислоты в низких концентрациях ($C_{on}/C_{neq} < 0,1$) приводит к расширению однофазной области, при этом кривые течения соответствуют органогелям. Рост соотношения C_{on}/C_{neq} от 0,1 до 0,6 приводит к плавному расширению однофазной области и перестройке структуры частиц от обратных цилиндрических мицелл к каплям микроэмульсии; при $C_{on}/C_{neq} > 0,6$ в системе существует микроэмульсия, ее вязкость не превышает 0,01 Па·с. Была определена область существования микроэмульсии в системе

лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при соотношении C_{ол}/C_{лец}=0,8; максимальное содержание воды в микроэмульсии составляет 16,8 мас. %. Значения удельной электропроводности образцов микроэмульсии составляют величины от 0,1 до 1,1 мкСм/см при значениях W=28-32, что характерно для обратной микроэмульсии. Гидродинамический диаметр капель микроэмульсии при C_{лец}=10 мас %, C_{ол}/C_{лец}=0,8 и W=5 был равен 6,5±0,1 нм.

Показано, что обратную микроэмульсию в системе лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода можно получить на основе препаратов лецитина с низким содержанием основного вещества (например, 22 мас.%), при этом максимальное значение W_{кр} снижается с 38 до 19. Замена додекана на вазелиновое масло и смесь вазелинового масла, масла авокадо и эфирного масла чайного дерева приводит к незначительному изменению максимального содержания воды в микроэмульсии.

Была предложена композиция на основе лецитина для трансдермальной фосфолипидный доставки биологически активных веществ, содержащая концентрат (лецитин), олеиновую кислоту, смесь (1:1) вазелинового и жирного растительного масла, эфирное масло и воду. Композиция представляет собой обратную микроэмульсию с гидродинамическим диаметром капель примерно от 15 до 79 нм, в зависимости от выбранных масел. Микроэмульсия устойчива до температуры примерно 45 °C (наблюдалась потеря массы при испарении компонентов менее 1 % и отсутствие фазовых переходов). В разработанную микроэмульсию возможно вводить маслорастворимые вещества в концентрациях единицы процентов и водорастворимые вещества в концентрациях в десятые доли процента. Методом диализа на модельной системе с водорастворимым С высвобождения Родамином красителем показано. что скорость водорастворимых веществ из предложенной обратной микроэмульсии примерно в 2,5 раза выше, чем из жидких кристаллов в системе лецитин - жирное растительное масло - эфирное масло – вода и примерно в 1,5 раза выше, чем из обратной эмульсии аналогичного состава.

Совместно с ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН в эксперименте *in vivo* (на модели плоскостных ран у мышей) была оценена эффективность ранозаживляющего средства на основе разработанных обратных микроэмульсий

228

лецитина. В качестве активного компонента использовался белково-пептидный экстракт из органов иммунной системы свиней. Показано, что прочность рубца при лечении микроэмульсией в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – масло чайного дерева – вода составляла 197±15 % (по сравнению с контролем, принятым за 100 %) а при лечении такой же микроэмульсией, содержащей водный белково-пептидный экстракт, была 282±12 %. Полученные данные подтверждают перспективность использования разработанной микроэмульсии как носителя для биологически активных веществ.

Глава 6. Другие самоорганизующиеся наноструктуры лецитина как носители для трансдермальной доставки лекарственных веществ

6.1. Лецитиновые органогели

Лецитиновые органогели, построенные из переплетенных обратных лецитина, цилиндрических мицелл являются наименее известными ИЗ рассматриваемых в работе самоорганизующихся наноструктур. Первая научная публикация, описывающая лецитиновые органогели, появилась в 1988 году [277]. Поэтому необходимо более подробно рассмотреть литературные данные о методах получения лецитиновых органогелей, их областях существования в системах лецитин – неполярный органический растворитель – вода, о механизме образования и структуре лецитиновых органогелей, их свойствах и применении для адресной доставки лекарственных веществ и о возможных перспективах в других областях.

6.1.1. Основные сведения о лецитиновых органогелях

Компоненты лецитиновых органогелей

Образование органогеля наблюдается при достижении определенного критического содержания воды в системе лецитин - органический растворитель - вода [277,321,343] или при действии на двухфазную систему электрического поля [344]. Гелеобразование определялось визуально как появление практически неподвижной при встряхивании, прозрачной, окрашенной в желтоватый цвет изотропной массы. Изотропность полученных гелей подтверждалась отсутствием двойного лучепреломления [277,322,343]; органогели не должны содержать жидкокристаллической фазы. По методу, описанному R. Scartazzini и P.-L. Luisi [277], для получения гелей требуются 0,05-0,2 моль/л (37,5-150 г/л) растворы высокоочищенного (97 %) лецитина. В раствор лецитина в органическом растворителе при комнатной температуре и перемешивании постепенно

добавляли определенное количество воды. Образование геля происходило в течение 30 с.

Происхождение лецитина не влияет на гелеобразование: использовался как природный - соевый или яичный лецитин, так и синтетический L-αпальмитоилолеилфосфатидилхолин [321,322,343,345]. При использовании синтетических лецитинов, содержащих остатки короткоцепочечных жирных кислот, в системе лецитин – органический растворитель - вода наблюдалось образование не геля из цилиндрических мицелл, а микроэмульсии, содержащей сферические капли [285].

В ранних публикациях отмечается, что гелеобразования не наблюдалось при использовании препаратов лецитина с невысокой степенью очистки, например, соевого лецитина «Sigma» с содержанием лецитина 35 % масс., яичного лецитина «Fluka» с содержанием основного вещества 60 % [277]. В дальнейшем нами была предпринята успешная попытка получить лецитиновые органогели в медицинском вазелиновом масле, используя лецитин низкой степени очистки - препарат соевого лецитина «Sigma» с содержанием основного вещества 40 %. Методика получения лецитинового органогеля в вазелиновом масле включает растворение фосфолипидного препарата в вазелиновом масле при 95 °C и перемешивании в течение 3-5 часов и последующую солюбилизацию воды при температуре 40 °C перемешивании в течение 2 часов [109, 346].

Образование лецитинового органогеля возможно не во всех органических растворителях. Примеры растворителей, в которых наблюдалось и отсутствовало гелеобразование при введении воды в 0,2 М раствор лецитина, представлены в работе [277]. Показано, что лецитиновые органогели образуются в насыщенных углеводородах - н-алканах от пентана до гептадекана, изооктане (2,2,4-триметилпентане), циклических алканах от циклопентана до циклооктана и циклододекане, метилциклогексане, трет-бутилциклогексане, *транс*-декалине; ненасыщенных углеводородах, вторичных и третичных аминах, в простых и сложных эфирах - дибутиловом эфире, этиллаурате, бутиллаурате, этилмиристате, изопропилмиристате и изопропилпальмитате. Не наблюдалось гелеобразования в

хлороформе, тетрахлоруглероде, бензоле, толуоле, этаноле, циклогексаноле, дипропиламине, метилдеканоате [277].

Количественные закономерности влияния типа органического растворителя на гелеобразование не выяснены. Полученные данные позволяют сделать только некоторые качественные заключения. При выборе растворителя необходимо учитывать соотношение количества полярных групп и количества групп -СН₃ и -CH₂- [277]. Наличие в молекуле растворителя атомов O, N и Cl (и возможно других галогенов) в количестве более 1 примерно на 7 -CH₂ - и -CH₃ групп препятствует гелеобразованию. Увеличение длины углеводородной цепи в молекуле растворителя способствует гелеобразованию и сдвигает область существования геля в сторону меньших значений W. Атомы углерода с двойной и ароматической связью затрудняют гелеобразование, действуя подобно полярным Таким образом, функциональным группам. В предельных алифатических углеводородных растворителях с большим числом углеродных атомов создаются наилучшие условия для образования лецитиновых органогелей.

Поскольку для применения в медицине подходит ограниченный круг растворителей, чаще всего лецитиновые органогели для медицины или косметики получают в сложных эфирах жирных кислот, например в изопропилпальмитате [347-349]. В качестве биологически инертного, не аллергенного растворителя для получения лецитиновых гелей может использоваться медицинское вазелиновое масло. Вазелиновое масло является смесью предельных высококипящих углеводородов, в нем создаются благоприятные условия для гелеобразования. Это позволяет получать лецитиновые органогели в вазелиновом масле на основе лецитина низкой (порядка 40 % основного вещества) степени очистки, что привлекательно с точки зрения стоимости сырья [109,350].

Влияние состава водной фазы на гелеобразование и свойства гелей подробно не исследовалось. Известно, что для получения лецитинового органогеля можно использовать как бидистиллированную воду, так и содержащую до 7,4 г/л КСІ [277]. Молекула лецитина представляет собой цвиттерион, поэтому на гелеобразование должно влиять значение рН водной

фазы. При введении воды с pH<1,6 (при этом значении pH молекула заряжена положительно) гелеобразования не наблюдается. В то же время добавление воды с pH 14 и выше, при котором молекула лецитина заряжена отрицательно, вызывает гелеобразование [351]. Отметим, что лецитин лабилен в щелочной среде [352], поэтому для получения лецитиновых органогелей использовать щелочные растворы нежелательно.

полярным растворителем. Описаны Воду можно заменить другим алканах в присутствии глицерина, формамида и лецитиновые гели В этиленгликоля. В то же время гелеобразования не наблюдалось в присутствии этанола, 1,3-пропандиола, этилендиамина, диэтиленгликоля, диметилформамида [353]. В недавних исследованиях показано, что образование лецитинового органогеля вызывают полярные вещества с более сложной, чем глицерин, структурой. Описано образование лецитинового геля в декане при солюбилизации полиглицеридов, содержащих 3, 4, 6, 10 и 20 остатков глицерина, в то время как в присутствии полиглицерида с 40 остатками гель не образуется [354].

Гелеобразование лецитина в безводных системах могут индуцировать полярные вещества, твердые при комнатной температуре, если сначала получить их гомогенную смесь с лецитином, а затем растворить в циклогексане или декане. Аналогично воде, они вызывают образование цилиндрических мицелл лецитина. Лецитиновый органогель из цилиндрических обратных мицелл в декане образуется в присутствии малых количеств аскорбиновой кислоты (витамина C) [355], лимонной кислоты и ряда других ди- и трикарбоновых кислот, мочевины, D-рибозы и 2-деокси- D-рибозы [356,357], солей желчных кислот [358]. Образование лецитинового органогеля в циклогексане, н-алканах, алкенах и сложных эфирах жирных кислот индуцируется в присутствии *транс*-изомера *пара*-кумаровой кислоты, при этом в присутствии *цис*- изомера гель не образуется [359].

Индуцировать гелеобразование лецитина в органических растворителях могут неорганические соли Ca²⁺, Mg²⁺, La³⁺, Ce³⁺, которые связываются с фосфатными группами фосфатидилхолина. Введение солей одновалентных

катионов и переходных металлов не приводит к гелеобразованию [360]. Позднее было показано, что введение LiCl, LiBr, LiI, NaBr, NaI и KI в растворы лецитина в н-алканах от гексана до додекана приводит к образованию лецитиновых органогелей [361]. Наиболее изучено гелеобразование лецитина при введении хлорида кальция. Показано образование лецитиновых органогелей с вязкостью более 1000 Па·с в системах минеральное масло – лецитин – CaCl₂ при соотношениях Ca:лецитин (моль/моль) от 0,25 до 0,75. Гелеобразование наблюдалось и в системах лецитин – алифатический углеводород - CaCl₂, где в качестве алифатического углеводорода использовали н-алканы и н-алкены, содержащие 6,8,10 и 12 атомов углерода. Вязкость гелей возрастала с увеличением числа атомов углерода, для гелей в алкенах вязкость была ниже, чем для гелей в алканах. Поскольку хлорид кальция не растворяется в углеводородах, для получения гелей сначала смешивали растворы лецитина и CaCl₂ в метаноле, затем метанол выпаривали и к смеси лецитина и CaCl₂ добавляли углеводородный растворитель [362,363].

Область существования лецитиновых органогелей

Лецитиновые гели существуют в системе лецитин - органический растворитель - вода в широкой области концентраций лецитина (от десятых долей до десятков массовых процентов) и узком диапазоне концентрации воды (сотые и десятые доли процента). На треугольной фазовой диаграмме системы лецитин органический растворитель - вода область существования лецитиновых гелей представляет узкую полосу, вытянутую вдоль оси «лецитин - органический растворитель». Размер области существования зависит от вида органического растворителя и присутствия соПАВ.

При концентрации воды, избыточной для существования органогеля (W>Wkp), наблюдается образование двух- или трехфазной системы, в зависимости от концентрации воды и лецитина. Описано образование двух жидких изотропных фаз, не обладающих двойным преломлением при добавлении воды в лецитиновые органогели в системе лецитин - изооктан – вода [364]. При

определенных концентрациях лецитина и воды в системе соевый лецитин изооктан - вода наблюдается сосуществование трех фаз: жидкокристаллической нижней, гелеобразной средней и органического растворителя [285]. Последовательность фазовых превращений: гомогенная низковязкая система лецитиновый органогель - вязкая «гелеобразная» нижняя фаза, обогащенная водой и лецитином в равновесии с фазой, обогащенной органическим растворителем - мутный осадок лецитина и воды в равновесии с органическим раствором наблюдалась в смеси лецитин - декан - вода при повышении концентрации воды [353].

Наиболее полная информация о фазовых равновесиях в системах лецитин масло - вода появилась в середине 2000-х, когда были опубликованы фазовые диаграммы систем лецитин - изооктан - вода, лецитин - декан - вода [272] и лецитин - изопропилпальмитат - вода [347]. Фазовая диаграмма системы лецитин - декан - вода [272] приведена на рисунке 81. Данная диаграмма хорошо объясняет все описанные выше фазовые равновесия, возникающие при повышении концентрации воды в лецитиновом органогеле.

Гелеобразование в системах лецитин - органический растворитель - вода является термообратимым. При повышении температуры наблюдается экспоненциальное снижение вязкости геля, при медленном охлаждении системы снова образуется гель с той же вязкостью, что и до нагревания [109,277,321,343]. Показано, что повышение температуры сдвигает область существования органогелей в сторону больших концентраций воды [322].

Фазовые превращения в системе лецитин - органический растворитель вода могут происходить под действием электрического поля. При наложении электрического поля напряженностью 50-125 кВ/м на лецитиновый органогель в декане, наблюдаются явления, аналогичные происходящим при введении в органогель воды - снижение вязкости и образование двухфазной системы [365].

На границе раствора лецитина в неполярном органическом растворителе с водой в ходе диффузии воды в межфазной области происходят те же фазовые превращения, что и в тройной системе лецитин – масло - вода при повышении

концентрации воды: образование и последующее разрушение тонкой межфазной пленки лецитинового органогеля [366].



Рисунок 81 - Фазовая диаграмма системы соевый лецитин - декан - вода при 25 °C. L_α - ламеллярные жидкие кристаллы, L₂ - обратные мицеллы, Винзор III - микроэмульсия в равновесии с водной и органической фазами [272]

Механизм образования и структура лецитиновых органогелей

На основании данных реологических измерений, малоуглового рассеяния нейтронов, уширения линий спектров ЯМР, статического и динамического светорассеяния установлено, что пространственная структура лецитиновых органогелей состоит из переплетенных между собой гибких цилиндрических обратных мицелл лецитина длиной сотни нм. Такие мицеллы в литературе часто называют «червеобразными» (worm-like). Например, контурная длина цилиндрических агрегатов в системе лецитин - циклогексан - вода при W=8 и объемной доле лецитина 0,0036 составляет примерно 450 нм, радиус поперечного

сечения - 2,5 нм, гидродинамических радиус 32 нм. Мицеллы образуют пространственную сеть органогеля аналогично макромолекулам полимеров с гибкой цепью. Солюбилизация воды вызывает одномерный рост сферических существующих безводной трансформацию мицелл, В среде, И ИХ В цилиндрические, контурная длина мицелл возрастает с ростом значения W. Выше определенной концентрации воды и при превышении определенного порогового значения объемной доли лецитина создаются условия для переплетения мицелл и образования пространственной структуры органогеля [367-373].

Гелеобразование в системах лецитин - неполярный органический растворитель - вода можно изобразить в виде схемы на рисунке 82.



концентрация воды



Рисунок 82 - Изменение структуры обратных мицелл при образовании лецитинового органогеля [44]

Цилиндрические мицеллы лецитина являются динамическими агрегатами. Средняя длина мицелл падает с повышением температуры. Мицеллы обратимо диссоциируют на составные части, причем скорости распада и рекомбинации зависят от температуры. Эта зависимость подчиняется закону Аррениуса и для гелей в системе лецитин – изооктан – вода дает среднюю энтальпию активации, равную 29,7 кДж/моль [374,375].

Исследование динамики сольватации полярных групп в системе лецитин – циклогексан - вода показало, что цилиндрические мицеллы в лецитиновых органогелях не пересекаются и не разветвляются [376]. На основании более поздних реологических исследований гелей в декане установлено, что при высокой концентрации воды, близкой к границе существования органогеля, мицеллы разветвляются и при расслаивании геля нижняя вязкая фаза образована разветвленными цилиндрическими мицеллами [377,378]. При изучении диффузии лецитина в мицеллах было показано существование сети из разветвленных мицелл для лецитиновых органогелей в изооктане при W=3, т.е. близко к границе области существования геля [379].

Исследование динамики сольватации лецитина в обратных мицеллах и ³¹Р -ЯМР спектроскопия лецитиновых органогелей позволяет увидеть разницу между гелеобразующими неполярными растворителями, такими как циклогексан и растворителями, где лецитиновые органогели не образуются, например бензолом. В цилиндрических мицеллах лецитина в алканах динамика сольватации имеет заметно более ограниченный характер, чем в сферических. Подвижность фосфатной группы молекул лецитина в бензоле высокая и возрастает при введении воды. В циклогексане подвижность фосфатной группы ограничена, при добавлении воды она еще более уменьшается. Разница в поведении систем лецитин - циклогексан - вода и лецитин - бензол - вода объясняется более высокой поляризуемостью бензола по сравнению с циклогексаном. Молекула лецитина сильнее взаимодействует с бензолом, чем с циклогексаном, поэтому важное для гелеобразования взаимодействие между молекулами лецитина и воды в бензоле слабее, чем в циклогексане. В результате в бензоле образуются сферические мицеллы, содержащие водное ядро, а в алканах - цилиндрические, где вода прочно связана с лецитином [373,380].

Важным для понимания механизма гелеобразования является вопрос, с какими функциональными группами молекулы лецитина связаны молекулы воды. По данным ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием и ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C и ³¹P установлено, что солюбилизированные в лецитиновых мицеллах молекулы воды взаимодействует преимущественно с атомом кислорода фосфатной группы лецитина. Молекулы воды присоединяются к С=О группам жирнокислотных остатков лецитина тогда, когда фосфатная группа полностью гидратирована, т.е. при более высоких значениях W. Вода начинает переходить к карбонильным группам только после заполнения гидратной оболочки вокруг фосфатных групп. В процессе образовании геля происходят такие конформационные изменения в полярной части молекулы лецитина, что дальнейшее присоединение воды к фосфатной группе сильно затрудняется. Это ограничивает количество молекул воды, которые присоединяются к полярной «голове» [351,371-373,381].

Исследование динамики монослоя ПАВ в лецитиновых органогелях методом ЭПР-спектроскопии показало, что увеличение концентрации воды вызывает увеличение площади, приходящейся на одну полярную «голову» молекулы лецитина в монослое [382]. Влияние воды и других гелеобразующих полярных растворителей на форму мицелл можно объяснить, используя понятие параметра упаковки. Солюбилизированный полярный растворитель связывается с полярной «головой» молекулы лецитина, увеличивая размер «головы» относительно поперечного сечения неполярного «хвоста». Параметр упаковки молекул лецитина в мицелле изменяется, предпочтительней становится не сферическая, а цилиндрическая форма мицеллы.

Солюбилизация полярного растворителя влияет не только на форму мицелл, но и увеличивает прочность связи между молекулами лецитина. В число гелеобразующих полярных растворителей входят вода, глицерин, этиленгликоль и формамид. В то же время введение в раствор лецитина этанола, 1,3пропандиола, диэтиленгликоля, этилендиамина и диметилформамида не вызывает гелеобразования. Методами ИК-спектроскопии и ЯМР на ядрах ³¹Р установлено, что полярные растворители присоединяются к фосфатной группе лецитина через водородную связь. В определенных условиях их молекулы могут оказаться одновременно связанными с фосфатными группами двух соседних молекул лецитина. Фосфатная группа, обладающая одновременно донорным (P-OH) и акцепторным (P-O) центрами, способна в свою очередь принимать участие в двух или даже трех водородных связях. Цепочки из водородных связей между молекулами воды и фосфатными группами молекул лецитина стабилизируют мицеллу. При высоких концентрациях воды возникают ответвления от линейной цепочки за счет присоединения дополнительных молекул воды к фосфатным группам или к молекулам воды, включенным в линейную цепочку. Это объясняет возникновение разветвленных цилиндрических мицелл при высоких значениях W. Молекулы полярных веществ, введение которых не вызывает гелеобразования, не способны к образованию "мостиков" между молекулами лецитина. Причинами этого являются или недостаточная полярность молекул, не позволяющая им находиться в области фосфатных групп, или неспособность к образованию нескольких водородных связей [353,381,383].

Реологические свойства лецитиновых органогелей

Растворы лецитина и тройные смеси, содержащие недостаточное для образования геля количество воды, представляют собой низковязкие ньютоновские жидкости. При превышении W₀ - концентрации полярного необходимой для гелеобразования, система ведет себя как растворителя, вязкоупругое (максвелловское) тело. Об этом свидетельствуют характерные частотные зависимости вязкости, модуля потерь и модуля накопления, измеренных в режиме малоамплитудных осцилляций. В области низких частот потерь возрастает пропорционально квадрату частоты, модуль модуль накоплений - прямо пропорционально частоте колебаний, а вязкость не зависит от частоты и равна статической вязкости (вязкости, аппроксимированной к нулевой скорости сдвига). В высокочастотной области модуль накоплений не зависит от частоты и примерно равен статическому модулю. Это свидетельствует, что в

низкочастотной области лецитиновые органогели ведут себя как жидкости, а в высокочастотной - как упругие тела [343,370].

Реологические свойства системы лецитин - органический растворитель вода высокочувствительны к изменению концентрации воды или другого полярного растворителя. При T=20 °C статическая вязкость 0,2 М раствора соевого лецитина в изооктане возрастает от 0,0032 Па*с при W=0 до максимального значения 830±80 Па*с при W=3,0, и при дальнейшем добавлении воды снижается в тысячи раз [367]. В системе лецитин – декан - вода при увеличении мольной доли воды с 4,3*10⁻⁴ до 7,06*10⁻⁴, т.е. в 1.6 раза, статическая вязкость возрастает в 4000 раз. Достигнув максимума при W=2, вязкость при дальнейшем возрастании W резко падает [343]. Такое сильное изменение вязкости системы лецитин - органический растворитель - вода объясняется влиянием солюбилизации воды как на форму мицелл, так и на их устойчивость. При введении воды в безводный раствор лецитина форма мицелл изменяется со сферической на цилиндрическую. Переплетаясь, мицеллы формируют пространственную сеть, размер ячеек которой (корреляционная длина) уменьшается с возрастанием концентрации воды. С увеличением W возрастает и время жизни мицелл. Например, время релаксации структуры, определенное из отношения статической вязкости и статического модуля, с ростом W от 2,2 до 2,8 в лецитиновом органогеле в декане увеличивается более чем в десять раз и затем выходит на плато [343,370,384].

При использовании в качестве полярной добавки глицерина, этиленгликоля или формамида статическая вязкость, статический модуль и время релаксации изменяются таким же образом, как и в случае с водой. Вязкость гелей зависит от типа полярной добавки. Максимальная вязкость гелей с одинаковой концентрацией лецитина уменьшается в ряду вода - глицерин - формамид - этиленгликоль [385].

На вязкость лецитиновых органогелей влияет тип органического растворителя. Например, гексадекан с W₀=1 дает гель со сравнительно высокой

вязкостью: его статическая вязкость (η s) равна примерно 5000 Пз. Гель на основе изопропилмиристата (W_0 =4) имеет η s порядка 500 Пз. Трибутиламин при W_0 =2 образует гель с η s около 2000 Пз. Соотношение между видом растворителя и реологическими свойствами геля пока не выявлено [364,370].

Вязкость лецитиновых гелей с неразрушенной структурой (измеренная при низких скоростях сдвига или экстраполированная к нулевой скорости сдвига) падает по экспоненте с повышением температуры. Например, при возрастании температуры от 20 до 30 °C вязкость, экстраполированная к нулевой скорости сдвига для лецитиновых органогелей в изооктане (С_{лец}=0,2 моль/л, W=3,0) снижалась с 830 до 40 Па·с [364,370]. Такое поведение гелей объясняется уменьшением при нагревании средней длины и среднего времени жизни мицелл. При охлаждении структура гелей обратимо восстанавливается и вязкость принимает исходные значения, поскольку мицеллы - термодинамически равновесные структуры [277,322,370,374,386].

При повышении концентрации гелеобразователя вязкость лецитиновых гелей возрастает. Вязкость зависит от объемной доли лецитина в геле по степенному закону с показателем степени 1,8-2,0, что отличается от результатов, полученных для растворов полимеров. Например, для лецитиновых органогелей в изооктане при W=3,0 и T=22 °C экспериментально определенная величина показателя степени п составляла 1,9. Авторы объясняют такое различие динамическим характером мицелл, то есть их непрерывным распадом и рекомбинацией [364,370].

Лецитиновые органогели как функциональные наноматериалы

Одним наиболее свойств ИЗ интересных И практически важных лецитиновых гелей является их способность включать в себя молекулы других биологически веществ, в числе активных. Водорастворимые том И маслорастворимые вещества должны по-разному распределяться в водной и масляной фазах лецитиновых органогелей. Маслорастворимые компоненты будут преимущественно растворены в масляной фазе геля, водорастворимые и амфифильные будут встраиваться в структуру мицелл лецитина - в монослой ПАВ или в водное ядро. Например, не растворимый в воде краситель перилен, введенный в лецитиновый органогель в изооктане, по данным УФ-спектроскопии находится целиком в объеме органического растворителя. Более сложным является поведение водорастворимого красителя эритрозина, имеющего объемную молекулу с ароматическими структурами. Предполагается, что молекулы эритрозина взаимодействуют со связанной внутри мицелл водой [364].

Растворимость лекарственных веществ в лецитиновом органогеле по сравнению с органическим растворителем, не содержащим лецитин, существенно повышается за счет солюбилизации в мицеллах. Например, растворимость флуконазола в лецитиновом органогеле в этилолеате примерно в 3 раза выше, чем в чистом этилолеате [387]. Растворимость ацеклофенака в лецитиновом органогеле выше, чем в этилолеате [388].

Лецитиновые органогели могут солюбилизировать биологически активные вещества, в том числе крупные белковые молекулы, с сохранением их нативной структуры свойств. Например, И В мицеллах лецитинового геля солюбилизируются значительные количества аскорбиновой кислоты или гидрофильных аминокислот без их деформации [364]. Исследован гидролиз триглицерида (трикаприлина) с помощью липазы, иммобилизованной В органогеле в системе циклогексан - лецитин - вода. Каталитическая активность фермента сохраняется, но реакция идет очень медленно [389]. Показано, что солюбилизированное производное ретиноевой кислоты фенретинид, В лецитиновом органогеле, не деградировало за 3 месяца при температуре 40 °C, 90 % вещества сохранялось при хранении в течение 8 месяцев [390].

Лецитиновые органогели облегчают транспорт через кожу лекарственных веществ различной химической природы. Например, в эксперименте in vitro показано, что лецитиновые органогели ускоряют перенос скополамина и броксатерола через кожу. Эти два вещества в концентрациях 40 мг/мл и 75 мг/мл были солюбилизированы в лецитиновом геле на основе изопропилпальмитата с Слец=0,2 М и W=3. Транспорт скополамина через препарат кожи идет из лецитинового геля значительно быстрее, чем из водного раствора. Поскольку верхний роговой слой кожи (stratum corneum) содержит слои липидов, составляющих регулярную структуру, предполагают, они способны ЧТО взаимодействовать с фосфолипидами лецитинового геля. Возникающая при этом дезорганизация липидной структуры рогового слоя может привести к повышению проницаемости кожи для лекарств различной природы [348,349]. В дальнейшем методами ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием было показано И дифференциальной сканирующей калориметрии, что лецитиновый гель В изопропилпальмитате действительно влияет на организацию липидов рогового слоя кожи даже после инкубации в течение 1 дня [391].

Лецитиновые органогели, по сравнению с другими носителями, не обладающими мицеллярной или микроэмульсионной структурой, обеспечивают более высокую скорость проникновения через кожу лекарственных веществ. Скорость проникновения через кожу блокатора бета-адренорецепторов (анаприлина), солюбилизированного в лецитиновом геле в пропранолола изооктане, примерно в 10 раз выше, чем при использовании в качестве носителя гелеобразного петролатума (вазелина) [392]. На примере нестероидного противовоспалительного препарата ацеклофенака, солюбилизированного В лецитиновом органогеле, показано, что скорость проникновения через кожу увеличивается с ростом концентрации лецитина в геле [388]. Скорость проникновения ацеклофенака из лецитинового органогеля в этилолеате через препарат кожи крыс почти в 2 раза выше, чем из гидрогеля, образованного 940, при одинаковой концентрации гидрофильным полимером Carbopol лекарственного вещества в гелях [393].

Эксперименты in vivo подтвердили эффективность препаратов на основе лецитиновых органогелей. На мышах с привитой опухолью была показана более высокая противоопухолевая активность лецитинового органогеля, содержащего тетрабензамидин, по сравнению с внутрибрюшинными инъекциями этого препарата [394]. Продемонстрирована более высокая противовоспалительная активность лецитиновых органогелей, содержащих ацеклофенак, по сравнению с гидрогелями [393].

Исследование воздействия лецитиновых органогелей в изопропилпальмитате на кожу в экспериментах in vivo (на добровольцах) показало их очень низкую острую и низкую кумулятивную раздражающую активность, сравнимую с таковой для липосом лецитина [395]. Оптическая микроскопия не выявила никаких изменений верхнего слоя кожи после контакта с лецитиновым органогелем в течение 3 дней [349].

В ходе клинических исследований была показана эффективность и безопасность лецитинового органогеля, содержащего 2 % нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака. Гель применяли как обезболивающее средство при остеоартрите колена [396].

В целом, за прошедшие годы для композиций на основе лецитиновых органогелей была проведена целая цепочка исследований от изучения физикохимических свойств и опытов in vitro по трансдермальному переносу веществ до экспериментов на животных и затем клинических исследований [397]. Список систем на основе лецитиновых органогелей для адресной доставки лекарственных веществ различных фармакологических групп постоянно расширяется. В таблице 22 приведены примеры композиций на основе лецитиновых органогелей для трансдермального переноса лекарственных веществ.

Таблица 22. Примеры композиций на основе лецитиновых органогелей для трансдермального переноса лекарственных веществ

Состав органогеля	Лекарственное вещество	Ссылка
лецитин в изооктане, в	кофеин, теофиллин	383
изопропилпальмитате,		
изопропилмиристате - вода		
300 мМ лецитин в этилолеате - вода	флуконазол	387

245

Состав органогеля	Лекарственное вещество	Ссылка
200 мМ соевый лецитин в	39 мг/мл скополамин	348, 349
изопропилпальмитате - вода, W=3,0 и		
W=4,0		
200 мМ соевый лецитин в	40 мг/мл броксатерол	348, 349
изопропилпальмитате - вода, W=3,0		
соевый лецитин в	индометацин, диклофенак	391
изопропилпальмитате - вода		
соевый лецитин в изооктане - вода,	пропранолол	392
W=3,0		
300 мМ лецитин в этилолеате - вода,	1 % (w/w) ацеклофенак	393
W=4,0		
соевый лецитин, пропиленгликоль,	никардипин гидрохлорид	398
олеиновая кислота, диметилизосорбид,		
изопропилмиристат		
32 % (w/w) лецитин, 66 % (v/w)	0,05 % (w/w) клобетазол	399
изопропилпальмитат, 2 % (v/w) смесь	пропионат	
воды и глицерина (1:1)		
гидрогенированные фосфолипиды сои,	индометацин, кетопрофен,	400
жидкий парафин (вазелиновое масло)	флурбипрофен, ибупрофен	
Лецитин в изопропилпальмитате -	куркумин,	401, 402
вода, 200 мМ, W=3,0	метилникотинат,	
	фенретини	
лецитин – изопропилмиристат –	тестостерон	403
полярная добавка: вода, D-рибоза,		
тетраглицерол		
лецитин – изопропилмиристат – вода -	кофеин (в том числе в	404
глицерин	микрокапсулах из	
	гиалуроновой кислоты)	

Лецитиновые органогели можно применять не только как носители для трансдермальной доставки лекарственных веществ, но и для местного применения, например на кожу или слизистые оболочки. Например, на культурах 10 различных видов микроорганизмов показана антимикробная активность композиции, содержащей лецитин, вазелиновое масло и олеиновую кислоту [405].

Кроме трансдермальной доставки, предложены композиции на основе лецитиновых органогелей для внутримышечного или подкожного введения биологически активных веществ. Лецитиновый органогель в этом случае формируется in vivo, что обеспечивает замедленное высвобождение лекарственных веществ. Например, в состав композиции для доставки альфаинтерферона входит соевый лецитин, триглицериды жирных кислот C₈-C₁₀, холестерин, маннитол [406,407].

На основе лецитиновых органогелей разработаны двухфазные композиции для трансдермальной доставки, содержащие водную и органическую фазу в примерно равном соотношении. Такие композиции уже трудно назвать органогелями, это скорее эмульсии или эмульгели. Органическая фаза в них представляет собой лецитиновый органогель, обычно в изопропилпальмитате или изопропилмиристате. Водная фаза - концентрированный раствор мочевины [408] или гидрогель на основе производных целлюлозы [409] или гидрогель, образованный блок-сополимерами этиленоксида и пропиленоксида плюрониками (Pluronic) или полоксамерами (Poloxamer) [410]. Более подробно составы для трансдермальной доставки, содержащие лецитин и плюроник, рассматриваются в обзорах [411,412].

Лецитиновые органогели могут быть использованы не только в медицине и косметике. Например, показана возможность синтеза наночастиц железа в обратных мицеллах лецитиновых органогелей путем восстановления Fe²⁺ боргидридом натрия. Благодаря цилиндрической форме мицелл лецитина, получились агрегаты в виде цепочек длиной в микрометры, состоящие из сферических частиц железа диаметром примерно 100 нм [413]. Сообщается о синтезе частиц гидрогеля производных акриламида путем полимеризации

247

мономера, содержащегося в обратных цилиндрических мицеллах лецитинового органогеля в циклогексане. В результате получались микросферы гидрогеля, покрытые лецитином [414].

На основе лецитиновых органогелей, содержащих транс-изомер паракумаровой кислоты, был разработан функциональный материал фотореологическая жидкость (photorheological fluid). Вязкость такого органогеля при облучении ультрафиолетом снижается более чем в 1000 раз вследствие фотоизомеризации транс-изомера *пара*-кумаровой кислоты в цис-изомер, который не является гелеобразующим [359]. Фотореологическая жидкость была получена также на основе органогеля в системе лецитин - н-декан – CaCl₂, содержащего в качестве фоточувствительного соединения спиропиран. При облучении ультрафиолетовым светом спиропиран изомеризуется в мероцианин, который связывает ион Ca²⁺, необходимый для гелеобразования; в результате вязкий гель превращается в жидкость. При замене ультрафиолетового света на видимый свойства геля обратимо восстанавливаются [415].

Таким образом, можно говорить, что лецитиновые органогели обладают уникальным сочетанием следующих физико-химических и биологических свойств [44]:

- экспоненциальная зависимость вязкости от температуры в сочетании с термообратимостью;
- резкое изменение вязкости при малых изменениях концентрации воды или другого полярного гелеобразователя;
- изменение вязкости при воздействии электрического поля;
- возможность получения органогелей как в летучих растворителях (например, в гексане), так и в нелетучих (например, в изопропилпальмитате или в гексадекане);
- биосовместимость, низкая токсичность;
- солюбилизация полярных веществ различной структуры, в том числе солюбилизация ферментов с сохранением их активности;

• простота получения лецитиновых органогелей.

Благодаря сочетанию этих свойств, лецитиновые органогели являются перспективными самоорганизующимися системами для создания новых функциональных наноматериалов, предназначенных как для медицины, так и для других областей науки и техники.

Основной проблемой, препятствующей широкому применению лецитиновых органогелей, является значительная стоимость лецитина с высокой очистки, на основе которого обычно степенью получают лецитиновые органогели. Решением этой проблемы является разработка лецитиновых органогелей на основе коммерческих образцов лецитина с низкой степенью очистки, более доступных по цене.

6.1.2. Лецитиновые органогели на основе коммерческих образцов соевого лецитина

В ранних публикациях по лецитиновым органогелям отмечается, что гелеобразования не наблюдалось при использовании препаратов лецитина с невысокой степенью очистки, например, соевого лецитина Sigma с содержанием основного вещества 35 мас.%, яичного лецитина Fluka с содержанием основного вещества 60 мас.% [277]. Мы предприняли попытку разработать составы лецитиновых органогелей с использованием препаратов лецитина с невысокой степенью очистки.

Образованию лецитиновых органогелей на основе коммерческих образцов лецитина с невысоким содержанием основного вещества вероятно препятствует наличие поверхностно-активных примесей в фосфолипидных концентратах, прежде всего других фосфолипидов. Известно, что в состав препаратов соевого фосфатидилхолина лецитина кроме входят такие фосфолипиды, как фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилглицерин, фосфатидная лизофосфатидилхолин кислота И [103,104,416].

Добавление фосфолипидов в систему лецитин – органический растворитель - вода вызывает либо изменение области существования геля и снижение его вязкости, либо препятствует гелеобразованию. Например, фосфатидилэтаноламин, ближайший структурный аналог фосфатидилхолина, препятствует образованию лецитинового органогеля, когда его содержание в смеси с лецитином превышает 50 %; при содержании фосфатидилэтаноламина менее 50 % от массы смеси область существования органогеля сдвигается в сторону больших концентраций воды [320]. Введение лизофосфатидилхолина в концентрации 0,7 % масс. вызывает снижение вязкости лецитинового органогеля в 100 раз, в то время как введение фосфатидилглицерина незначительно влияет на вязкость гелей [417]. Влияние фосфолипидов на лецитиновые органогели объясняют тем, что эти вещества образуют смешанные мицеллы с лецитином, что приводит к изменению формы мицелл.

Поэтому необходимо было изучить гелеобразование в системах, содержащих коммерческие образцы соевого лецитина с различным содержанием примесей и оценить влияние степени очистки лецитина на область существования и свойства органогелей в различных органических растворителях [110]. Это поможет созданию более доступных по цене лецитиновых органогелей.

Для разработки лецитиновых органогелей на основе лецитина с низкой степенью очистки необходим правильный выбор органического растворителя. Известно, что лецитиновые органогели существуют в целом ряде органических растворителей - насыщенных и ненасыщенных алифатических углеводородах, аминах, производных бензола, простых эфирах, сложных эфирах жирных кислот и т.д. В предельных алифатических углеводородах с большим числом углеродных атомов создаются наилучшие условия для образования лецитиновых органогелей: гели возникают при наиболее низких значения W и имеют большую вязкость по сравнению с гелями в других растворителях [277,364]. Поэтому для получения лецитиновых органогелей на основе лецитина с низкой степенью очистки лучше всего подходят предельные алифатические углеводороды.

Лецитиновые органогели в н-алканах

Было исследовано гелеобразование в системах, содержащих соевый лецитин с различным содержанием примесей и алифатические углеводороды – нгексан, н-октан, н-декан, н-додекан, н-гексадекан. На основании анализа состава образцов лецитина и литературных данных [320,417] мы обращали особое внимание на две поверхностно-активные примеси, влияющие на гелеобразование - фосфатидилэтаноамин и лизофосфатидилхолин. Для образцов лецитина Lipoid S75 и Lipoid S45 количество лизофосфатидилхолина составляет примерно 0,06 моль на 1 моль лецитина, а количество фосфатидилэтаноламина - от 0,15 до 0,3 моль на 1 моль лецитина (Таблица 23).

Таблица 23. Содержание лецитина и некоторых примесей, согласно данным паспорта качества от Lipoid GmbH [110]

Вещества	Содержание		
	Lipoid S45	Lipoid S75	Lipoid S100
фосфатидилхолин (лецитин), мас.%	52,9	69,3	96,3
фосфатидилэтаноамин (ФЭ), мас.%	15,3	9,8	0,1
[ФЭ]/[лец], моль/моль	0,31	0,15	1,1*10-3
лизофосфатидилхолин (ЛФ), мас.%	2,0	2,6	0,7
[ЛФ]/[лец], моль/моль	5,7*10-2	5,7*10-2	1,1*10-2
Вода, мас.%	0,2	0,3	0,4
[H ₂ O]/[лец], моль/моль	0,16	0,19	0,18

В таблице 24 представлены данные по гелеобразованию и величинам W_0 (нижняя по воде граница области существования органогеля) и $W_{\kappa p}$ (верхняя по воде граница области существования органогеля) в изученных системах при 25 °C. Начальная концентрация лецитина (в пересчете на чистый лецитин) в образцах составляла 10 мас.%. Дополнительно в таблице 15 приведено сравнение с литературными данными [277] по величинам W_0 для гелей, полученных на основе лецитина с высокой степенью очистки (97 % основного вещества) в

близких условиях - при комнатной температуре и концентрации лецитина 0,05-0,2 моль/л.

Таблица 24. Образование лецитиновых органогелей в н-алканах при использовании различных препаратов лецитина. Т=25°С [110]

Растворитель	Lipoid S45	Lipoid S75	Lipoid S100	Данные [277]
C ₆ H ₁₄	мицеллярный	мицеллярный	органогель	органогель
	раствор с	раствор с	W ₀ =2,0	W ₀ =3,0
	низкой	низкой	W _{кp} =4,0	
	вязкостью	вязкостью		
C ₈ H ₁₈	мицеллярный	органогель	органогель	органогель
	раствор с	W ₀ = 5,0	W ₀ =2,0	$W_0 = 2,0$
	низкой	W _{кр} =9,0	W _{кр} =4,0	
	вязкостью			
C ₁₀ H ₂₂	мицеллярный	органогель	органогель	органогель
	раствор с	W ₀ = 8,0	W ₀ =2,5	$W_0=2,0$
	низкой	W _{кр} =18,0	W _{кр} =3,5	
	вязкостью			
C ₁₂ H ₂₆	органогель	органогель	органогель	органогель
	W ₀ = 8,0	W ₀ = 3,5	W ₀ =1,0	W ₀ =1,0
	W _{кр} =15,0	W _{кр} =7,5	W _{кр} = 3,0	
C ₁₆ H ₃₄	органогель	органогель	осадок	органогель
	W ₀ = 4,0	W ₀ =1,0	лецитина в	W ₀ =1,0
	W _{кр} =8,0	W _{кр} =4,5	равновесии с	
			органическим	
			растворителем	

Для систем на основе Lipoid S100 (примерно 96 % основного вещества) полученные данные хорошо согласуются с литературными данными по гелеобразованию, величины W₀ имеют довольно близкие значения. Наиболее
существенная разница выявлена для системы в гексадекане: в наших экспериментах органогель получить не удалось, даже без введения воды изученная система представляла собой осадок лецитина в равновесии с органическим растворителем. Гелеобразование в такой системе наблюдалось только при повышении температуры примерно до 35 °C, при охлаждении образец мутнел и расслаивался.

Для образцов, полученных с использованием лецитина с содержанием основного вещества примерно 53 и 69 мас.% (Lipoid S45 и Lipoid S75 соответственно), наблюдалось образование лецитиновых органогелей, но не во всех растворителях. Для Lipoid S75 гелеобразование было отмечено в октане, декане, додекане и гексадекане; для Lipoid S45 – в додекане и гексадекане. В растворителях с меньшей длиной углеводородной цепи были получены мицеллярные растворы с низкой вязкостью. Таким образом, повышение числа атомов С в углеводородной цепи жидкого н-алкана способствует образованию гелей в образцах на основе лецитина с невысокой степенью очистки.

При увеличении количества примесей в лецитине наблюдается заметное возрастание значений W_0 и W_{kp} . Максимальные значения W_0 и W_{kp} были отмечены для систем Lipoid S45 – додекан – вода и Lipoid S75 – декан – вода. Этим же системам соответствует и самая широкая область существования геля по воде, разница между W_0 и W_{kp} составляет 7,0 для Lipoid S45 – додекан – вода и 10,0 для Lipoid S75 – декан – вода. На примере гелей с Lipoid S100, Lipoid S75 и Lipoid S45 в додекане видно, что увеличение количества примесей в лецитине приводит как к повышению значений W_0 и W_{kp} , так и увеличению разницы между ними, т.е. к расширению области существования геля по воде.

Для создания медицинских и косметических композиций требуются системы с максимально широкой областью существования по воде, которая обеспечит более высокую солюбилизационную емкость по водорастворимым компонентам и большую стабильность к присутствию влаги в воздухе. Поэтому более широкая область существования лецитиновых органогелей на основе

253

лецитина с низкой степенью очистки является дополнительным преимуществом таких систем, наряду с них основным преимуществом – низкой стоимостью.

Для лецитиновых органогелей характерно резкое изменение вязкости в зависимости от концентрации воды вблизи границ области существования геля и незначительное ее изменение в середине области существования [370]. Поэтому вязкость гелей на основе лецитина различной чистоты уместно сравнивать на середине области существования по воде. Были исследованы кривые течения образцов на основе лецитина с различным содержанием примесей (Lipoid S45, Lipoid S75, Lipoid S100). В качестве растворителя был выбран додекан, поскольку в нем наблюдается гелеобразование для всех трех образцов лецитина. Содержание воды в образцах соответствовало середине области существования органогелей (Таблица 24). Зависимости вязкости от скорости сдвига для образцов гелей представлены на рисунке 83.



Рисунок 83 - Зависимости вязкости (η) от скорости сдвига (γ ') для органогелей на основе лецитина с различным содержанием примесей. T=25°C. Концентрация лецитина 10 мас.%. T=25°C. **1** – Lipoid S100 (96,3 мас.% лецитина), W=2,0; **2** – Lipoid S75 (69,3 мас.% лецитина), W=5,5; **3** – Lipoid S45 (52,9 мас.% лецитина), W=11,5 [110]

Несмотря на одинаковую концентрацию лецитина в образцах, вязкость изученных гелей изменяется в широких пределах. Например, при скорости сдвига 0,33 с⁻¹ для системы Lipoid S45 – додекан – вода значение вязкости было 33 Па·с, а для системы Lipoid S100 – додекан – вода составляло 160 Па·с. Повышение количества примесей в использованном лецитине приводит к снижению вязкости органогелей.

Согласно данным [417], наблюдалось снижение вязкости лецитинового органогеля в 100 раз при введении лизофосфатидилхолина в концентрации 0,7 мас.% в гель с общей концентрацией фосфолипидов 300 мг/мл. Это примерно соответствует соотношению количества моль лизофосфатидилхолина и лецитина $[Л\Phi]/[лец]=3,6*10^{-2}$ моль/моль в смеси лизофосфатидилхолин – лецитин. В использованных нами образцах лецитина Lipoid S45 и Lipoid S75 это соотношение было несколько выше $[Л\Phi]/[лец]=5,7*10^{-2}$ (табл. 23), хотя и одинаковое по порядку величин. Можно было ожидать, что вязкость гелей на основе Lipoid S45 и Lipoid S75 будет примерно на 2 порядка величин ниже, чем вязкость гелей на основе лецитина с высокой степенью очистки. Однако вязкость исследованных гелей различается не так значительно, особенно для образцов на основе Lipoid S75 и Lipoid S100 (Рисунок 83).

Резкое снижение вязкости лецитиновых органогелей при введении ряда поверхностно-активных объясняют их влиянием на форму мицелл лецитина. Например, для лизофосфатитидилхолина, имеющего только одну углеводородную цепь, соотношение площади сечения неполярной и полярной части молекулы (параметр упаковки) будет существенно меньше, чем для лецитина. Поэтому встраивание молекулы лизофосфатидилхолина в цилиндрическую мицеллу лецитина приводит к дестабилизации ее структуры [417]. Аналогично объясняют влияние фосфатидилэтаноламина на образование лецитиновых органогелей, поскольку соотношение площади сечения неполярной и полярной части молекулы фосфатидилэтаноамина больше, чем для фосфатидилхолина [320]. В использованных нами образцах лецитина в качестве примесей присутствует лизофосфатитидилхолин и фосфатидилэтаноламин, параметр упаковки молекул которых отличается от лецитина как в меньшую (лизофосфатитидилхолин), так и в большую (фосфатидилэтаноламин) сторону. Возможно, совместное присутствие этих веществ будет частично компенсировать негативное воздействие на лецитиновые органогели, выявленное отдельно для лизофосфатитидилхолина и отдельно для фосфатидилэтаноламина. Аналогично можно объяснить и влияние других фосфолипидов, присутствующих в качестве примесей. Например, полярная «голова» молекулы фосфатидилинозитола существенно больше, а фосфатидной кислоты меньше, чем у молекулы фосфатидилхолина.

Органогели на основе образцов лецитина с различным содержанием примесей были проанализированы с помощью метода динамического светорассеяния. В качестве растворителя был выбран додекан, концентрация воды в органогелях соответствовала середине области их существования, измерения проводились при температуре 25 °C.

При изучении лецитиновых органогелей методом динамического светорассеяния нужно иметь в виду, что при низкой объемной доле лецитина (порядка 0,01 и ниже) метод позволяет определить гидродинамический диаметр единичной длинной и гибкой мицеллы, которая ведет себя в растворе аналогично молекуле полимера с гибкой цепью. Повышение концентрации лецитина в этих условиях приводит к росту гидродинамического диаметра. При более высокой концентрации лецитина (объемная доля выше 0,01) образуется динамическая пространственная сеть из длинных гибких мицелл. В этом случае метод динамического светорассеяния характеризует средний размер ячейки пространственной сети, его величина снижается с ростом объемной доли лецитина [318]. Концентрация лецитина в исследованных нами органогелях существенно превышает указанное выше значение объемной доли, что позволяет определении размера ячейки пространственной сети говорить об геля. Полученные данные представлены в таблице 25.

Таблица 25. Результаты исследования методом динамического светорассеяния органогелей на основе образцов лецитина с различным содержанием примесей [110]

Источник лецитина	Lipoid S45		Lipoid S75	Lipoid S100
Концентрация воды	W=11,5		W=5,5	W=2,0
Концентрация	10	5	10	10
лецитина, % масс.				
Гидродинамический	12,3±2,5	21±4	11,8±5,2	11,5±5,5
диаметр, нм				

Согласно литературным гидродинамический данным, диаметр (гидродинамическая корреляционная длина) мицелл в лецитиновых органогелях составляет величины от единиц до десятков нм, в зависимости от концентрации гелеобразователя (лецитина) и значения W. Например, гидродинамический диаметр мицелл лецитинового геля в этилолеате при концентрации лецитина 300 ммоль/л и W=2 составляет примерно 34 нм, а при W=3 – примерно 42 нм [393]. Гидродинамический радиус мицелл лецитиновых органогелей В изопропилпальмитате с концентрацией лецитина 15 мас.% при различной концентрации воды составлял величины от 10 до 200 нм, для гелей в этилолеате с концентрацией лецитина 5 мас.% гидродинамический радиус был 2-20 нм [347].

лецитиновых органогелей Для изученных нами в додекане при концентрации лецитина 10 мас.% значения гидродинамического диаметра составляли величину 11-12 нм, независимо от степени очистки лецитина. В то же время для системы Lipoid S45 – додекан – вода с концентраций лецитина 5 мас.% гидродинамический диаметр вырос почти в 2 раза - до величины 21±4 нм. Таким образом, средний размер ячейки пространственной сети изученных лецитиновых органогелей практически не зависит от степени очистки лецитина, но зависит от концентрации лецитина. Полученные нами величины гидродинамического диаметра согласуются литературными данными для лецитиновых органогелей в различных растворителях [318,347,393]. Можно предположить, что снижение

вязкости гелей при повышении количества примесей в лецитине обусловлено не изменением среднего размера ячейки, а уменьшением прочности пространственной сети геля за счет снижения среднего времени жизни мицелл и продолжительности контактов между мицеллами.

образование Таким образом, было впервые продемонстрировано органогелей системах, содержащих соевый лецитин лецитиновых В С концентрацией основного вещества 69,3 и 52,9 мас.% и н-алканы с большим числом углеродных атомов.

Влияние примесей фосфолипидов в коммерческих образцах соевого лецитина на образование лецитиновых органогелей аналогично изученному (раздел 5.2) влиянию олеиновой кислоты: при низких концентрациях примесных фосфолипидов, так же как и при низких концентрациях олеиновой кислоты относительно лецитина, структура лецитиновых органогелей сохраняется, но снижается их вязкость и расширяется область существования по воде (Рисунок 69). При более высоких концентрациях соПАВ (фосфолипидов или олеиновой кислоты) лецитиновые органогели не образуются.

Можно получить лецитиновые органогели с использованием лецитина с содержанием порядка 50 % основного вещества, в котором количество лизофосфатидилхолина составляет примерно 0,06 моль на 1 моль лецитина, а количество фосфатидилэтаноламина достигает примерно 0,3 моль на 1 моль лецитина. Гелеобразование будет наблюдаться при более высоких значениях W₀, область существования по воде будет более широкой, а вязкость – более низкой, чем для геля на основе лецитина высокой степени очистки. В качестве растворителя в этом случае рекомендуются предельные углеводороды с большим числом углеродных атомов, например гексадекан или вазелиновое масло. Полученные данные позволят разрабатывать лецитиновые органогели для медицинского и косметического применения на основе доступных по цене коммерческих препаратов лецитина с невысокой степенью очистки.

258

6.1.3. Лецитиновые органогели в вазелиновом масле для медицинского применения

Поскольку в алифатических углеводородных растворителях создаются наилучшие условия для образования лецитиновых органогелей, нами было предложено получать лецитиновые органогели в медицинском вазелиновом представляет собой масле, которое смесь предельных высококипящих углеводородов. Использование вазелинового масла позволило получить лецитиновые органогели на основе соевого лецитина с содержанием основного вещества (фосфатидилхолина) 40 мас.% («Sigma», США) [346]. Была разработана методика получения лецитиновых органогелей в системе соевый лецитин с содержанием основного вещества 40 мас. % - вазелиновое масло – вода и изучены их область существования и реологические свойства [109,350].

Гелеобразование в системе соевый лецитин - вазелиновое масло - вода исследовали в интервале концентраций лецитина 0,007-0,174 моль/л (что соответствует содержанию 5-200 г лецитина на 1 л масла) при температуре 20 °C. Лецитиновые органогели существуют в узком диапазоне концентраций воды, это хорошо заметно при исследовании кривых течения образцов с различной концентрацией воды (Рисунок 84).

Видно что, вязкость образцов незначительно зависит от скорости сдвига при содержании воды менее определенного значения W. Минимальная концентрация воды, при которой наблюдается гелеобразование (W₀), составляет 3,25. Вязкость геля в десятки раз превышает вязкость образцов с W<W₀. В области существования геля наблюдается зависимость вязкости от скорости сдвига, характерная для неньютоновских псевдопластических жидкостей. Для описания кривых течения таких систем можно применять уравнение Оствальда:

$$P=k^*\gamma^{n}, \qquad (9)$$

где Р – напряжение сдвига, ү' – скорость сдвига



Рисунок 84 - Зависимости вязкости (η) системы лецитин - углеводородное масло - вода от скорости сдвига (γ') при различных концентрациях воды (W). Концентрация лецитина 0,025 моль/л, T=20 °C [109]

На графиках зависимости напряжения сдвига (P) от скорости сдвига (γ'), построенных в логарифмических координатах для образцов с содержанием воды W₀<W<W_{кp} (при значениях W от 3,25 до 4,25) были выделены линейные участки и по ним были определены параметры уравнения Оствальда (Таблица 26).

Таблица 26. Параметры уравнения Оствальда Р=k*ү'ⁿ для кривых течения лецитиновых гелей. С_{лец}=0,025 моль/л, Т=20 °С

W	3,25	3,50	3,75	4,0	4,25
n	0,35	0,31	0,35	0,34	0,29
k	67,6	69,2	62,4	83,2	58,9

Таким образом, интервале W₀<W<W_{кр} вязкость образцов и форма кривых течения изменяются незначительно, что подтверждается близкими значениями параметров n и k в уравнениях, описывающих кривые течения (Таблица 27). При

избыточной для существования гелей концентрации воды W>W_{кр} (W_{кр}=4,50) наблюдается резкое снижение вязкости, помутнение и расслаивание образцов.

Помутнение образцов при W>W_{кр} связано с образованием везикул лецитина в масле (сферулитов); при более высоких концентрациях воды наблюдается образование осадка жидкокристаллической фазы. Такое поведение соответствует, например, фазовой диаграмме соевый лецитин - декан – вода [272]. Микрофотография через скрещенные поляризаторы смеси лецитин - вазелиновое масло - вода с концентрацией воды, превышающей границу существования геля, представлена на рисунке 85.



Рисунок 85 - Микрофотография через скрещенные поляризаторы везикул лецитина в вазелиновом масле. С_{лец}=0,07 моль/л, W=14,0 [283]

На рисунке 86 приведен участок фазовой диаграммы системы лецитин вазелиновое масло - вода при 20 °С, где выделена область существования геля. При содержании лецитина менее 0,013 моль/л (менее 1,2 масс. %) гели не образуются. При высоких концентрациях лецитин медленно растворяется в вазелиновом масле даже при нагревании до 95 °С, поэтому смеси с концентрацией лецитина выше 0,174 моль/л (выше 18,5 масс. %) не исследовались. В изученном интервале концентраций лецитина гелеобразование происходит при примерно постоянном значении W₀, равном 3,25-3,50. Область существования гелей, очень узкая при малых концентрациях лецитина, несколько расширяется с увеличением содержания фосфолипида в системе: значения W_{кр} изменяются от 4,50 до 7,00.



Рисунок 86 - Фрагмент фазовой диаграммы системы лецитин - вазелиновое масло - вода при 20 °C. Масса лецитина учитывалась в пересчете на чистый фосфатидилхолин. Область существования органогелей заштрихована [109]

Изменение реологических свойств системы в зависимости от концентрации воды и форма области существования исследованных лецитиновых гелей сходны с описанными в литературе для органогелей на основе лецитина с высокой степенью очистки [289,321,343,364,370], хотя имеются и некоторые отличия. Вязкость исследованной системы при добавлении воды возрастает всего до десятков, а не до тысяч и десятков тысяч Па·с, как в случае гелей в декане [343]. Область существования лецитиновых гелей в вазелиновом масле сдвигается в сторону больших концентраций воды. Например, для изученных органогелей W_0 =3,25-3,50, а по данным [364] для гелей в гексадекане и гептадекане W_0 =1,0. Разницу можно объяснить присутствием в использованном нами лецитине примесей. Под действием поверхностно-активных примесей, основную часть которых составляют другие фосфолипиды, область существования геля будет сдвигаться в сторону больших значений W, а его вязкость будет снижаться по сравнению с гелями, полученными с использованием препаратов лецитина высокой чистоты. Ранее такое действие было показано для органогелей в налканах на основе коммерческих образцов лецитина (раздел 6.1.2) и в экспериментах по влиянию олеиновой кислоты на органогели и микроэмульсии лецитина в додекане (раздел 5.2).

Таким образом, гелеобразование в изученной системе происходит в случае использования лецитина с содержанием основного вещества 40 мас.%. Форма области существования органогеля и закономерности изменения реологических свойств в зависимости от концентрации воды в исследованной системе аналогичны полученным ранее для систем лецитин - углеводородный растворитель - вода.

Реологические свойства лецитиновых органогелей в вазелиновом масле были изучены в интервале концентраций лецитина 0,013-0,104 моль/л и диапазоне температур 20-30 °C. При повышении температуры от 20 до 30 °C вязкость лецитиновых гелей в вазелиновом масле резко падает, а форма кривых течения приближается к линейной (Рисунок 87).

Падение вязкости и постепенное разрушение пространственной структуры гелей объясняются уменьшением при нагревании средней длины и среднего времени жизни мицелл [370]. Структура гелей, разрушенная при повышении температуры, полностью восстанавливается при охлаждении, что согласуется с данными исследований лецитиновых органогелей в других системах [322,364]. Наблюдалось также полное восстановление структуры геля после механического разрушения: для образца с C_{neq} =0,025 моль/л, W=4,0 и с исходной вязкостью 42,5 Па·с (при скорости сдвига 3 с⁻¹ и T=20 °C) после разрушения под действием скорости сдвига 1312 с⁻¹ в течение двух минут значение вязкости составляло 34,5 Па·с (γ '=3 с⁻¹ и T=20 °C), а затем в течение 90 мин постепенно восстанавливалось до исходного значения.



Рисунок 87 - Зависимости вязкости (η) лецитинового органогеля от скорости сдвига (γ') при температурах: 1 – 20 °C; 2 - 25 °C; 3 - 30 °C. Концентрация лецитина 0,025 моль/л, W=4,0 [109]

Температурная зависимость вязкости лецитиновых гелей при низких скоростях сдвига линейна в координатах Аррениуса (Рисунок 88). Аналогичное падение вязкости, экстраполированной к нулевой скорости сдвига, при повышении температуры от 20 до 30 °C было обнаружено для лецитиновых гелей в изооктане [370].

Наклон линий на графике зависимости логарифма вязкости от обратной температуры практически одинаков для органогелей с различной концентрацией лецитина, но постоянным W в интервале температур 20 - 30 °C (Рисунок 88). Значения кажущейся энергии активации вязкого течения образцов составляют примерно 209 кДж/моль. Значительное падение вязкости при повышении температуры и, соответственно, высокое значение кажущейся энергии активации вязкого течения геля можно объяснить постепенным разрушением его пространственной структуры за счет укорочения цилиндрических мицелл лецитина, которое происходит с ростом температуры [374].



Рисунок 88 - Зависимости вязкости лецитиновых органогелей от обратной температуры при концентрации лецитина (моль/л): **1** - 0,025; **2**- 0,047; **3**- 0,068; **4** - 0,087; **5** - 0,104. Скорость сдвига 0,1667 с⁻¹, W=4,0 [109]

Температурную зависимость вязкости гелей в изученном интервале концентраций лецитина можно представить в виде:

$$\eta = \eta_0 * \exp(Ea/RT - Ea/RT_0), \tag{10}$$

где η и η₀ - вязкости системы при температурах Т и T₀; R - молярная газовая постоянная; Еа≈209 кДж/моль - среднее значение кажущейся энергия активации вязкого течения геля.

При повышении концентрации гелеобразователя вязкость лецитиновых гелей в вазелиновом масле возрастает, в то время как форма кривых течения не изменяется. По аналогии с растворами полимеров, зависимость вязкости системы, содержащей цилиндрические мицеллы, от объемной доли ПАВ описывается соотношением $\eta \sim \Phi^n$, где $\Phi = V_{\text{пав}}/V_{\text{p-pa}}$ [370,418]. График зависимости вязкости лецитиновых органогелей в вазелиновом масле от объемной доли лецитина представлен на рисунке 89. В интервале концентраций 0,025-0,104 моль/л при W=4,0 показатели степени (n) составляют величину 2,4-2,8, что согласуется с

рассчитанной для лецитиновых органогелей величиной 2,6 [370]. Поэтому можно записать:

 $\ln\eta = \ln\eta_0 + n^* \ln(\Phi/\Phi_0), \tag{11}$

где η и η₀ - вязкости при объемной доле лецитина Ф и Ф₀, n=2,6 - среднее значение для интервала температур 20-30 °C.



Рисунок 89 - Зависимости вязкости лецитиновых гелей от объемной доли лецитина при температурах: 1 - 20 °C; 2 - 22,5 °C; 3 - 25 °C; 4 - 27,5 °C; 5 - 30 °C. Скорость сдвига 0,1667 с⁻¹, W=4,0 [109]

Молярная концентрация $C=n_{neq}/V_{\Sigma}=m_{neq}/(M_{neq}*V_{\Sigma})$ пропорциональна объемной доле $\Phi=V_{neq}/V_{\Sigma}=m_{neq}/(\rho_{neq}*V_{\Sigma})$ и можно записать $\Phi=C*M_{neq}/\rho_{neq}$, где M_{neq} – молярная масса лецитина, а ρ_{neq} – его плотность.

Тогда зависимость вязкости геля от концентрации лецитина можно представить в виде:

 $\ln\eta = \ln\eta_0 + n^* \ln(C/C_0), \tag{12}$

где η и η_0 - вязкости при молярных концентрациях С и С₀, n=2,6 - среднее значение для интервала температур 20-30 °С.

Таким образом, особенностью лецитиновых органогелей является экспоненциальное падение вязкости с ростом температуры и уменьшением концентрации лецитина. Совместное влияние концентрации лецитина и температуры на вязкость органогелей при низкой скорости сдвига показано на рисунке 90. Это влияние можно описать выражением:

$$\ln(\eta/\eta_0) = n^* \ln(C/C_0) + Ea/R(1/T - 1/T_0),$$
(13)

где η и η₀ - вязкости при С,Т и С₀,Т₀ соответственно, n=2,6, Еа=209 кДж/моль.

Расчетные значения хорошо согласуются с экспериментальными в области малых и средних значений вязкости. При высоких значениях вязкости гелей (порядка нескольких сотен Па·с) наблюдаются отклонения расчетных значений от экспериментальных.



Рисунок 90 - Зависимость вязкости лецитиновых органогелей в вазелиновом масле от концентрации лецитина и температуры. Скорость сдвига 0,1667 с⁻¹, W=4,0 [350]

Обобщенная схема получения лецитиновых органогелей в вазелиновом масле представлена на рисунке 91. Соевый лецитин (содержание фосфатидилхолина 40 % масс.) сначала растворяли в вазелиновом масле, а потом

в раствор вводили необходимое количество воды. При температуре ниже 80 °C растворение происходит очень медленно, при нагревании образцов выше 100 °C наблюдалось разложение лецитина, поэтому лецитин растворяли в масле при температуре 95 °C и перемешивании. Чтобы избежать испарения введенной в масляный раствор воды, солюбилизацию воды проводили в герметично закрытом сосуде при температуре 40 °C. После полной солюбилизации воды и охлаждения образца до комнатной температуры образуется прозрачный, окрашенный в желтый цвет, высоковязкий гель. Предварительные эксперименты показали, что полное формирование структуры геля происходит в течение 30-40 мин после его охлаждения до заданной температуры, поэтому для застывания гель выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре.



Рисунок 91 - Обобщенная схема получения лецитиновых органогелей в вазелиновом масле [350]

Отметим, что вязкие лецитиновые органогели в вазелиновом масле на основе фосфолипидных концентратов с еще меньшим содержанием основного вещества, чем использованный лецитин «Sigma» (40 мас.% лецитина), получить

не удалось. При температуре 20 °C вязкость образцов, полученных в системе концентрат фосфолипидов сои «Мослецитин» (22 мас.% лецитина) – вазелиновое масло – вода, в интервале скоростей сдвига 1,5 – 150 с⁻¹ составила менее 1 Па·с; для образцов в системе концентрат фосфолипидов подсолнечника «Наш лецитин» - вазелиновое масло – вода значения вязкости при скоростях сдвига менее 20 с⁻¹ были в интервале 3-7 Па·с [419]. Это подтверждает высказанное ранее (рис. 69) предположение о том, что относительно высокие концентрации соПАВ (олеиновой кислоты или примесных фосфолипидов в лецитине) препятствуют формированию органогелей и могут способствовать образованию обратных микроэмульсий, в то время как присутствие соПАВ в относительно низких концентрациях приводит к образованию лецитиновых органогелей с более широкой областью существования по воде и с меньшей вязкостью.

Исследованные лецитиновые органогели в вазелиновом масле могут служить основой для разработки медицинских средств, предназначенных для нанесения на кожу и слизистые оболочки. На основе лецитинового геля в вазелиновом масле совместно с Национальным медицинским исследовательским центром гематологии (лаборатория патологии и фармакологии гемостаза, проф. Макаров В.А.) был разработан лекарственный препарат, предназначенный для предотвращения тромбозов и улучшения микроциркуляции крови. В качестве действующих веществ были использованы маслорастворимые вещества – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и α-токоферола ацетат (витамин Е), обладающие антиагрегантным действием. Введение этих веществ в лецитиновый органогель сделало более удобным их нанесение на кожу и улучшило их всасывание.

Испытания на животных показали, что после нанесения в течение месяца, разработанное средство снижает агрегацию тромбоцитов и способствует снижению вязкости крови (Рисунок 92). Например, при нанесении на уши кроликов лецитинового органогеля в вазелиновом масле, содержавшего 10,0 мас.% полиненасыщенных жирных кислот и 1,0 мас.% α-токоферола ацетата исходная агрегация тромбоцитов была 51 %, через 1 неделю она снизилась до 34 %, через 2 недели - до 29 % и через 4 недели - до 17%; при этом отмечалось снижение вязкости крови при скоростях сдвига 50 с⁻¹ и 100 с⁻¹ [420].



Рисунок 92 - Агрегация тромбоцитов крови кроликов до и после нанесения геля в течение месяца [420]

Полученные данные показывают перспективность использования лецитиновых органогелей в вазелиновом масле как носителя для биологически активных веществ. Однако, существенным недостатком лецитиновых органогелей является их низкая солюбилизационная емкость по воде и водорастворимым лекарственным веществам. Лецитиновые органогели более подходят как носитель для маслорастворимых биологически активных веществ. Чтобы получить который носитель, В можно вводить сравнимые количества водо-И маслорастворимых лекарственных веществ, можно использовать лиотропные жидкие кристаллы лецитина.

6.2. Лиотропные жидкие кристаллы в системах лецитин – масло – вода

Доступные по цене коммерческие препараты лецитина (в том числе фосфолипидные концентраты) могут служить для получения не только лецитиновых органогелей, но и других самоорганизующихся наноструктур, например лиотропных жидких кристаллов в системах лецитин – масло – вода. Достоинством жидких кристаллов по сравнению с лецитиновыми органогелями и микроэмульсиями может являться более высокая солюбилизационная емкость по воде, что позволит вводить в состав препарата более высокие концентрации гидрофильных лекарственных веществ.

6.2.1. Жидкокристаллические фазы лецитина в бинарных, тройных и многокомпонентных системах

Для липидов, входящих в состав биологических мембран, в том числе и для лецитина, характерным является полиморфизм – способность к образованию жидкокристаллических фаз различного типа. Чаще всего мембранные липиды формируют ламеллярную (L_{α}) и обратную гексагональную (H_{II}) фазы. Например, бислойная (ламеллярная) структура характерна фосфатидилхолина для фосфатидилглицерола, фосфатидной (лецитина), кислоты; обратную склонны формировать фосфатидилэтаноламин гексагональную фазу И фосфатидная кислота в присутствии ионов Ca²⁺. Тип жидкокристаллической фазы, которую предпочтительно образует тот или иной липид, зависит от параметра упаковки молекулы (отношения объема молекулы к произведению длины полностью вытянутого углеводородного «хвоста» и площади, занимаемой молекулой на межфазной границе). На тип жидких кристаллов влияет состав системы и температура. Например, переходу от H_{II} к L_α фазе способствует понижение температуры, повышение концентрации воды, наличие остатков насыщенных жирных кислот в молекуле, увеличение размера полярной «головы» и ее ионизация [421]. Все эти закономерности выполняются и для лецитина.

Области существования и структура жидких кристаллов лецитина в бинарных системах

Лучше всего изучены области существования и структура жидких кристаллов лецитина в бинарной системе с водой. На рисунке 93 представлен пример фазовой диаграммы системы лецитин – вода для соевого и яичного лецитина. При температуре от комнатной до 100 °C ламеллярная фаза лецитина существует в довольно широком диапазоне концентраций воды. Для соевого лецитина при комнатной температуре этот диапазон составляет от 7 до 35 мас.%, для яичного – от 12 до 45 мас.% [270, 422].



Рисунок 93 - Фазовая диаграмма бинарной системы лецитин – вода. 1 – яичный лецитин, 2 – соевый лецитин [381]

При температурах выше 90 °С и невысоком содержании воды наблюдается формирование кубической (Q_{α}) и обратной гексагональной (H_{II}) фаз. Переход $L_{\alpha} \rightarrow Q_{\alpha} \rightarrow H_{II}$, происходящий при повышении температуры, объясняют различной степенью расширения полярных и неполярных областей монослоя ПАВ при нагревании: расширение происходит более интенсивно в области углеводородных цепей, что приводит к изменению параметра упаковки молекул лецитина [270, 422].

При повышении концентрации воды в составе ламеллярной фазы наблюдается увеличение расстояния между бислоями лецитина. Для яичного лецитина при 24 °C толщина водной прослойки между молекулами лецитина (включая полярные «головы» молекул лецитина) линейно возрастает от 1,52 нм при содержании воды в образце 15 мас.% (W=9,1) до 3,45 нм при концентрации воды 44 мас.% (W=34,5), это соответствует увеличению периода ламеллярной структуры от 5,1 до 6,41 нм [422]. Аналогичное поведение описано и для жидких кристаллов соевого лецитина [270]. Такие изменения в структуре приводят к изменению физико-химических свойств жидких кристаллов, например, к значительному снижению вязкости. Для системы соевый лецитин - вода показано, что в диапазоне скоростей сдвига 0,1 – 1,0 с⁻¹ вязкость жидких кристаллов с содержанием лецитина 600 г/л примерно в 10 раз ниже, чем с содержанием 750 г/л [423].

Жидкие кристаллы лецитина могут формироваться в бинарных системах не только с водой, но и с некоторыми органическими полярными растворителями. Например, жидкие кристаллы образуются в смесях лецитина с формамидом, глицерином и этилнгликолем, но не образуются в системах с этанолом (лецитин растворим в этаноле), ацетоном (лецитин не растворим в ацетоне и образует осадок, что используют для его выделения), диметилсульфоксидом и диметилформамидом [270]. Области существования и структура жидких кристаллов лецитина в тройных и многокомпонентных системах

В тройных системах лецитин – углеводородный растворитель – вода наличие ненасыщенных углеводородных «хвостов» в молекуле лецитина и введение алканов с короткой цепью способствует формированию неламеллярных жидкокристаллических фаз. Например, для системы диолеилфосфатидилхолин – додекан – вода при 25 °C показана область существования ламеллярной фазы (L_α) при содержании лецитина выше 60-65 мас.% в широком диапазоне концентраций воды и додекана и две области существования обратной гексагональной (H_{II}) фазы: одна - при более низком, вторая – при более высоком содержании воды, чем для ламеллярной фазы. В этой же системе при 65 °C обнаружено образование обратной кубической жидкокристаллической фазы [273]. Способность алканов приводить к формированию обратной гексагональной фазы в системах с диолеилфосфатидилхолином зависит от длины углеводородной цепи, она снижается при переходе от октана (С8) к эйкозану (С20). Для систем с додеканом при 45 °C показано, что количество воды и додекана, необходимое для образования Н_{II} фазы, возрастает в ряду диолеилфосфатидилхолин – 1пальмитоил-2-олеилфосфатидилхолин – дипальмитоилфосфатидилхолин; этот эффект объясняют разным диаметром цилиндров в обратной гексагональной фазе [274].

Для соевого лецитина при 25 °С наличие области H_{II} фазы выявлено в системе лецитин – циклогексан – вода. Для этой же системы определены области существования других фаз – ламеллярной, обратной анизотропной нематической и обратной кубической, а также сравнительно широкая область лецитиновых органогелей [275]. Для системы соевый лецитин – изооктан – вода показаны равновесия с участием обратной гексагональной фазы; для системы с деканом H_{II} фазы обнаружено не было, есть только широкая область ламеллярных жидких кристаллов [272]. Фазовые диаграммы систем лецитин – циклогексан – вода и лецитин – декан – вода приведены на рисунке 94.



Рисунок 94 - Фазовые диаграммы систем: **a)** лецитин – циклогексан – вода [275], **б)** лецитин – декан – вода [272] при 25 °C. Обозначения жидкокристаллических фаз: L_α – ламеллярная, H₂ – обратная гексагональная, N₂ – обратная анизотропная нематическая, I₂ – обратная кубическая. L₂ – обратные мицеллы (в том числе органогель)

Жидкокристаллические фазы различной структуры существуют в трехкомпонентных системах, включающих лецитин, с воду и сложные эфиры жирных кислот. В системе соевый лецитин – изопропилпальмитат – вода при 25 °C показаны области существования L_{α} и H_{Π} фазы, а также область обратных мицелл (лецитиновых органогелей) [347]. В системе соевый лецитин – диацилглицериды из подсолнечного масла – вода при 25 °C определены области существования и обратной кубической фазы и узкая область L_{α} фазы, находящаяся около оси лецитин – вода, а также относительно широкая (до 10 мас.% воды) область обратных мицелл [424].

В системе с соевым маслом, которое является смесью триацилглицеридов, при комнатной температуре неламеллярные фазы обнаружены не были. Для этой системы показана только область ламеллярных жидких кристаллов в углу фазовой диаграммы, обогащенном лецитином, и узкая область обратных мицелл (Рисунок 95) [425]. Для системы соевый лецитин с содержанием основного вещества 40 мас.% - триолеат глицерина – вода при 25 °C обнаружены как ламеллярная, так и обратная гексагональная жидкокристаллические фазы [426].

Способствовать образованию неламеллярных жидкокристаллических фаз может введение в систему лецитин – вода длинноцепочечных жирных кислот, особенно ненасыщенных. Для тройных систем соевый лецитин – олеиновая кислота (C18:1) – вода и соевый лецитин – линолевая кислота (C18:2) – вода при 37 °С показано наличие областей ламеллярной, обратной гексагональной и обратной кубической жидкокристаллических фаз, а также области обратных мицелл; при этом для системы соевый лецитин – пальмитиновая кислота (C16:0) – вода обнаружены только области ламеллярной и обратной гексагональной фаз. В системах с ненасыщенными жирными кислотами области существования L_{α} фазы существенно уже, чем в системе с пальмитиновой кислотой. Такое различие объясняют большей гибкостью углеводородных «хвостов» с двойной связью, что изменяет эффективный параметр упаковки и спонтанную кривизну монослоя ПАВ, способствуя образованию обратной гексагональной и кубической фаз [315].



Рисунок 95 - Фазовая диаграмма системы соевый лецитин – соевое масло – вода при 25 °С [425]

Среди других веществ, способствующих образованию неламеллряных жидкокристаллических фаз лецитина в смеси с водой, можно упомянуть αтокоферол и R-(+)-лимонен. В системе соевый лецитин – R-(+)-лимонен – вода при комнатной температуре обнаружены ламеллярная, обратная гексагональная, обратная анизотропная нематическая и обратная кубическая жидкокристаллические фазы, а также обратные мицеллы [427].

В трех- и многокомпонентных системах, содержащих лецитин и второе ΠAB (co ΠAB), также описаны различные жидкокристаллические фазы. Например, для системы яичный лецитин – хлорид цетилтриметиламмония (СТАС) – 100 мМ водный раствор NaCl при 25 °C показаны области существования ламеллярной и обратной гексагональной фаз и область прямых этом наблюдается постепенная перестройка структуры при мицелл; OT ламеллярных жидких кристаллов к прямым мицеллам [428]. Определена область существования L_a и H_{II} фаз для системы соевый лецитин – полиэтиленгликоль

277

ПЭГ-400 – вода [429]. В системе лецитин – Tween-80 (полиоксиэтилен сорбитанмоноолеат) – изопропилмиристат - вода при повышении концентрации воды показано образование обратной гексагональной и ламеллярной жидкокристаллических фаз, а также мицеллярной фазы [430].

Ha фазовой диаграмме четырехкомпонентной системы лецитин пропиленгликоль – вазелиновое масло – вода при 25 °С и при соотношении вода:пропиленгликоль, равном 1:4, выделена широкая область существования L_α фазы и узкая (до 10 мас.% смеси вода-пропиленгликоль) область обратной микроэмульсии, других жидкокристаллических фаз обнаружено не было [431]. В похожей четырехкомпонентной системе соевый лецитин – 1,2-пропиленгликоль – касторовое масло – вода при 37 °С и при соотношении вода:пропиленгликоль, равном 1:1, показана область существования обратной гексагональной фазы [432]. Фазовые равновесия с участием ламеллярных жидких кристаллов отмечены в системах соевый лецитин – триацилглицериды со средней длиной цепи (С₈-С₁₀) – спирты (н-пропанол, н-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол) – вода при 25 °C; в этих же системах показано образование микроэмульсий различных типов [289]. Ламеллярные жидкие кристаллы и микроэмульсии в/м и м/в обнаружены в пятикомпонентной системе лецитин - Tween-80 – бутанол – изопропилпальмитат вода [433].

Возможности применения лиотропных жидких кристаллов лецитина как носителей лекарственных веществ

Ламеллярные и гексагональные жидкие кристаллы лецитина могут служить носителями лекарственных веществ, прежде всего для трансдермальной доставки, а также для нанесения на слизистые оболочки. Лецитин, подобно другим ПАВ, способствует проникновению лекарственных веществ через кожу за счет взаимодействия с липидами самого верхнего, рогового слоя эпидермиса [314]. Такое взаимодействие, влияющее на организацию липидов stratum corneum, было показано для лецитиновых органогелей в изопропилпальмитате [391].

Необходимо отметить, что объемные жидкокристаллические фазы лецитина и других липидов предлагаются для адресной доставки лекарственных веществ относительно редко. Например, число научных публикаций в базе ScienceDirect за 1997-2016 годы по сочетанию ключевых слов drug delivery + liquid crystals составляет 130, а по сочетанию drug delivery + liposomes превышает 2300 [15]. В последние годы как носители лекарственных веществ рассматриваются дисперсные частицы, полученные из жидкокристаллических фаз фосфолипидов, в том числе в системах с лецитином. Это хорошо известные липосомы, которые можно считать частицами ламеллярной фазы, гексосомы, получаемые при диспергировании гексагональной фазы, кубосомы - частицы кубической фазы, а также кохлеаты – частицы цилиндрической формы, получающиеся в результате скручивания бислоя в рулон [37,42,434,435].

В качестве примера ламеллярной фазы, предложенной в качестве носителя лекарственных веществ, можно привести жидкие кристаллы в системе лецитин – Tween 80 – изопропилмиристат – вода (при соотношении лецитин:Tween 80, равном 1:1) для доставки аскорбилпальмитата. Композиция, содержащая 1 мас.% аскорбилпальмитата, предназначена для нанесения на кожу [436]. Для доставки аскорбилпальмитата предложены также жидкие кристаллы в системе лецитин - Tween-80 – бутанол – изопропилпальмитат - вода [433]. Описаны ламеллярные жидкие кристаллы в системе лецитин – пропиленгликоль – вазелиновое масло – вода для доставки компонента антивозрастной косметики ацетилгексапептида-3. В эксперименте по диализу время высвобождения ацетилгексапептида-3 из образца жидких кристаллов составило 25 ч [437].

В качестве примера обратной гексагональной жидкокристаллической фазы лецитина для доставки лекарственных веществ можно указать H_{II} фазу в системах лецитин – полиэтиленгликоль ПЭГ-400 – вода и лецитин – полиэтиленгликоль ПЭГ-400 - олеиновая кислота – вода. Эти жидкие кристаллы предлагались в качестве носителя природного флавоноида с антиоксидантной, антимикробной и противовоспалительной активностью дигидромирицетина, В опытах по диализу время высвобождения дигидромирицетина из образцов составляло 120-130 ч

[429]. Обратная гексагональная фаза в системе лецитин – пропиленгликоль – касторовое масло – вода предложена в качестве носителя куркумина. В экспериментах по диализу время высвобождения куркумина из жидких кристаллов составило примерно 60 ч [432].

В патенте США предлагаются системы для доставки тетрагидробиоптерина через кожу, в качестве носителя могут быть использованы жидкие кристаллы, содержащие 65 мас.% лецитина 18,0 мас.% изопропилпальмитата, 8 мас.% каприн-каприловых триглицеридов и 9 мас.% пропиленгликоля [438]. В другом патенте предложена композиция для контролируемого высвобождения лекарственных веществ в виде кубической жидкокристаллической фазы в системе яичный лецитин – моноолеин – вода. Композиция содержит, например, 48 мас.% моноолеина, 12 мас.% яичного лецитина и 40 мас.% воды [439].

Таким образом, известен ряд примеров использования лиотропных жидких кристаллов лецитина как носителей водорастворимых (например, ацетилгексапептид-3) и маслораствормых (например, куркумин) лекарственных Особенностью веществ. жидких кристаллов является низкая скорость высвобождения лекарственных веществ, что нужно для разработки препаратов пролонгированного действия. Относительно небольшое количество публикаций, посвященных использованию жидких кристаллов лецитина в качестве носителей лекарственных веществ связано, возможно, высокой с стоимостью высокоочищенного лецитина, концентрация которого в жидких кристаллах обычно составляет десятки мас.%, часто – более 50 мас.%. По цене такие жидкие жидкокристаллическим кристаллы лецитина существенно проигрывают носителям на основе синтетических ПАВ. В связи с этим перспективным направлением представляется разработка жидкокристаллических носителей на основе коммерческих препаратов лецитина с невысокой степенью очистки.

6.2.2. Жидкие кристаллы в системе лецитин – вазелиновое масло – вода

Аналогично описанным ранее лецитиновым органогелям, для создания косметических и медицинских средств могут быть использованы жидкие кристаллы лецитина на основе фосфолипидных концентратов, которые широко выпускаются и являются доступными по цене. В составе жидкокристаллических композиций необходимо использовать нетоксичные вещества, которые разрешены к применению в медицине или косметике. В качестве органического растворителя в составе жидких кристаллов были предложены медицинское вазелиновое масло (алифатические углеводороды) или смесь растительного жирного масла (триглицеридов) с растительным эфирным маслом (терпенами).

Были изучены области существования, солюбилизационная емкость и реологические свойства жидких кристаллов в системах лецитин (фосфолипидный концентрат) - вазелиновое масло – вода [112,119]. Для получения жидких кристаллов были использованы следующие образцы фосфолипидных концентратов (ФЛК) с различным содержанием лецитина:

1) яичный лецитин («Fluka», Германия), содержание лецитина 60 мас.%;

2) соевый лецитин («Sigma», США) - препарат очищенных фосфолипидов сои с содержанием лецитина 40 мас.%;

3) концентрат фосфолипидов сои «Мослецитин» (ООО «Витапром», Россия), содержащий фосфолипидный комплекс - 97 мас.%, в том числе лецитин - 22 мас.%.

На рисунке 96 представлена область существования при температуре 20 °C жидких кристаллов в системах ФЛК - вазелиновое мало – вода, полученных на основе фосфолипидных концентратов с различным содержанием лецитина. При концентрациях воды, более низких, чем граница областей существования жидких кристаллов, наблюдалось сосуществование твердой и жидкокристаллической фаз, при более высоких – сосуществование жидких кристаллов и масла. По данным поляризационной микроскопии, все образцы жидких кристаллов в отмеченных областях имели ламеллярное строение.



Рисунок 96 - Области существования жидких кристаллов в системах фосфолипидный концентрат – вазелиновое мало – вода при 20 °С. Содержание лецитина в фосфолипидных концентратах (мас.%): **1** – 22 («Мослецитин»); **2** – 40 («Sigma»); **3** – 60 («Fluka») [112]

Области существования жидких кристаллов имеют сходную форму во всех исследованных системах ФЛК - вазелиновое мало – вода (Рисунок 96). Снижение концентрации лецитина в использованном фосфолипидном концентрате от 60 мас.% (Рисунок 96, кривая 3) до 40 (Рисунок 96, кривая 2) и 22 (Рисунок 96, кривая 1) приводит к расширению области существования жидких кристаллов как по воде, так и по вазелиновому маслу. Это объясняется влиянием других фосфолипидов, содержащихся в использованных фосфолипидных концентратах, (фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, фосфатидной кислоты и др.), которые играют роль соПАВ. Аналогичное влияние оказывают фосфолипиды на образование лецитиновых органогелей в системах лецитин – алифатический углеводород – вода (Таблица 24): увеличение

количества примесей в образце лецитина приводит к расширению области существования органогеля по воде.

На рисунке 97 показаны примеры микрофотографий образцов жидких кристаллов, сделанные через скрещенные поляризаторы. Отсутствие гексагональной фазы объясняется относительно низкой температурой экспериментов (20 °C) и высокой молекулярной массой углеводородов в вазелиновом масле.



Рисунок 97 - Микрофотографии через скрещенные поляризаторы образцов ламеллярных жидких кристаллов в системах фосфолипидный концентрат - вазелиновое мало - вода. Состав образцов (мас.%): **a)** фосфолипидный концентрат «Мослецитин» - 55, вода - 25, вазелиновое масло - 20; **б)** соевый лецитин «SIGMA» - 66, вода - 19, вазелиновое масло - 15 [119]

Поскольку изученные жидкие кристаллы являются термодинамически устойчивыми наноструктурированными системами с широкой областью существования, то можно предложить простой способ их получения. Основными технологическими операциями для получения жидких кристаллов в системе лецитин - вазелиновое масло - вода являются растворение фосфолипидов в масле и солюбилизация воды. Принципиальная технологическая схема процесса получения жидких кристаллов в системе фосфолипидный концентрат вазелиновое масло - вода показана на рисунке 98. Отметим, что эта схема аналогично представленной ранее схеме получения лецитиновых органогелей (Рисунок 91), где также основными операциями являются растворение лецитина и солюбилизация воды.



Рисунок 98 - Принципиальная технологическая схема процесса получения жидких кристаллов в системах фосфолипидный концентрат - вазелиновое масло – вода [112]

Была солюбилизационная образцов исследована емкость жидких кристаллов в системе ФЛК – вазелиновое масло - вода по отношению к водо- и маслорастворимым биологически активным веществам (Таблица 27). Солюбилизация веществ гидрофильной природы изучалась на примере глюкозы, аминокислоты фенилаланина, ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты и этанола; солюбилизация веществ гидрофобной природы - на примере α-токоферола ацетата (витамина Е) и эфирного масла чайного дерева. Солюбилизация высокомолекулярных гидрофильной веществ природы

исследовалась на примере полиэтиленгликоля ПЭГ-40 и бычьего сывороточного альбумина. Биологически активные вещества вводили как в виде растворов, так и в исходном твердом или жидком состоянии. Начальный состав образцов жидкого кристалла: 66 мас.% фосфолипидного концентрата «Мослецитин», 19 мас.% воды, 15 мас.% вазелинового масла. Концентрации введенных веществ были пересчитаны относительно конечных составов образцов.

Таблица 27. Солюбилизационная емкость жидких кристаллов в системе фосфолипидный концентрат «Мослецитин» – вазелиновое масло – вода [112]

Вещество	Состав вводимого в жидкий кристалл раствора	Количество введенного вещества, мас.%
глюкоза	10 мас.% водный раствор	0,67
ацетилсалициловая кислота	10 мас.% раствор в 1М водном растворе NaOH	0,96
аскорбиновая кислота	10 мас.% водный раствор	1,01
фенилаланин	-	1,48
этиловый спирт	-	4,76
α-токоферола ацетат (витамин Е)	30 мас.% раствор в вазелиновом масле	1,5
100 % эфирное масло чайного дерева	-	16,3
полиэтиленгликоль ПЭГ-40	3 мас.% водный раствор	0,33
Бычий сывороточный альбумин	-	1,98

Широкая область существования по концентрациям воды и вазелинового масла дает возможность введения в жидкокристаллическую основу биологически активных веществ гидрофильной и гидрофобной природы. В жидкие кристаллы в системе лецитин - вазелиновое масло – вода можно вводить от десятых долей до нескольких процентов масло- и водорастворимых биологически активных

веществ (Таблица 27). Маслорастворимые компоненты будут локализованы в области углеводородных «хвостов» фосфолипидов вместе с углеводородами вазелинового масла, водорастворимые вещества – вместе с водой вблизи полярных «голов» фосфолипидов.

Было проведено сравнение солюбилизационной емкости обратных мицелл и жидких кристаллов лецитина по отношению к водорастворимым биологически активным веществам на примере глюкозы (Таблица 28). В состав образцов входили ФЛК «Мослецитин», вазелиновое масло и вода; разница в структуре определялась разницей в количественном составе. Глюкозу вводили в виде 10 мас.% водного раствора.

Таблица 28. Солюбилизационная емкость композиций в системе ФЛК «Мослецитин» - вазелиновое масло - вода по отношению к глюкозе [119]

		Количество
Структура	Исходный состав композиции, мас.%	введенной
		глюкозы, мас.%
обратные мицеллы	ФЛК – 40; вазелиновое масло – 57, вода – 3.	0,20
жидкие кристаллы	ФЛК – 66; вазелиновое масло – 15, вода – 19.	0,67
жидкие кристаллы	ФЛК – 82; вазелиновое масло – 8, вода – 10.	2,45
жидкие кристаллы	ФЛК – 53; вазелиновое масло – 10, вода – 37.	0,54
жидкие кристаллы	ФЛК – 50; вазелиновое масло – 40, вода – 10.	0,81

Отметим, что солюбилизационная емкость образцов жидких кристаллов по отношению к раствору глюкозы зависит от их количественного состава (Таблица 28). Это позволяет за счет изменения концентраций лецитина, масла и воды подстраивать солюбилизационную емкость жидкокристаллической основы под заданные количества вводимых биологически активных веществ. Из представленных в таблице 28 данных видно, что предлагаемая композиция в виде жидких кристаллов в системе лецитин - вазелиновое масло - вода обладает значительно большей солюбилизационной емкостью по отношению к водорастворимым веществам по сравнению с обратными мицеллами лецитина в вазелиновом масле. Это следствие более широкой области существования жидких кристаллов по воде по сравнению с обратными мицеллами. Например, в жидкие кристаллы в системе фосфолипидный концентрат «Мослецитин» - вазелиновое масло – вода можно ввести до 40 мас.% воды [119], а в обратных мицеллах в той же системе солюбилизируется до 3,2 мас% воды [440].

На рисунке 99 показана фазовая диаграмма системы ФЛК «Мослецитин» вазелиновое масло – вода, где выделены области существования обратных мицелл (L₂) и ламеллярных жидких кристаллов (L_α). По своей форме и расположению эти области аналогичны областям L₂ (Gel) и L_α, показанным для системы лецитин – декан – вода [272] (Рисунок 94 б).



Рисунок 99 - Фазовая диаграмма системы фосфолипидный концентрат – вазелиновое масло – вода при 20 °С [441]

На основе полученной фазовой диаграммы (Рисунок 99) была разработана и введена в учебный процесс лабораторная работа «Наноструктуры фосфолипидов в системе лецитин – масло – вода» для студентов бакалавриата, изучающих дисциплину «Физикохимия наноструктурированных материалов» на кафедре Наноматериалов и нанотехнологии РХТУ им. Д.И. Менделеева [441]. Описание лабораторной работы приведено в приложении 1.

Реологические свойства жидких кристаллов дают информацию об их структуре, являются важным технологическим параметром. На рисунке 100 приведены зависимости вязкости (η) от скорости сдвига (γ ²) для жидких кристаллов в системах ФЛК – вазелиновое масло – вода для различных фосфолипидных концентратов. Образцы содержали одинаковые количества ФЛК, масла и воды. Для каждого образца было получено не менее 5 кривых, на рисунке представлены усредненные данные. Изученные образцы представляют собой неньютоновские псевдопластические жидкости, вязкость существенно снижается с увеличением скорости сдвига, что характерно для неориентированных жидких кристаллов [442]. Похожие зависимости вязкости от скорости сдвига были получены, например, для ламеллярных жидких кристаллов в системе лецитин – Tween 80 – изопропилмиристат – вода, значения вязкости при скорости сдвига примерно 10 с⁻¹ и T=25 °C составляли примерно 60 Па·с [436].

Вязкость жидких кристаллов увеличивается с уменьшением концентрации лецитина в фосфолипидных концентратах во всем изученном диапазоне скоростей сдвига. Различие вязкости особенно заметно при низких скоростях сдвига: для ФЛК с содержанием лецитина 60 мас.% значения вязкости составляют от единиц до нескольких десятков Па·с, для ФЛК с содержанием лецитина 22 мас.% - несколько сотен Па.с. Для исследованных фосфолипидных концентратов снижение концентрации лецитина И увеличение содержания других фосфолипидов в ФЛК не только расширяет область существования жидких кристаллов, но и приводит к образованию структуры с более высокой вязкостью. Этот эффект прямо противоположен влиянию примесей фосфолипидов в образцах лецитина на вязкость лецитиновых органогелей в додекане (Рисунок 83) – чем
ниже была степень очистки лецитина и выше содержание примесей, тем меньше была вязкость лецитиновых органогелей. Получается, что для ламеллярных жидких кристаллов лецитина наличие в качестве соПАВ других фосфолипидов способствует образованию жидких кристаллов с более высокой вязкостью.



Рисунок 100 - Кривые течения жидких кристаллов в системах с различными фосфолипидными концентратами. Состав образцов, мас.%: фосфолипидный концентрат - 80, вода - 10, вазелиновое масло - 10. Содержание лецитина в фосфолипидных концентратах, мас.%: 1 – 22 («Мослецитин»); 2 – 40 («Sigma»); 3 – 60 («Fluka»). T=20 °C [112]

На реологические свойства лиотропных жидких кристаллов лецитина должен влиять количественный состав образцов. Были исследованы кривые течения жидких кристаллов в системе ФЛК «Мослецитин» - вазелиновое масло – вода в зависимости от концентрации вазелинового масла при близком соотношении концентраций (мас.%) фосфолипидов и воды. Составы образцов приведены в таблице 29.

Фосфолипидный	Вода, мас.%	Вазелиновое	$m_{\Phi \Pi K}/m_{ m воды}$
концентрат, мас. %		масло, мас.%	
78	22	0	3,55
74	21	5	3,52
72	20,5	7,5	3,51
70	20	10	3,50
66	19	15	3,47
62	18	20	3,44
58	17	25	3,41

Таблица 29. Состав изученных образцов жидких кристаллов [112]

На рисунке 101 показаны кривые течения образцов жидких кристаллов в системе ФЛК «Мослецитин» - вазелиновое мало - вода в зависимости от содержания в них масла. Форма кривых течения для всех образцов соответствует неньютоновской псевдопластической жидкости, но значения вязкости существенно отличаются. Вязкость изученных образцов возрастает при повышении концентрации вазелинового масла от 0 до 7,5 мас. %, а затем в несколько раз снижается с ростом содержания масла до 25 мас. %.

Сходные результаты были показаны для ламеллярных жидких кристаллов в системе лецитин – Tween 80 – изопропилмиристат – вода: для образцов с различным составом значения вязкости при низких скоростях сдвига отличались примерно в 10 раз [436]. Таким образом, изменение концентрации компонентов в жидких кристаллах лецитина позволяет варьировать вязкость образцов в широких пределах (Рисунок 101). Это позволит создавать на основе жидких кристаллов в системах, содержащих фосфолипидные концентраты, вазелиновое мало и воду медицинские средства с требуемой вязкостью, которые легко наносятся на кожу и слизистые оболочки.



Рисунок 101 - Кривые течения жидких кристаллов в системе ФЛК «Мослецитин» - вазелиновое мало - вода в зависимости от концентрации вазелинового масла. Т=20° С [112]

6.2.3. Жидкие кристаллы в системах лецитин – растительное жирное масло – эфирное масло – вода

При создании современных косметических и медицинских композиций большое внимание уделяют использованию натуральных компонентов – поверхностно-активных веществ природного происхождения, растительных масел и экстрактов. В то же время отмечается нежелательность использования вазелинового масла, которое образует на поверхности кожи масляную пленку и затрудняет проникновение через кожу биологически активных веществ [328]. Нами была предложена жидкокристаллическая композиция для трансдермальной доставки биологически активных веществ, которая содержит фосфолипидный

концентрат, воду и комбинацию растительного жирного и растительного эфирного масла, и не содержит вазелинового масла [113,443].

С химической точки зрения жирные растительные масла представляют собой смесь триглицеридов – сложных эфиров глицерина и насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Эфирные масла являются сложными по составу смесями терпенов (линейных и циклических углеводородов с большим числом ненасыщенных связей) и их производных – терпеноидов, содержащих различные функциональные группы (чаще всего спиртовую или альдегидную). Например, в состав эфирного масла чайного дерева входит терпинен-4-ол (45,4 %), γ -терпинен (15,7 %), α -терпинен (7,1 %), пара-цимол (6,2 %), α -терпинеол (5,3 %), 1,8-цинеол (3,0 %), терпинелен (3,4 %), α -пинен (2,1 %) и другие терпены и терпеноиды; основным бактерицидным компонентом является терпинен-4-ол [326].

В составе композиции предпочтительно использовать гипоаллергенные масла, обладающие смягчающим, регенерирующим, питательным, антиоксидантным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием и имеющие приятный запах. Среди жирных растительных масел такими свойствами обладают, например, оливковое масло (Olea europaea), масло авокадо (Persea gratissima), масло зародышей пшеницы (Triticum vulgare), масло арганы (Argania spinosa), масло жожоба (Simmondsia chinensis) и масло из косточек винограда (Vitis vinifera). Из эфирных масел можно использовать масло чайного дерева (Melaleuca alternifolia), масло лаванды (Lavandula latifolia), масло эвкалипта (Eucalyptus globulus) и масло розового дерева (Aniba rosaeodora), которые обладают выраженными регенерирующими, противовоспалительными И ранозаживляющими свойствами [326,328].

Отметим, что эфирные масла и индивидуальные терпены и терпеноиды улучшают проникновение биологически активных веществ через кожу, они используются как энхансеры в составе трансдермальных терапевтических систем. Среди примеров эфирных масел и их компонентов, ускоряющих трансдермальный перенос биологически активных веществ, упоминаются масло чайного дерева, масло лаванды, а также лимонен, α-терпинеол, ментол, гераниол и другие [444,445].

Состав и физико-химические свойства жидких кристаллов в системах лецитин – растительное жирное масло – эфирное масло – вода

Поскольку предложенная для разработки жидкокристаллического носителя система лецитин (фосфолипидный концентрат) - растительное жирное масло – эфирное масло – вода содержит четыре компонента, три из которых являются сложной по составу смесью веществ (фосфолипидов, триглицеридов, терпенов и терпеноидов соответственно), то построение фазовой диаграммы представляется затруднительным. Поэтому была дана приблизительная оценка границ составов, при которых в системе существует ламеллярная жидкокристаллическая фаза.

В таблице 30 показаны данные по составу образцов, полученных в системе фосфолипидный концентрат «Мослецитин» – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева - вода, и наличию у них жидкокристаллической структуры при T=25 °C. Для композиции в виде гомогенных жидких кристаллов в системе фосфолипидный концентрат - масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода был заявлен следующий диапазон составов: фосфолипидный концентрат -48,9-77,3 мас. %, жирное растительное масло - 7,1-23,8 мас. %, эфирное растительное масло – 2,1–6,7 мас. %, вода – остальное [443]. Вводить в состав композиции более высокие концентрации эфирных масел не целесообразно из-за ИХ высокой стоимости, сильного запаха и возможности при высоких концентрациях вызывать раздражение кожи.

Согласно результатам поляризационной оптической микроскопии, все полученные образцы жидких кристаллов (Таблица 30) имели ламеллярную структуру. В качестве примера на рисунке 102 представлена микрофотография одного из образцов.

Таблица 30. Составы и состояние образцов в системе фосфолипидный концентрат «Мослецитин» – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода при T=25 °C [443]

N⁰	Содержан	ие компоне	ентов, мас. %		Состояние образца
	ФЛК	Масло	Масло	Вода	
	«Мослецитин»	авокадо	чайного		
			дерева		
1	77,3	9,1	4,5	9,1	гомогенный жидкий
					кристалл
2	60,7	7,1	3,6	28,6	гомогенный жидкий
					кристалл
3	58,7	6,9	3,4	31,0	негомогенная система,
					наблюдается образование
					везикул
4	76,2	14,2	4,8	4,8	гомогенный жидкий
					кристалл
5	55,9	10,5	3,5	30,1	гомогенный жидкий
					кристалл
6	55,3	10,3	3,4	31,0	негомогенная система,
					образование везикул
7	76,2	15,2	3,8	4,8	гомогенный жидкий
					кристалл
8	57,1	11,4	2,9	28,6	гомогенный жидкий
					кристалл
9	76,2	13,3	5,7	4,8	гомогенный жидкий
					кристалл
10	58,7	10,3	4,3	26,7	гомогенный жидкий
					кристалл
11	76,2	16,1	2,9	4,8	гомогенный жидкий
					кристалл
12	57,1	12,2	2,1	28,6	гомогенный жидкий
					кристалл
13	76,2	12,3	6,7	4,8	гомогенный жидкий
					кристалл
14	57,1	9,3	5,0	28,6	гомогенный жидкий
					кристалл
15	66,6	23,8	4,8	4,8	гомогенный жидкий
					кристалл
16	48,9	17,5	3,5	30,1	гомогенный жидкий
					кристалл
17	48,4	17,2	3,4	31,0	негомогенная система,
					образование везикул

N⁰	Содержан	ие компоне	Состояние образца		
	ФЛК	Масло	Масло Масло Вода		
	«Мослецитин»	авокадо	чайного		
		дерева			
18	59,1	27,3	4,5	9,1	негомогенная система,
					образование везикул
19	54,6	31,8	4,5	9,1	негомогенная система,
					образование везикул



Рисунок 102 - Микрофотографии через скрещенные поляризаторы образца ламеллярных жидких кристаллов. Состав образца: 48,9 мас. % фосфолипидного концентрата «Мослецитин», 17,5 мас. % масла авокадо, 3,5 % масла чайного дерева и 30,1 мас. % воды [443]

Отметим, что для получения жидких кристаллов с уровнем солюбилизационной емкости по воде не ниже, чем для жидких кристаллов в системе лецитин – вазелиновое масло – вода, в составе композиции необходимо сочетание по крайней мере одного жирного растительного масла и одного эфирного масла (Таблица 31). Только при этих условиях максимальное содержание воды в жидком кристалле соответствует контрольному образцу. Максимальное содержание воды в жидких кристаллах для образца, содержавшего только жирное растительное масло и не содержавшего эфирное масло, существенно ниже, чем для контрольного образца, содержавшего вазелиновое масло. При этом, в отличие от предложенного ранее жидкокристаллического носителя в системе лецитин – вазелиновое масло – вода, имеющего слабый запах рыбьего жира, композиция, содержащая комбинацию жирного и эфирного растительного масла, имеет приятный запах соответствующего эфирного масла.

Таблица 31. Составы образцов и максимальное содержание воды в жидких кристаллах при T=25 °C [443]

N⁰	Составы органической фазы образцов			Максимальное содержание		
					воды	
	«Мослецитин», г	Масло	Масло	Macca	Концентрация	
		авокадо, г	чайного	воды, г	воды, мас. %	
			дерева, г			
1	3,50	1,50	0	1,10	18,0	
2	3,50	1,25	0,25	2,20	30,6	
	Контрольнь	Контрольный образец (прототип)				
	«Мослецитин», г	Вазелиновое масло, г		Macca	Концентрация	
				воды, г	воды, мас. %	
3	3,50	1,	50	2,20	30,5	

Было изучено влияние жирных и эфирных масел, полученных из различных растений, на солюбилизационную емкость жидких кристаллов по воде. Это позволяет понять, насколько универсальным является образование жидких кристаллов с высокой солюбилизационной емкостью по воде в системах лецитин – жирное растительное масло – эфирное масло – вода. Данные по максимальному содержанию воды в образцах жидких кристаллов с различными маслами представлены в таблице 32. Все полученные образцы жидких кристаллов имели приятный запах эфирных масел (масла чайного дерева, масла розового дерева и масла лаванды, соответственно), что является дополнительным преимуществом предложенной композиции. Таблица 32. Составы и максимальное содержание воды в жидких кристаллах с различными маслами при T=25 °C. Состав исходных (без воды) образцов: фосфолипидный концентрат «Мослецитин» - 3,5 г (70 мас.%), жирное масло - 1,25 г. (25 мас.%), эфирное масло 0,25 г (5 мас.%) [443]

N⁰	Жирное масло	Эфирное масло	Максимальное содержание воды в		
			жидких кристаллах		
			Масса воды, г	Конц., мас. %	
1	масло авокадо	масло чайного	2,2	30,6	
		дерева			
2	масло арганы	масло чайного	1,4	21,9	
		дерева			
3	масло зародышей	масло чайного	1,8	26,5	
	пшеницы	дерева			
4	масло авокадо	масло розового	1,5	23,1	
		дерева			
5	масло авокадо	масло	1,6	24,2	
		лаванды			

Согласно данным таблицы 32, в системах фосфолипидный концентрат – жирное масло – эфирное масло – вода можно получить жидкие кристаллы с высокой солюбилизационной емкостью по воде, но ее величина зависит от используемых масел. Наибольшая солюбилизационная емкость была обнаружена при сочетании в составе жидкокристаллической композиции масла авокадо и масла чайного дерева.

Поскольку жирные и эфирные масла, полученные из различных растительных источников, имеют разный химический состав, это может влиять на физико-химические свойства композиции, например на солюбилизационную емкость по воде (Таблица 32), а также на вязкость. Было изучено влияние различных масел в составе жидкокристаллической композиции на ее вязкость. На рисунке 103 представлены кривые течения, полученные при усреднении данных по трем образцам; все образцы при T=25 °C имели ламеллярную структуру.



Рисунок 103 - Кривые течения жидких кристаллов (среднее по трем экспериментам), содержащих различные жирные и эфирные масла: 1 – масло авокадо и масло эвкалипта, 2 - масло авокадо и масло чайного дерева, 3 – оливковое масло и масло чайного дерева, 4 – оливковое масло и масло эвкалипта, 5 - масло авокадо и масло лаванды, 6 – вазелиновое масло и масло лаванды. Состав образцов, мас.%: ФЛК «Мослецитин» - 57,7; жирное растительное (или вазелиновое) масло - 8,2; эфирное масло – 4,1; вода – 30. Т=37 °C

При низких скоростях сдвига (от 0,01 до 10 с⁻¹) вязкость образцов жидких кристаллов, содержащих комбинации масла авокадо и оливкового масла с эфирными маслами чайного дерева, лаванды и эвкалипта (Рисунок 103, кривые 1-5), незначительно зависит от вида использованных масел. Для сравнения, вязкость образца, содержащего вазелиновое масло и масло лаванды (Рисунок 103, кривая 6), примерно в 2 раза превышала вязкость образцов, содержащих растительные масла. Таким образом, существенного влияния вида жирных и эфирных

растительных масел на вязкость жидких кристаллов на основе лецитина выявлено не было.

Чтобы определить границы термической стабильности разработанного жидкокристаллического носителя и выявить возможные фазовые переходы, методом синхронного термического анализа, т.е. сочетания дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с термогравиметрией (ТГ), был исследован образец жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода в сравнении со смесью масел авокадо и чайного дерева и жидких кристаллов в бинарной смеси лецитин – вода (Рисунки 104-106) [446]. Такой подход позволяет точнее описать процессы, происходящие при нагревании сложной смеси веществ в системе лецитин – масло авокадо - эфирное масло чайного дерева – вода. Интервал температур был выбран от комнатной до 130 °С.

Результаты анализа смеси масел авокадо и чайного дерева с соотношением 2:1 (Рисунок 104) показывают, что по мере повышения температуры наблюдается потеря массы образца, наиболее заметная при температурах выше 60 °C, которая связана с испарением легколетучих компонентов эфирного масла. Температуры кипения основных компонентов масла чайного дерева следующие: терпинен-4-ол – 209 °C, γ-терпинен – 183 °C, α-терпинен – 177,2 °C, пара-цимол – 177,1 °C, α- терпинеол – 219,8 °C, 1,8-цинеол – 176,4 °C, терпинолен – 185 °C, α-пинен – 156,2 °C [447]. В конце эксперимента потеря массы составляет менее 20 %, т.е. испаряется только часть эфирного масла.



Рисунок 104 - ДСК-кривая и ТГ-кривая смеси масла авокадо и масла чайного дерева (2:1 по массе) [446]



Рисунок 105 - ДСК-кривая и ТГ-кривая жидких кристаллов в системе лецитин – вода. Состав образца, мас.%: ФЛК «Мослецитин» - 70, вода – 30 [446]



Рисунок 106 - ДСК-кривая и ТГ-кривая жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо - эфирное масло чайного дерева – вода. Состав образца, мас.%: ФЛК «Мослецитин» - 70, масло авокадо – 10, масло чайного дерева – 5, вода – 15 [446]

Для жидких кристаллов в бинарной системе фосфолипидный концентрат – вода (Рисунок 105) по мере повышения температуры наблюдается потеря массы, которая связана с испарением воды, так как остаточная масса составляет 70,76 % (содержание лецитина в образце 70 мас.%). На ДСК-кривой присутствует два Второй пик (эндотермический процесс) при T=104,1 °C, который пика. сопровождается потерей массы образца примерно на 10 %, вероятно, объясняется интенсивным испарением воды, связанной с полярными «головами» молекул лецитина. Первый пик при T=88,5 °C может объясняться фазовым переходом от ламеллярной жидкокристаллической фазы к кубической или гексагональной или окислением лецитина и других фосфолипидов. Однако для бинарной системы соевый лецитин – вода, содержащей 30 мас.% воды, переход от ламеллярной кубической жидкокристаллической фазы К или гексагональной должен

происходить при температуре выше 150 °C (Рисунок 93). Возможно, пик T=88,5 °C связан с окислением лецитина и других фосфолипидов.

На основе данных анализа смеси масел и бинарной системы лецитин – вода можно объяснить кривые, полученные для жидких кристаллов в системе ФЛК «Мослецитин» – масло авокадо - эфирное масло чайного дерева – вода (Рисунок 106). По мере повышения температуры потеря массы связана с испарением воды и компонентов эфирного масла чайного дерева. Интенсивная потеря массы (более 1 %) начинается после T=60 °C, аналогично данным для смеси масел. Остаточная масса равна 78,91 %, что указывает на то, что лецитин и часть компонентов масел не испарились. На ДСК-кривой обнаружены 4 пика: первый при T=73,8 °C, второй при T=92,1 °C, третий при T=95,4 °C, четвертый при T=101,2 °C. Очевидно, четвертый пик при T=101,2 °C – эндотермический процесс, который сопровождается потерей массы образца примерно на 15 %, объясняется испарением воды, аналогично пику при T=104,1 °C для образца жидких кристаллов в бинарной системе ФЛК «Мослецитин» - вода. Можно предположить, что остальные три пика возможно связаны с фазовыми переходами в жидких кристаллах и(или) с окислением лецитина и других фосфолипидов. Например, для образца ламеллярных жидких кристаллов, содержащего 50 мас.% лецитина, 45 мас.% вазелинового масла, 4 мас.% пропиленгликоля и 1 мас.% воды, наблюдался фазовый переход при температуре примерно 55 °C [431].

Таким образом, с помощью метода дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрии показано, что для жидких кристаллов в системе ФЛК «Мослецитин» – масло авокадо - эфирное масло чайного дерева – вода отсутствует фазовые переходы и интенсивное испарение каких-либо компонентов при нагревании от комнатной температуры до 60 °C. Это значит, что разработанный жидкокристаллический носитель пригоден для медицинского применения: он устойчив при температуре человеческого тела, даже если она транспортировать без повышена, его можно И хранить специальных охладительных установок в жаркую погоду.

Возможность медицинского применения жидких кристаллов в системах лецитин – растительное жирное масло – эфирное масло – вода

Жидкокристаллическая основа для создания медицинских средств должна биологически включать достаточные количества активных веществ И высвобождать ИХ с нужной скоростью. Чтобы охарактеризовать солюбилизационную ёмкость предложенных жидких кристаллов по отношению к биологически активным веществам различными физико-химическими с выбраны вещества свойствами, были лекарственные водорастворимые (аскорбиновая кислота), маслорастворимые (α-токоферола ацетат) и плохо растворимые в воде и масле (метилурацил и стрептоцид (сульфаниламид). Полученные данные по солюбилизации лекарственных веществ в образце жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода и для сравнения, в ранее предложенной системе лецитин – вазелиновое масло – вода, приведены в таблице 33.

Таблица 33. Солюбилизация лекарственных веществ в образцах жидких кристаллов. Исходный состав образцов, мас.%: ФЛК «Мослецитин» - 70, вода – 15, масло авокадо – 10, масло чайного дерева - 5 (или вазелиновое масло - 15), [113]

Вещество	Максимальное содержание, мас.%				
	Лецитин – масло авокадо	Лецитин – вазелиновое			
	– масло чайного дерева -	масло - вода			
	вода				
аскорбиновая кислота	15,4	15,0			
α-токоферола ацетат	8,1	9,6			
метилурацил	4,0	0,6			
стрептоцид	13,5	14,0			

Объем водной и масляной фазы в составе изученного жидкого кристалла поэтому солюбилизационная примерно одинаков, емкость по водо-И маслорастворимым веществам составляет величины примерно одного порядка -15,4 и 8,1 мас.% (Таблица 33). Эти величины сравнимы с данными для описанных ранее жидких кристаллов в системе лецитин - вазелиновое масло - вода. Нерастворимые в воде и в масле лекарственные вещества, которые не солюбилизируются между слоями жидкого кристалла, остаются в виде частиц твердой фазы, их можно вводить в концентрациях в единицы мас.%. Такие частицы будут зафиксированы в высоковязкой жидкокристаллической матрице, что обеспечит устойчивость всей композиции. Поэтому жидкокристаллический носитель рекомендуется применять для создания композиции, которая может включать примерно равные количества водо- и маслорастворимых лекарственных веществ, а также плохо растворимые в воде и масле вещества в виде микро- и наночастиц.

Была изучена кинетика высвобождения водорастворимых лекарственных веществ из разработанных жидких кристаллов с помощью следующей модельной системы: перенос водорастворимого красителя Родамина С из образцов, помещенных в диализный мешок, в цитратный буферный раствор с pH=5,5 (соответствует значению pH кожи) при T=37 °C. Концентрация красителя в образцах составляла 0,2 мас.% [448]. Сходная модельная система использовалась при изучении кинетики высвобождения водорастворимых веществ из обратной микроэмульсии лецитина (раздел 5.3).

В ламеллярных жидких кристаллах молекулы красителя будут двигаться по прослойкам воды, находящимся между бислоями лецитина. Чем ниже содержание воды в жидких кристаллах, тем уже будут водные каналы, по которым может двигаться молекула красителя, тем ниже будет скорость ее передвижения. Таким образом, скорость высвобождения водорастворимых веществ должна зависеть от содержания воды в образце жидких кристаллов. Представляло интерес выяснить, насколько сильно влияет концентрация воды на скорость высвобождения красителя. Составы образцов указаны в таблице 34; по данным поляризационной

304

оптической микроскопии оба образца представляли собой ламеллярные жидкие кристаллы [448].

Таблица 34. Составы образцов жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода [448]

Компонент	Образец № 1		Образец № 2	
	Масса, г	Конц., мас.%	Масса, г	Конц., мас.%
ФЛК «Мослецитин»	7,0	70	7,0	57,7
Масло авокадо	1,0	10	1,0	8,2
Масло чайного	0,5	5	0,5	4,1
дерева				
Вода	1,5	15	3,64	30,0

На рисунке 107 представлены графики зависимости количества выделившегося красителя (в % от его исходного содержания в образце) от времени диализа для образцов жидких кристаллов с разной концентрацией воды. По данным поляризационной микроскопии, через 5 часов после начала диализа оба образца сохраняли ламеллярную жидкокристаллическую структуру.

Скорость переноса вещества из жидких кристаллов в принимающую водную среду была рассчитана по формуле (8), аналогично расчетам для микроэмульсии лецитина (раздел 5.3.)

Скорость переноса красителя из образцов жидких кристаллов составила:

- для образца №1 (содержит 15 мас.% воды) 5,6•10⁻³ г/ (м² •ч);
- для образца №2 (содержит 30 мас.% воды) 13,5•10⁻³ г/ (м²•ч).



Рисунок 107 - Зависимость количества выделившегося красителя от времени диализа для образцов жидких кристаллов с разной концентрацией воды: 1 – 15 мас.%, 2 – 30 мас.%. Т=37 °С. Составы образцов приведены в таблице 34 [448]

Таким образом, скорость высвобождения водорастворимого красителя Родамина С из образцов жидкого кристалла в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода существенно зависит от концентрации воды в образце: для образца с содержанием воды 30 мас.% она примерно в 2 раза выше, чем для образца с содержанием воды 15 мас.%. Это дает возможность увеличивать или уменьшать скорость высвобождения водорастворимых лекарственных веществ за счет изменения состава жидкокристаллического носителя.

За 5 часов диализа из образца жидких кристаллов с содержанием воды 15 мас.% выделилось 1,3 % красителя, из образца, где было 30 мас.% воды –2,8 %. При времени эксперимента 24 часа из образца с содержанием воды 15 %

высвобождалось 8,0 % Родамина С, из образца с содержанием воды 30 мас.% - 16,1 %; при этом отмечалось заметное проникновение водной фазы в образец и увеличение его объема [448].

Низкая высвобождения скорость веществ характерна ДЛЯ жидкокристаллических носителей, это дает возможность создавать препараты с пролонгированным действием. Например, из ламеллярных жидких кристаллов в системе лецитин – триолеат глицерина – вода за 6 часов выделилось примерно 2 % лизоцима [426]. Из обратной гексагональной жидкокристаллической фазы в системе лецитин – пропиленгликоль – касторовое масло – вода за 5 часов диализа выделилось примерно 10 % куркумина [432]. Из кубических жидких кристаллов в системе лецитин – токоферол ацетат – вода за 50 часов выделилось примерно 5% кофеина, а из гексагональных ЖК в той же системе – примерно 10 %; из ламеллярных жидких кристаллов в системе лецитин – вода и гексагональных в системе лецитин – лимонен – вода выделилось примерно 30 % кофеина за 50 часов [449]. Из ламеллярных и смеси ламеллярных и обратных гексагональных жидких кристаллов в системе лецитин – сорбитанмоноолеат – токоферол ацетат, высвобождалось менее 5 % леупролида ацетата (лейпрорелина ацетата) за 5 суток. Такие чрезвычайно низкие скорости высвобождения можно объяснить высокой вязкостью использованных жидких кристаллов: при скорости сдвига 0,01-0,02 с⁻¹ вязкость жидкокристаллического носителя составляла величины от 2·10⁵ до 8·10⁵ Па•с [450,451], что примерно в 10 раз выше, чем для предложенных жидких кристаллов в системе лецитин – жирное растительное масло – эфирное масло вода.

Для жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода разница в скорости высвобождения красителя коррелирует с разницей в вязкости. В изученном диапазоне скоростей сдвига 0,01 – 10 с⁻¹ вязкость образца жидких кристаллов, содержащих 15 мас.% воды, примерно в 2 раза выше, чем для образца с 30 мас.% воды (Рисунок 108).



Рисунок 108 - Кривые течения жидких кристаллов (среднее по трем измерениям), содержащих различное количество воды: 1 – 15 мас.%, 2 – 30 мас.%. T=37 °C. Составы образцов приведены в таблице 34

Форма полученных кривых течения соответствует неньютоновским псевдопластическим жидкостям. На основе зависимостей напряжения сдвига (Р) от скорости сдвига (γ'), построенных в логарифмических координатах, были определены параметры уравнения Оствальда P=k*γ'ⁿ для кривых течения изученных образцов жидких кристаллов (Таблица 35). Отметим, что показатель степени п имеет примерно одинаковое значение для обоих образцов, т.е. форма их кривых течения одинакова, отличия наблюдаются только в значениях вязкости, что характеризует параметр k.

Таблица 35. Параметры уравнения Оствальда Р=k*ү'ⁿ для кривых течения жидких кристаллов, содержащих различное количество воды. T=37 °C. Составы образцов приведены в таблице 34

Номер образия	Содержание	Параметры уравнения Оствальда		
nomep oopusqu	воды, мас.%	n	k	
1	15	0,23	1023	
2	30	0,21	631	

Таким образом, вязкость жидких кристаллов в изученной системе при изменении концентрации воды может значительно увеличиваться или уменьшаться, что позволяет разрабатывать составы носителя с нужной для конкретных условий вязкостью. Ранее зависимость вязкости от концентрации компонентов наблюдалась для жидких кристаллов в системе лецитин – вазелиновое масло – вода: при одинаковом содержании воды в образцах вязкость повышалась при увеличении концентрации масла от 0 до 7,5 мас.%, проходила через максимум при содержании масла 7,5 мас.% и падала с ростом концентрации масла от 7,5 до 25 мас.% [112] (Рисунок 101).

В качестве биологически активных веществ в состав жидкокристаллической композиции могут входить вещества, неустойчивые к нагреванию. Поэтому была разработана методика получения жидких кристаллов, которая позволяет вводить в состав композиции водорастворимые биологически активные вещества, неустойчивые к нагреванию, например белки и пептиды (Рисунок 109).



Рисунок 109 - Схема получения жидких кристаллов, содержащих водорастворимые вещества, неустойчивые к нагреванию

Суть методики (Рисунок 109) - параллельное приготовление отдельно «водной» и отдельно «масляной» части и их последующее смешивание. Половину от необходимого количества лецитина растворяли в растительном масле при Т=60 °С и механическом перемешивании и после охлаждения добавляли эфирное Параллельно половину лецитина водой и масло. другую смешивали с водорастворимыми веществами при комнатной температуре. Финальная стадия процесса - смешивание «водной» и «масляной» частей, проводилось при нагреве °C 35 Сохранение перемешивании. ЛО И механическом активности водорастворимых компонентов достигается за счет их смешивания с лецитином при комнатной температуре [446].

Таким образом, разработанные жидкие кристаллы могут служить основой для медицинских средств с пролонгированным действием, предназначенных для нанесения на кожу и слизистые оболочки: они содержат нетоксичные компоненты природного происхождения; устойчивы в диапазоне температур от комнатной до примерно 65 °C; в них можно вводить водо- и маслорастворимые лекарственные вещества в концентрациях в единицы мас.%, в том числе водорастворимые вещества, неустойчивые к нагреванию; они обеспечивают замедленное высвобождение лекарственных веществ.

Ранозаживляющее действие композиции на основе жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода

Разработанные жидкие кристаллы могут служить основой для создания ранозаживляющих средств. В экспериментах in vivo (на мышах) была изучена ранозаживляющая активность образцов жидких кристаллов, содержащих различные вещества с ранозаживляющим действием [452]. Эксперименты были проведены в ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М.Горбатова» РАН.

В качестве активного вещества, обладающего ранозаживляющим и иммуностимулирующим действием, сотрудниками Экспериментальной клиникилаборатории биологически активных веществ животного происхождения ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН Л.В.Федуловой и Е.Р. Василевской был предложен белково-пептидный водносолевой экстракт из иммунокомпетентных органов свиньи (тимуса, селезенки и лимфоузлов), аналогично экспериментам с микроэмульсиями (раздел 5.3.).

Были получены 3 образца жидких кристаллов: один не содержал действующих веществ (ЖК-1), второй содержал лекарственное вещество метилурацил, которое применяется в составе ранозаживляющих мазей «Метилурацил» [453] и «Левомеколь» [454] (ЖК-2), третий содержал белковопептидный экстракт (ЖК-3) (Таблица 36).

Kannanan	Содержание в образце, мас.%			
Компонент	ЖК-1	ЖК-2	ЖК-3	
Фосфолипидный концентрат	70	67,55	70	
Масло авокадо	10	9,65	10	
Масло чайного дерева	5	4,83	5	
Дистиллированная вода	15	14,47	10	
Метилурацил	-	3,50	-	
Белково-пептидный экстракт, 20 г/л белка	-	-	5	

Таблица 36. Составы образцов для исследования ранозаживляющей активности [452]

По поляризационной микроскопии, образцы все данным имели ламеллярную структуру. Белково-пептидный экстракт солюбилизировался в жилких кристаллах, под микроскопом образец выглядел гомогенным. Метилурацил, как малорастворимый в воде и масле компонент, оставался, по данным оптической микроскопии, в виде кристаллов микронных размеров, жидкокристаллической зафиксированных В высоковязкой матрице, ЧТО обеспечивало устойчивость дисперсии к агрегации и седиментации.

Биологический эксперимент был выполнен на базе Экспериментальной Клиники-лаборатории биологически активных вешеств животного происхождения ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН. Исследования проводили на клинически здоровых самках мышей массой (27±2) г. Работу с животными проводили с соблюдением Директив Европейского 86/609EEC. сообшества Для ранозаживляющего эффекта была оценки использована модель плоскостных ран. У мышей под эфирным наркозом удаляли шерсть и подшерсток в области середины спины, после чего осуществляли продольный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки по средней линии спины длиной (20±3) мм. После выполнения разреза края раны сближали путем накладывания 2 швов на равном расстоянии друг от друга [452]. После нанесения раны животных случайным образом отбирали и распределяли на группы:

1 – негативный контроль (рана без лечения);

2 – положительный контроль (рана с лечением мазью «Метилурацил», которая содержит 10 мас.% метилурацила (Тульская фармацевтическая фабрика, Россия);

3 – рана с лечением ЖК-1 (без лекарственных веществ);

4 – рана с лечением ЖК-2 (с метилурацилом);

5 – рана с лечением ЖК-3 (с белково-пептидным экстрактом).

Животным 2-5 групп начиная со дня операции на протяжении 8-ми суток на поверхность раны наносили мази в количестве 0,5 см³. На 8-е сутки животных усыпляли в камере для эвтаназии, вырезали кусок раневой поверхности кожи (по 1,5 см в обе стороны от рубца) и с помощью модифицированных аптечных весов определяли прочность рубца на разрыв, подвешивая груз увеличивающейся массы к лоскуту кожи [452].

В процессе выполнения биологического эксперимента выявлено, что экспериментальные животные всех групп хорошо переносили раневое повреждение. На 2-е сутки после моделирования у мышей всех групп существенных отличий в характере заживления плоскостных ран отмечено не было. На 4-е сутки у мышей выявлено заполнение раневого дефекта грануляционной тканью, при этом у мышей 5 группы отмечено более быстрое закрытие раны, чем в группах сравнения. На 6-е сутки после повреждения наблюдалось стягивание раны, преобразование грануляционной ткани в рубцовую. Терапия жидкими кристаллами приводила к заметно меньшему образованию рубцов у мышей по сравнению с контролем. Отдельно стоит отметить, что ЖК-3 интенсифициролали рост волос – у животных 5-ой группы на 6-е сутки наблюдений выявлено восстановление шерстного покрова (Рисунок 110).



Рисунок 110 - Этапы заживления ран у подопытных животных [452]

Изучение механической прочности рубца на разрыв показало, что метилурациловая мазь способствовала увеличению прочности рубца – масса груза, необходимого для разрыва рубца, составляла 137 % по сравнению с показателями негативного контроля (рана без лечения). Показатели группы 3 свидетельствовали о благоприятном влиянии ЖК-1, сравнимом с действием препарата сравнения – метилурацилом, на процессы ранозаживления. Масса груза, необходимого для разрыва рубца кожных лоскутов мышей этой группы составляла в среднем примерно 160% от негативного контроля. Наиболее выраженное воздействие, направленное на восстановление целостности кожного покрова, отмечено у мышей 4-ой и 5-ой группы. Выявлено, что при использовании жидких кристаллов с добавлением метилурацила (ЖК-2) и

белково-пептидного экстракта (ЖК-3), прочность рубцов увеличивалась относительно животных 1-ой группы в 2,4 (240 %) и 3,2 раза (320%) и относительно животных 2-ой группы в 1,8 и 2,3 раза соответственно (Рисунок 111).



Рисунок 111 - Результаты измерения прочности рубца на разрыв [452]

Таким образом, применение метилурацила в составе разработанной жидкокристаллической композиции в концентрации 3,5 мас.% показало более выраженный ранозаживляющий эффект по сравнению с мазью «Метилурацил», содержащей 10 мас.% метилурацила. Это свидетельствует о преимуществе предложенного жидкокристаллического носителя в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода по сравнению со стандартной мазевой основой (вазелин 50 мас.%, ланолин безводный 35 мас.%, вода 15 мас.%), которая применяется в мази «Метилурацил» [453].

Следует отметить, что использование ЖК лецитина без белково-пептидного экстракта улучшает ранозаживление и приводит к увеличению прочности рубца. Можно предположить, что данный эффект связан с антисептическим, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием эфирного масла чайного дерева [340-342]. Таким образом, наилучший среди изученных образцов ранозаживляющий эффект у ЖК-3 обусловлен сочетанием действия водорастворимых биологически активных веществ (белково-пептидный экстракт) и маслорастворимого компонента жидкокристаллической основы – эфирного масла чайного дерева.

Полученные данные позволяют рассматривать композицию, содержащую лецитин, масло авокадо, масло чайного дерева и воду, и включающую белковопептидные соединения животного происхождения, как перспективное ранозаживляющее средство, а предложенный жидкокристаллический носитель - как как перспективную мазевую основу.

Интересно сравнить ранозаживляющее действие композиций, содержащих одинаковое количество белково-пептидного концентрата и разные наноструктурированные носители: обратные микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – масло авокадо – вазелиновое масло - эфирное масло чайного дерева – вода (раздел 5.3.) и ламеллярные жидкие кристаллы в системе лецитин – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода [336]. Состав микроэмульсий указан в таблице 21, состав жидких кристаллов - в таблице 36. Сравнение результатов лечения ран с помощью микроэмульсий и жидких кристаллов, содержащих и не содержащих белково-пептидный экстракт из иммунокомпетентных органов свиньи, представлено на рисунке 112.

Наилучшее ранозаживляющее действие было показано для жидких кристаллов с белково-пептидным концентратом – средняя прочность рубца составляла 320% относительно отрицательного контроля (группа мышей без Для микроэмульсии, содержащей белково-пептидный лечения). экстракт, результат лечения несколько хуже – средняя прочность рубца составляла 282% отрицательного контроля; ЭТО второй показатель относительно ИЗ всех экспериментов. Более высокие показатели ранозаживляющего действия для жидких кристаллов при одинаковом содержании белково-пептидного экстракта объясняются их примерно в 100 раз большей вязкостью по сравнению с микроэмульсией, что позволяет композиции лучше удерживаться на ране и покрывать ее тонким слоем [113,336].



результатов Рисунок 112 Сравнение лечения ран помощью с разработанных микроэмульсий и жидких кристаллов на основе лецитина. Группы мышей: W – рана без лечения (отрицательный контроль); лечение: А – метилурациловой мазью (положительный контроль); В – жидкими кристаллами, не содержащими белково-пептидный экстракт (ЖК-1); С – жидкими кристаллами, содержащими белково-пептидный экстракт (ЖК-3); D – микроэмульсией, не содержащей белково-пептидный экстракт (МЭ-1); Е – микроэмульсией, содержащей белково-пептидный экстракт (МЭ-2) [336]

6.3. Заключение по главе 6

В этой главе были рассмотрены самоорганизующиеся наноструктуры, образованные лецитином, а именно органогели, построенные из цилиндрических обратных мицелл и ламеллярные жидкие кристаллы, а также разработка на их основе носителей для трансдермальной доставки лекарственных веществ, содержащих доступный по цене лецитин с низкой степенью очистки.

Было впервые продемонстрировано образование лецитиновых органогелей в системах, содержащих соевый лецитин с концентрацией основного вещества 69,3 и 52,9 мас.% и предельные алифатические углеводороды с числом углеродных атомов от 8 до 16. По сравнению с органогелями в системе с высокоочищенным лецитином (содержание основного вещества 96,3 мас.%), увеличение количества примесей в лецитине приводит к повышению значений W_0 и W_{kp} и к расширению области существования геля по воде ($W_{kp} - W_0$). С увеличением количества примесей в лецитине наблюдалось снижение вязкости органогелей, определенной на середине их области существования, при этом значения гидродинамического диаметра для образцов органогеля на основе лецитина с разной степенью очистки отличались незначительно. Полученные данные позволили предложить для получения лецитиновых органогелей вазелиновое масло и лецитин с низкой степенью очистки.

Впервые были получены лецитиновые органогели в вазелиновом масле с использованием соевого лецитина, содержащего 40 масс. % фосфатидилхолина. На фазовой диаграмме системы лецитин – вазелиновое масло – вода определена область существования лецитиновых органогелей, ее вид аналогичен областям существования лецитиновых органогелей на основе высокоочищенного лецитина. При повышении температуры от 20 до 30 °C вязкость лецитиновых гелей в вазелиновом масле резко падает, а форма кривых течения приближается к линейной. Были определены зависимости вязкости лецитиновых гелей в вазелиновом масле, определенной при низких скоростях сдвига, от концентрации лецитина и температуры. Влияние концентрации лецитина и температуры на

вязкость органогелей при низкой скорости сдвига можно описать выражением $ln(\eta/\eta_0)=n*ln(C/C_0)+ Ea/R(1/T - 1/T_0)$, где η и η_0 - вязкости при C,T и C₀,T₀ соответственно, Ea - кажущаяся энергия активации вязкого течения геля. На основе полученных экспериментальных данных в интервале концентраций 0,025-0,104 моль/л и температур 20-30 °C были рассчитаны значения n=2,4-2,8, среднее значение 2,6; среднее значение Ea составило величину 209 кДж/моль.

Был предложен и запатентован состав лецитинового органогеля В вазелиновом масле применения. Совместно для медицинского С Гематологическим научным центром РАМН (проф. Макаров В.А.) было разработано средство для профилактики тромбозов И нарушений кровообращения. В качестве действующих веществ оно содержало ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты и токоферола ацетат, основа представляла собой лецитиновый органогель в вазелиновом масле.

Доступные по цене коммерческие препараты лецитина могут служить для получения других самоорганизующихся наноструктур, например лиотропных жидких кристаллов в системе лецитин – масло – вода. Были определены области существования жидких кристаллов в системе лецитин – вазелиновое масло – вода, полученных на основе образцов лецитина с содержанием основного вещества от 60 до 22 мас.%. Методом поляризационной микроскопии установлено, что все изученные жидкие кристаллы имели ламеллярную структуру. Повышение концентрации примесей в использованном препарате лецитина приводит к расширению области существования жидких кристаллов как по воде, так и по вазелиновому маслу. При одинаковом содержании фосфолипидов, масла и воды вязкость жидких кристаллов увеличивается с уменьшением содержания лецитина в использованном препарате.

Показано, что вязкость жидких кристаллов в системе лецитин - вазелиновое масло - вода существенно зависит от концентраций лецитина, масла и воды. В изученные жидкие кристаллы можно вводить от десятых долей до нескольких процентов масло- и водорастворимых биологически активных веществ, что делает их пригодными для использования в качестве основы для медицинских средств.

319

Была предложена композиция для трансдермальной доставки лекарственных веществ в форме ламеллярных жидких кристаллов, которая содержит лецитин (фосфолипидный концентрат), вазелиновое масло и воду.

Также была разработана жидкокристаллическая композиция для медицины, не содержащая вазелинового масла. Композиция включает фосфолипидный концентрат, масляную фазу и воду, причем в качестве масляной фазы она содержит по крайней мере одно жирное растительное масло и одно эфирное масло. Разработанные жидкие кристаллы устойчивы в диапазоне температур от комнатной до примерно 60 °C (наблюдалась потеря массы при испарении компонентов менее 1 % и отсутствие фазовых переходов); их вязкость можно варьировать за счет изменения концентрации воды, в них можно вводить водо- и маслорастворимые лекарственные вещества в концентрациях в единицы мас.%. Предложенные жидкие кристаллы обеспечивают замедленное высвобождение лекарственных веществ – за 5 часов диализа из образца с содержанием воды 15 мас.% выделилось 1,3 % красителя, из образца, где было 30 мас.% воды – 2,8 %.

Ведение в состав жидких кристаллов масла авокадо и чайного дерева, обладающих регенерирующим и ранозаживляющим действием, позволяет использовать данную основу для создания ранозаживляющих средств. Совместно ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН было разработано С ранозаживляющее средство и оценена его эффективность на модели плоскостных ран у мышей. Выявлено, что использование жидких кристаллов с добавлением метилурацила и белково-пептидного экстракта из органов иммунной системы свиней способствовало увеличению прочности рубцов в 2,4 и 3,2 раза относительно животных без лечения, и в 1,8 и 2,3 раза относительно положительного контроля (мазь «Метилурацил»). Применение метилурацила в составе разработанной жидкокристаллической композиции в концентрации 3,5 мас.% показало более выраженный ранозаживляющий эффект по сравнению с мазью «Метилурацил», содержащей 10 мас.% метилурацила. Это свидетельствует о преимуществе предложенного носителя по сравнению со стандартной мазевой основой, содержащей ланолин, вазелин и воду.

Основные свойства разработанных органогелей, ламеллярных жидких кристаллов и обратных микроэмульсий обобщены в таблице 37.

Таблица 37. Основные свойства разработанных органогелей, ламеллярных жидких кристаллов и обратных микроэмульсий, как носителей лекарственных веществ

Свойство	Лецитиновые	Ламеллярные	Обратные
	органогели	жидкие	микроэмульсии
		кристаллы	
Необходимое	не менее 40	не менее 22	не менее 22
содержание			
лецитина в			
фосфолипидном			
концентрате			
Содержание	доли мас.%	единицы мас.%	доли мас.%, но
водорастворимых			выше, чем для
веществ			органогелей
Содержание масло-	единицы мас.%	единицы мас.%	единицы мас.%
растворимых			
веществ			
Возможность	нет	да	нет
введения ЛВ в виде			
порошка			
Вязкость	снижается по	высокая	низкая
	экспоненте с		
	ростом		
	температуры и		
	уменьшением		
	концентрации		

	лецитина		
Скорость	вероятно, низкая	низкая	низкая
высвобождения			
водорастворимых			
веществ			
Возможный состав	средства,	средства,	средства,
	содержащие	содержащие	содержащие
	маслораствормые	маслораствормые,	маслораствормые
	ЛВ	водорастворимые	И
		и порошкообраз-	водорастворимые
		ные ЛВ	ЛВ
Возможные пути	нанесение на кожу	нанесение на	нанесение на кожу
введения	и слизистые	кожу и слизистые	и слизистые
	оболочки	оболочки	оболочки,
			подкожное и
			внутримышечное
			введение

Заключение

В результате проведенного комплекса исследований разработаны коллоидно-химические основы создания функциональных наноматериалов для выщелачивания металлов из оксидного сырья на основе микроэмульсий в системах ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – экстрагент - масло - вода и для трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе микроэмульсий, обратных мицелл и ламеллярных жидких кристаллов в системах лецитин – соПАВ – масло – вода.

1. Показано, что влияние кислого экстрагента Д2ЭГФК на микроэмульсию Д2ЭГФNa в декане и в керосине проявляется двояко, в зависимости от ее концентрации. Присутствие Д2ЭГФК в небольших концентрациях приводит к расширению области существования микроэмульсии по воде и к снижению коэффициента k линейной зависимости гидродинамического диаметра капель d от мольного соотношения воды и Д2ЭГФNa W, что объясняется ее действием как соПАВ. При более высоких концентрациях Д2ЭГФК наблюдается уменьшение доли связанной с ионами воды в каплях микроэмульсии, сужение области существования микроэмульсии, снижение удельной электропроводности, рост гидродинамического диаметра капель, а также увеличение наклона линий зависимости d(W), что объясняется ее действием как второго растворителя. Для нейтрального экстрагента ΤБФ влияние на область существования И электропроводность микроэмульсии выражено менее значительно, чем для Д2ЭГФК.

2. Впервые предложено использовать экстрагент-содержащие микроэмульсии для выщелачивания металлов: метод микроэмульсионного выщелачивания предполагает извлечение металлов из твердофазного сырья путём его контакта с экстрагент-содержащей микроэмульсией, после выщелачивания твёрдая фаза отделяется, a целевые компоненты микроэмульсии ИЗ реэкстрагируются.

3. На примере модельной системы с CuO установлено, что скорость извлечения меди в обратную микроэмульсию Д2ЭГФNa в керосине существенно

возрастает при повышении концентрации экстрагента и температуры, эффективная энергия активации процесса составляет 35,4 кДж/моль; для микроэмульсии с экстрагентом Д2ЭГФК извлечение меди идет с образованием средней соли Cu(Д2ЭГФ)₂.

4. Установлено, что в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода присутствие соПАВ олеиновой кислоты при соотношении молярных концентраций $C_{on}/C_{neq} < 0,1$ вызывает расширение области существования и снижение вязкости лецитиновых органогелей, при этом пространственная структура гелей сохраняется. При $C_{on}/C_{neq} > 0,6$ в системе лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода существует обратная микроэмульсия с размером капель в единицы нм, определена область ее существования при $C_{on}/C_{neq}=0,8$.

5. Впервые установлено образование лецитиновых органогелей в системах, содержащих предельные алифатические углеводороды и лецитин с невысокой степенью очистки: соевый лецитин с концентрацией основного вещества 69,3 мас.% (гелеобразование в н-алканах C_8-C_{16}), 52,9 мас.% (гелеобразование в додекане и гексадекане) и 40 мас.% (гелеобразование в вазелиновом масле). Увеличение количества примесей других фосфолипидов в лецитине приводит к расширению области существования органогеля по воде и снижению его Для вазелиновом вязкости. органогеля В масле установлена область существования и показана экспоненциальная зависимость его вязкости (при низких скоростях сдвига) от концентрации лецитина и температуры.

6. Разработаны составы экстрагент-содержащих микроэмульсий в системах Д2ЭГФNа - Д2ЭГФК – керосин – вода и Д2ЭГФNа - смесь ТБФ и уксусной кислоты – керосин – вода для выщелачивания цветных металлов из оксидного сырья. На образцах окисленного кобально-медного концентрата и медьсодержащих гальванических шламов показана возможность извлечения цветных металлов, в том числе селективного, в экстрагент-содержащую микроэмульсию.

7. Разработаны наноструктурированные материалы для трансдермальной доставки лекарственных веществ на основе органогелей в системе лецитин – вазелиновое масло - вода, обратных микроэмульсий в системе лецитин –
олеиновая кислота – вазелиновое масло - масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода и лиотропных жидких кристаллов в системах лецитин – вазелиновое масло – вода и лецитин – масло авокадо - эфирное масло чайного дерева – вода, полученных с использованием коммерческих препаратов лецитина с невысокой степенью очистки.

8. Показана возможность применения разработанных обратных микроэмульсий и ламеллярных жидких кристаллов лецитина как основы для ранозаживляющих средств, лецитиновых органогелей – как основы средства для профилактики тромбозов и улучшения периферического кровообращения.

Полученные результаты можно использовать в дальнейшем для разработки новых энерго- и ресурсоэффективных технологий при гидрометаллургической переработке рудного и вторичного техногенного сырья, а также при создании новых медицинских и косметических средств.

Список сокращений и условных обозначений

ПАВ	Поверхностно-активное вещество
соПАВ	Дополнительное поверхностно-активное вещество
ЖК	Жидкие кристаллы
МЭ	Микроэмульсия
Д2ЭГФК	Ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота
Д2ЭГФNa	Ди-(2-этилгексил)фосфат натрия
ТБФ	Трибутилфосфат
С	Молярная коонцентрация
W	Отношение молярных концентраций воды и поверхностно-
	активного вещества (например лецитина или Д2ЭГФNa)
БАВ	Биологически активные вещества
ФЛК	Фосфолипидный концентрат
ЛВ	Лекарственное вещество

Список литературы

1. Fanun M. (Editor). Microemulsions: Properties and applications. Boca Raton, London, New York. CRC Press, Taylor & Francis Group. 2009. 553 p.

2. Холмберг К., Йёнссон Б., Кронберг Б., Линдман Б. Поверхностно активные вещества и полимеры в водных растворах. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2007. 528 с.

3. Kumar P., Mittal K.L. (Editors). Handbook of microemulsion science and technology. New York, Basel. Marcel Dekker, Inc. 1999. 849 p.

4. Бабак В.Г. Высококонцентрированные эмульсии. Физико-химические принципы получения и устойчивость // Успехи химии. 2008. Т.77. №8. с.729-756.

5. Acharya D.P., Hartley P.G. Progress in microemulsion characterization // Current Opinion in Colloid & Interface Science. 2012. V.17. p.274-280.

6. Rakshit AK, Moulik SP. Physicochemistry of W/O Microemulsions: Formation, Stability, and Droplet Clustering. // Fanun M. (Editor). Microemulsions: Properties and applications. Boca Raton, London, New York. CRC Press. 2008. p.17-57.

7. Holmberg K. Organic reactions in microemulsions // Current Opinion in Colloid and Interface Science. 2003. V.8. p.187–196.

8. Eastoe J., Hollamby M.J., Hudson L. Recent advances in nanoparticle synthesis with reversed micelles // Advances in Colloid and Interface Science. 2006. V.128-130. p.5-15.

9. База данных научных публикаций ScienceDirect. Режим доступа https://www.sciencedirect.com/search/advanced (дата обращения 25.10.2019).

10. База данных научных публикаций Scopus. Режим доступа https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic (дата обращения 25.10.2019).

11. База данных научных публикаций Web of Science. Режим доступаhttp://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=E2ryjKqjbf2T6zuzgPV&preferencesSaved(датаобращения 25.10.2019).

 Ebrahim S. A., Ashtari A., Pedram M.Z., Ebrahim N. A. Publication Trends in Drug Delivery and Magnetic Nanoparticles // Nanoscale Research Letters. 2019.
 V.14. p.164-178.

13. Fonteyn P., Lizin S., Maes W. The evolution of the most important research topics in organic and perovskite solar cell research from 2008 to 2017: A bibliometric literature review using bibliographic coupling analysis // Solar Energy Materials and Solar Cells. 2020. V.207. p.110325.

14. Zhao L., Deng J., Sun P. et al. Nanomaterials for treating emerging contaminants in water by adsorption and photocatalysis: Systematic review and bibliometric analysis // Science of the Total Environment. 2018. V.627. p.1253-1263.

15. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Юртов Е.В. Динамика научных публикаций по применению наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ // Наноиндустрия. 2019. Т.12. № 1 (87). С. 24-38.

16. Мурашова Н.М., Полякова А.С., Юртов Е.В. Анализ динамики научных публикаций в областях, связанных с нанотехнологией и экстракцией // Наноиндустрия. 2017. №3(73). с. 46-54.

17. Мурашова Н.М., Купцова М.Ю. Мицеллы, микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы как перспективные функциональные наноматериалы для химической технологии // Химическая промышленность сегодня. 2019. №6. с. 64-69.

18. Товстун С.А., Разумов В.Ф. Получение наночастиц в обратных эмульсиях // Успехи химии. 2011. Т.80. №10. с. 966-1012.

19. Boutonnet M., Sanchez-Dominguez M. Microemulsion droplets to catalytically active nanoparticles. How the application of colloidal tools in catalysis aims to well designed and efficient catalysts // Catalysis Today. 2017. V.285. p.89-103.

20. Hejazifar M., Lanaridi O., Bica-Schröder K. Ionic liquid based microemulsions: A review // Journal of Molecular Liquids. 2020. V.303. p.112264.

21. Chawla M., Kumar R., Siril P.F. High catalytic activities of palladium nanowires synthesized using liquid crystal templating approach // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 2016. V.423. p.126-134.

22. Deraedt C., Astruc D. Supramolecular nanoreactors for catalysis // Coordination Chemistry Reviews. 2016. V.324. p. 106-122.

23. Biasutti M.A., Abuin E.B., Silber J.J, Correa N.M., Lissi E.A. Kinetics of reactions catalyzed by enzymes in solutions of surfactants // Advances in Colloid and Interface Science. 2008. V.136. p.1-24.

24. Xenakis A., Papadimitriou V., Stamatis H., Kolisis F.N. Biocatalysis in Microemulsions // Microemulsions: Properties and applications. Fanun M. (Editor). Boca Raton, London, New York. CRC Press, Taylor & Francis Group. 2009. p.349-385.

25. Candau F. Polymerization in Microemulsions // Kumar P., Mittal K.L. (Editors). Handbook of microemulsion science and technology. New York, Basel. Marcel Dekker, Inc. 1999. p.679-712.

26. Puig J.E., Rabelero M. Semicontinuous microemulsion polymerization // Current Opinion in Colloid & Interface Science. 2016. V.25. p.83-88.

27. Yan F., Texter J. Polymerization of and in mesophases // Advances in Colloid and Interface Science. 2006. V.128–130. p.27–35.

28. Perez de Ortiz S., Stuckey D. Recent Advances in Solvent Extraction Processes // Solvent Extraction Principles and Practice. Rydberg J., Cox M., Musikas C., Choppin G.R. (Editors). Marcel Dekker. New York, Basel. 2004. p.651-678.

29. Jalali-Jivan M., Garavand F., Jafari S.M. Microemulsions as nano-reactors for the solubilization, separation, purification and encapsulation of bioactive compounds // Advances in Colloid and Interface Science. 2020. V.283. p.102227.

30. Sun X., Bandara N. Applications of reverse micelles technique in food science: A comprehensive review // Trends in Food Science and Technology. 2019. V.91. p.106–115.

31. Yang X., Jie F., Wang B., Bai Z. High-efficient synergistic extraction of Co(II) and Mn(II) from wastewater via novel microemulsion and annular centrifugal extractor // Separation and Purification Technology. 2019. V.209. p.997–1006.

32. Nasirpouri F., Barzegar S., Samardak A.Yu., Ognev A.V., Zubkov A.A., Stancu A., Samardak A.S. Mesophase micelle-assisted electrodeposition and

magnetisation behavior of meso-porous nickel films for efficient electrochemical energy and magnetic device applications // Applied Surface Science. 2019. V.471. p. 776–785.

33. Тодаева М.Т., Юртов Е.В. Получение наноструктурированных никелевых покрытий с использованием жидких кристаллов в качестве темплата на основе Тритон Х-100 // Химическая технология. 2014. Т.15. №11. с.653-656.

34. Serra A., Gomez E., Caldero G., Esquena J., Solans C., Valles E. Conditions that bicontinuous microemulsions must fulfill to be used as template for electrodeposition of nanostructures // Journal of Electroanalytical Chemistry. 2014. V.720–721. p.101–106.

35. Sun X., Qiang Q., Yin Z., Wang Z., Ma Y., Zhao C. Monodispersed silverpalladium nanoparticles for ethanol oxidation reaction achieved by controllable electrochemical synthesis from ionic liquid microemulsions // Journal of Colloid and Interface Science. 2019. V.557. p.450–457.

36. Лампрехт А. (ред.) Нанолекарства. Концепции доставки лекарств в нанонауке. М.: Научный мир. 2010. 232 с.

37. Тараховский Ю.С. Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ. М.: Издательство ЛКИ. 2011. 280 с.

38. Jain A.K., Thareja S. *In vitro* and *in vivo* characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 2019. V.47, №1. p.524-539.

39. Torchilin V.P. Multifunctional nanocarriers // Advanced Drug Delivery Reviews. 2012. V.64. p.302-315.

40. ud Din F., Aman W., Ullah I. et al. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors // International Journal of Nanomedicine. 2017. V.12. p.7291-7309.

41. Инструкция к препарату Аквадетрим[®] // Сайт РЛС. РегистрлекарственныхсредствРоссии.Режимдоступаhttps://www.rlsnet.ru/tn_index_id_24362.htm (дата обращения 02.01.2020).

42. Li J., Wang X., Zhang T. et al. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015. V.10. p.81-98.

43. Esparza K., Jayawardena D., Onyuksel H. Phospholipid Micelles for Peptide Drug Delivery // Weissig V. and Elbayoumi T. (Editors) Pharmaceutical Nanotechnology. Basic Protocols. Humana Press. Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature. 2019. p.43-57.

44. Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Лецитиновые органогели как перспективные функциональные наноматериалы // Российские нанотехнологии. 2015. Т.10. №7-8. с.5-14.

45. Lawrence M.J., Rees G.D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems // Advanced Drug Delivery Reviews. 2012. V.64. Supplement. December 2012. p.175-193.

46. Fanun M. Microemulsions as delivery systems // Current Opinion in Colloid and Interface Science. 2012. V.17. №5. p.306–313.

47. Callender S.P., Mathews J.A., Kobernyk K., Wettig S.D. Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery // International Journal of Pharmaceutics. 2017. V.526. №1-2. p.425-442.

48. Alves L.P., da Silva Oliveira K., da Paixao Santos J.A. et al. A review on developments and prospects of anti-inflammatory in microemulsions // Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020. V.60. p.102008.

49. Rajabalaya R., Musa M.N., Kifli N., David S.R. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals // Drug Design, Development and Therapy. 2017. V.11. p.393–406

50. Rapalli V.K., Waghule T., Hans N. et al. Insights of lyotropic liquid crystals in topical drug delivery for targeting various skin disorders // Journal of Molecular Liquids. 2020. V.315. p.113771.

51. Инструкция к препарату Амбизом[®] // Сайт РЛС. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа https:// https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_8068.htm (дата обращения 02.01.2020).

52. Инструкция к препарату Келикс[®] // Сайт РЛС. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28869.htm (дата обращения 02.01.2020).

53. Швец В.И., Каплун А.П., Краснопольский Ю.М., Степанов А.Е., Чехонин В.П. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии XXI века // Российские нанотехнологии. 2008. Т.З. №11-12. с.52-66.

54. Краснопольский Ю.М., Григорьева А.С., Кацай А.Г. и др. Технологии и перспективы использования липосомальных лекарственных препаратов в клинической практике // Российские нанотехнологии. 2017. Т.12. №7-8. с.132-141.

55. Zangabada P.S., Mirkiania S., Shahsavaria S. et al. Stimulus-responsive liposomes as smart nanoplatforms for drug delivery applications // Nanotechnology Reviews. 2018. V.7. №1. p.95-122.

56. Gastaldi L., Battaglia L., Peira E. et al. Solid lipid nanoparticles as vehicles of drugs to the brain: Current state of the art // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2014. V.87. p.433-444.

57. Dolatabadi J.E.N, Valizadeh H., Hamishehkar H. Solid lipid nanoparticles as efficient drug and gene delivery systems: Recent breakthroughs // Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2015. V5. №2. p.151-159.

58. Mishra V., Bansal K.K., Verma A. et al. Solid lipid nanoparticles: Emerging colloidal nano drug delivery systems // Pharmaceutics. 2018. V.10. p.191-211.

59. Королева М.Ю., Юртов Е.В. Наноэмульсии: свойства, методы получения и перспективные области применения // Успехи химии. 2012. Т.81. №1. с.21-43.

60. Shaker D.S., Ishak R.H., Ghoneim A., Elhuoni M.A. Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs // Scientia Pharmaceutica. 2019. V.87. P.17-50

61. Бязиков И.А., Омельянчук П.А. Трансдермальный гель для области вокруг глаз «Silky Touch» // Патент RU 2383328 от 02.07.2007.

62. Корнеева Р.В., Казанский А.Л., Борисова О.С. Косметическое средство накожного применения и способ его получения // Патент RU 2436559 от 23.03.2010.

63. Ge X., Wei M., He S., Yuan W. Advances of non-ionic surfactant vesicles (niosomes) and their application in drug delivery // Pharmaceutics. 2019. V.11. p.55-70.

64. Khan A.Y., Talegaonkar S., Iqbal Z. et al. Multiple emulsions: An overview // Current Drug Delivery. 2006. V.3, №4. P.429-443.

65. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. М.: Академкнига. 2006. 420 с.

66. Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Седишев И.П. и др. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия. Перспективные синтетические и природные полимеры // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. №3(4). с.22-35.

67. Инструкция к препарату Вивитрол[®] // Сайт РЛС. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_40006.htm (дата обращения 02.01.2020).

68. Инструкция к препарату Пегасис[®] // Сайт РЛС. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_23210.htm (дата обращения 02.01.2020).

69. Calzoni E., Cesaretti A., Polchi A. et al. Biocompatible polymer nanoparticles for drug delivery applications in cancer and neurodegenerative disorder therapies // Journal of Functional Biomaterials. 2019. V.10. p.4-19.

70. Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: What do we know? // Advanced Drug Delivery Reviews. 2014. V.71. p.2-14.

71. Ulbrich K., Holá K., Subr V. et al. Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control and clinical studies // Chemical Reviews. 2016. V.116. p.5338-5431.

72. Mukherjee A., Waters A.K., Kalyan P. et al. Lipid-polymer hybrid nanoparticles as a next-generation drug delivery platform: state of the art, emerging

technologies, and perspectives // International Journal of Nanomedicine. 2019. V.14. p.1937-1952.

73. Cabral H., Miyata K., Osada K., Kataoka K. Block Copolymer Micelles in Nanomedicine Applications // Chemical Reviews. 2018. V.118. p.6844-6892.

74. Zhou Q., Zhang L., Yang T., Wu H. Stimuli-responsive polymeric micelles for drug delivery and cancer therapy // International Journal of Nanomedicine. 2018. V.13. p.2921-2942.

75. Hall A., Lächelt U., Bartek J. et al. Polyplex Evolution: Understanding Biology, Optimizing Performance // Molecular Therapy. 2017. V.25, №7. p. 1476-1490.

76. Ekladious I., Colson Y.L., Grinstaff M.W. Polymer–drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects // Nature Reviews. 2019. V.18. p.273-294.

77. Tao C., Chuah Y.J., Xu C., Wang D.-A. Albumin conjugates and assemblies as versatile bio-functional additives and carriers for biomedical applications // Journal of Materials Chemistry B. 2019. V.7. p.357-367.

78. Trail P.A., Dubowchik G.M., Lowinger T.B. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design // Pharmacology and Therapeutics. 2018. V.181. p.126-142.

79. Sherje A.P., Jadhav M., Dravyakar B.R., Kadam D. Dendrimers: A versatile nanocarrier for drug delivery and targeting // International Journal of Pharmaceutics. 2018. V.548. p.707–720.

80. Manke A., Wang L., Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity // BioMed Research International. 2013. Article ID 942916.
15 pages.

81. Tee J.K., Ong C.N., Bay B.H. et al. Oxidative stress by inorganic nanoparticles // WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology. 2016. V.8. p.414–438.

82. Luo Y.H., Chang L.W., Lin P. Metal-based nanoparticles and the immune system: activation, inflammation, and potential application // BioMed Research International. 2015. Article ID 143720. 12 pages.

83. Vangijzegem T., Stanicki D., Laurent S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics // Expert Opinion on Drug Delivery. 2019. V.16. №1. p.69-78.

84. Anderson S.D., Gwenin V.V., Gwenin C.D. Magnetic Functionalized Nanoparticles for Biomedical, Drug Delivery and Imaging Applications // Nanoscale Research Letters. 2019. V.14. p.188-204

85. Muradova A.G., Zaytseva M.P., Sharapaev A.I., Yurtov E.V. Influence of temperature and synthesis time on shape and size distribution of Fe₃O₄ nanoparticles obtained by ageing method // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engeneering Aspects. 2016. V.509. p.229-234.

86. Iron oxide nanoparticles may damage to the neural tissue through iron ccumulation, oxidative stress, and protein aggregation //BMC Neuroscience. 2017. V.18. p.51-63.

87. Sharifi M., Attar F., Saboury A.A. et al. Plasmonic gold nanoparticles: Optical manipulation, imaging, drug delivery and therapy // Journal of Controlled Release. 2019. V.311–312. p.170–189.

88. Sábio R.M., Meneguin A.B., Ribeiro T.C. et al. New insights towards mesoporous silica nanoparticles as a technological platform for chemotherapeutic drugs delivery // International Journal of Pharmaceutics. 2019. V.564. p.379-409.

89. Castillo R.R., Lozano D., González B. et al. Advances in mesoporous silica nanoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery: an update // Expert Opinion on Drug Delivery. 2019. V.16, №4. p.415-439.

90. Wu M.-X., Yang Y.-W. Metal–Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy // Advanced Materials. 2017. V. 29. P.1606134-1606154.

91. Cai W., Wang J., Chu C. et al. Metal–Organic Framework-Based Stimuli-Responsive Systems for Drug Delivery // Advanced Science. 2019. V.6. p.1801526-1801546. 92. Panwar N., Soehartono A.M., Chan K.K. et al. Nanocarbons for Biology and Medicine: Sensing, Imaging, and Drug Delivery // Chemical Reviews. 2019. V.119. p.9559-9656.

93. Pardo J., Peng Z., Leblanc R.M. Cancer Targeting and Drug Delivery Using Carbon-Based Quantum Dots and Nanotubes // Molecules. 2018. V.23. p.378-398.

94. Liu J., Dong J., Zhang T., Peng Q. Graphene-based nanomaterials and their potentials in advanced drug delivery and cancer therapy // Journal of Controlled Release. 2018. V.286. p.64-73.

95. Kazemzadeh H., Mozafari M. Fullerene-based delivery systems // Drug Discovery Today. 2019. V.24, №3. P.898-905.

96. Webber M.J., Langer R. Drug delivery by supramolecular design // Chemical Society Reviews. 2017. V.46. p.6600-6620.

97. Wang P., Meyer T.A., Pan V., et al. The Beauty and Utility of DNA Origami // Chem. 2017. V.2. № 3. P. 359-382.

98. Jiang, Q., Zhao, S., Liu, J. et al. Rationally designed DNA-based nanocarriers // Advanced Drug Delivery Reviews. 2019. V.147, p. 2-21

99. Crini G. Review: A History of Cyclodextrins // Chemical Reviews. 2014. V.114. p.10940-10975.

100. Haimhoffer A., Rusznyák A., Réti-Nagy K. et al. Cyclodextrins in Drug Delivery Systems and Their Effects on Biological Barriers // Scientia Pharmaceutica. 2019. V.87. p.33-54.

101. Wacker M. Nanocarriers for intravenous injection—The long hard road to the market // International Journal of Pharmaceutics. 2013. V.457. p.50–62.

102. Zhao Z., Ukidve A., Krishnan V., Mitragotri S. Effect of physicochemical and surface properties on in vivo fate of drug nanocarriers // Advanced Drug Delivery Reviews. 2019. V.143. p.3-21.

103. van Nieuwenhuyzen W. Production and Utilization of Natural Phospholipids // Ahmad M.U., Xu X. (Editors) Polar lipids. Biology, Chemistry and Technology. Urbana, Illinois, USA: AOCS Press. 2015. p. 245-276.

104. Сарафанова Л.А. Пищевые добавки: Энциклопедия. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ГИОРД. 2004. 808 с.

105. Ягодин Г.А., Каган С.З., Тарасов В.В. и др. Основы жидкостной экстракции. (Под ред. Г.А. Ягодина). М.: Химия. 1981. 400 с.

106. Solvent Extraction Principles and Practice. Rydberg J., Cox M., Musikas C., Choppin G.R. (Editors). Marcel Dekker. New York, Basel. 2004. 723 p.

107. Solvent Extraction and Liquid Membranes: Fundamentals and Applications in New Materials. Aguilar M., Cortina J.L. (Editors). Boca Raton, London, New York. CRC Press, Taylor & Francis Group. 2008. 364 p.

108. Narbutt J. Solvent Extraction for Nuclear Power // Liquid-Phase Extraction. Poole C.F. (Editor). Elsevier Inc. 2020. p.725-744.

109. Юртов Е.В., Мурашова Н.М. Лецитиновые органогели в углеводородном масле // Коллоидный журнал. 2003. Т.65. №1. с.124-128.

110. Murashova N.M., Prokopova L.A., Trofimova E.S., Yurtov E.V. Effects of oleic acid and phospholipids on the formation of lecithin organogel and microemulsion // Journal of Surfactants and Detergents. 2018. V.21. №5. p.635-645.

111. Юртов Е.В., Мурашова Н.М. Фазовые равновесия и неравновесные структуры в системе ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – декан – вода // Коллоидный журнал. 2004. Т.66. №5. с.702-707.

112. Мурашова Н.М., Юртов Е.В., Кузнецова Е.А. Получение и свойства жидких кристаллов в системе фосфолипиды — вазелиновое масло — вода // Химическая технология. 2013. № 8. с.492-498.

113. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Костюченко М.Ю., Мезина Е.Д., Юртов Е.В. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Российские нанотехнологии. 2019. Т.14. №1–2. с.69–75.

146. Мурашова Н.М., Полякова А.С., Юртов Е.В. Влияние ди-(2этилгексил)фосфорной кислоты на свойства микроэмульсии в системе ди-(2этилгексил)фосфат натрия – ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота – декан – вода // Коллоидный журнал. 2018. Т.80. №5. с.541–550. 115. Левчишин С.Ю. Экстрагент-содержащие микроэмульсии ди-(2этилгексил)фосфата натрия. Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук. Москва, РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012. с.124.

116. Юртов Е.В., Мурашова Н.М. Выщелачивание металлов экстрагентсодержащими микроэмульсиями // Химическая технология. 2010. №8. с.479-483.

117. Murashova N.M., Levchishin S.Yu., Yurtov E.V. Leaching of metals with microemulsions containing bis-(2-ethyhexyl)phosphoric acid or tributylphosphate // Hydrometallurgy. 2018. V.175. p.278–284.

118. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Юртов Е.В. Композиция на основе лецитина. Патент РФ № 2620250 от 14.06.2016

119. Юртов Е.В., Мурашова Н.М., Кузнецова Е.А. Фосфолипидная композиция. Патент РФ № 2448731 от 08.07.2010.

120. Юртов Е.В. Структурообразование в экстракционных системах // Структурообразование и межфазные явления в системах жидкость-жидкость. Сб. научных трудов. Москва. РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2001. с.84-95.

121. Юртов Е.В., Мурашова Н.М. Структурообразование в экстракционных системах с соединениями металлов // Структурообразование и межфазные явления в системах жидкость-жидкость. Сб. научных трудов. Москва. РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2001. с.125-137.

122. Sole K.C. Solvent extraction in the hydrometallurgical processing and purification of metals // Solvent Extraction and Liquid Membranes: Fundamentals and Applications in New Materials. Aguilar M., Cortina J.L. (Editors). Boca Raton, London, New York. CRC Press, Taylor & Francis Group. 2008. p.141-200.

123. Ritcey G.M. Crud in solvent extraction processing — a review of causes and treatment // Hydrometallurgy. 1980. V.5. №2-3. p.97-107.

124. Fletcher A.W., Gage R.C. Dealing with a siliceous crud problem in solvent extraction // Hydrometallurgy. 1985. V.15. №1. p.5-9.

125. Zimmer E., Borchardt J. Crud formation in the Purex and Thorex processes // Nuclear Technology. 1986. V.75. №3. p.332-337.

126. Sugai H. Crud in solvent washing process for nuclear fuel reprocessing // Journal of Nuclear Science and Technology. 1992. V.29. №5. p.445-453.

127. Taghizadeh M., Ghasemzadeh R., Ghanadi Maragheh M., Ashrafizadeh S.N. Crud formation in the solvent extraction system Zr(IV), HNO₃-D2EHPA // Mineral Processing and Extractive Metallurgy Reviews. 2009. V.30. p.260-268.

128. Zagorodnyaya A.N., Abisheva Z.S., Sadykanova S.E. et al. The characterisation and origins of interphase substances (cruds) in the rhenium solvent extraction circuit of a copper smelter // Hydrometallurgy. 2010. V.104. p.308-312.

129. Ning P., Cao H., Xiao Lin X., Zhang Y. The crud formation during the longterm operation of the V(V) and Cr(VI) extraction // Hydrometallurgy. 2013. V.137. p.133-139.

130. Стоянов Е.С., Трофимова Е.В., Петрухин О.М. и др. Исследование состояния кислых ди-(2-этилгексил)фосфатов Zr(IV) и Hf(IV) и средней соли Ti(IV) в декане методом ИК спектроскопии // Журнал неорганической химии. 1987. Т.32. №2. с.330-336.

131. Stoyanov Ye.S., Mikhailov V.A. Coordination chemistry of di(2ethylhexyl)phosphoric acid salts in extraction processes // Proc. International Solvent Extraction Conference ISEC'88. - Moscow, Nauka, 1988. – V.1. p.195-198.

132. Stoyanov E.S., Mikhailov V.A., Petrukhin O.M. et al. A study of complexes yielded by HNO₃ Fe(III) and Eu(III) extraction from nitrate media with acidic Zr(IV) and Hf(IV) di-2-ethylhexylphsphates // Solvent Extraction and Ion Exchange. 1991. V.9. №5. p.787-831.

133. Стоянов Е.С. О строении полимерных молекул ди-(2этилгексил)фосфата уранила в растворах C₆H₆ и CCl₄ по данным ИКспектроскопии // Журнал структурной химии. 1994. Т.35. №6. С.60.

134. Thiyagarajan P., Diamond H., Danesi P.R., Horwitz E.P. Small-angle neutron-scattering studies of cobalt(II) organophosphorus polymers in deuteriobenzene // Inorganic Chemistry. 1987. V.26. №25. p.4209-4212.

135. Стоянов Е.С., Михайлов В.А., Торгов В.Г., Ус Т.В. Состав и строение полимерных продуктов экстракции UO₂SO₄ растворами ди-(2-этилгексил)фосфата уранила в бензоле // Журнал структурной химии. 1994. Т.35. №6. с.66-73.

136. Trifonov Yu.I., Legin E.K., Suglobov D.N. Polymerization and solvation of rare-earth di-(2-ethylhexylphsphates // Proc. International Solvent Extraction Conference ISEC'90. Edt. Sekine T. - Kyoto, Japan, 1990. - p.279-284.

137. Suglobov D.N., Trifonov Yu.I., Legin E.K., Tutov A.G. DEHP complexes of lanthanides (III) and actinides (III) // Journal of Alloys and Compounds. 1994. V.213-214. p.523-527.

138. Antico E., Masana A., Hidalgo M. et al. Solvent extraction of yttrium from chloride media by di(2-ethylhexyl)phosphoric acid in kerosene. Speciation studies and gel formation // Analytica Chimica Acta. 1996. V.327. p.267-276.

139. Scharf C., Ditze A., Schwerdtfeger K. et al. Investigation of the structure of neodymium–di-(2-ethylhexyl) phosphoric acid combinations using electrospray ionization and matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy // Metallurgical and Materials Transactions B. 2005. V.36B. p.429-436.

140. Yagodin G.A., Tarasov V.V., Ivakhno S.Yu. Condensed interfacial films in metal extraction systems // Hydrometallurgy. 1982. V.8. №3. p.293-305.

141. Yagodin G.A., Tarasov V.V. Interfacial phenomena in liquid-liquid extraction // Solvent Extraction and Ion Exchange. 1984. V.2. №2. p.139-178.

142. Кизим Н.Ф., Ларьков А.П. Формирование межфазной пленки при экстракции РЗЭ растворами ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты // Радиохимия. 1991. №1. с.49-55.

143. Tomita A., Kanki T., Asano T., Sano N. Formation of crystal film at interface in process of extraction of rare earth metals by D2EHPA // Journal of Chemical Engineering of Japan. 2000. V.33. №4. p.661-664.

144. Tomita A., Kanki T., Sano N. et al. On the mechanism of the interfacial reaction in extraction of rare earth metals by DEHPA // Developments in Chemical Engineering and Mineral Processing. 2003. V.11. №5-6. p.539-555.

145. Тарасов В.В., Ягодин Г.А., Пичугин А.А. Кинетика экстракции неорганических веществ // Итоги науки и техники. - сер. Неорганическая химия, т.11. - Москва, ВИНИТИ, 1984. - 170 с.

146. Kizim N.Ph., Davidov Yu.P., Larkov A.P. Interfacial phenomena and kinetics of the extraction of some rare earth and non-ferrous metals by organic acids // Proc. International Solvent Extraction Conference ISEC'88. - Moscow, Nauka, 1988. - V.2. p.47-50.

147. Кизим Н.Ф., Голубина Е.Н. Структурообразование в системе ErCl₃ – H₂O – ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота - C₇H₁₆ // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2009. Т.52. №6. с.19-22.

148. Голубина Е.Н., Кизим Н.Ф. Самосборные структуры при экстракции некоторых РЗЭ в системах с Д2ЭГФК // Журнал неорганической химии. 2012. Т.57. №9. с.1363-1357.

149. Кизим Н.Ф., Голубина Е.Н., Чекмарев А.М. Свойства материала, образующегося в переходном слое экстракционной системы при извлечении редкоземельных элементов // Журнал физической химии. 2013. Т.87. №3. с.517-522.

150. Голубина Е.Н., Кизим Н.Ф., Чекмарев А.М. Свойства межфазных образований на основе ди-(2-этилгескил)фосфата лантаноида // Журнал физической химии. 2014. Т.88. №9. с.1429-1434.

151. Кизим Н.Ф., Голубина Е.Н. Межфазные образования в экстракционных системах с Д2ЭГФК и ТБФ // Радиохимия. 2016. Т.58. №3. с.248-254.

152. Юртов Е.В., Мурашова Н.М., Даценко А.М. Гелеобразование при экстракции тербия ди-(2-этилгексил)фосфорной кислотой // Журнал неорганической химии. 2006. Т.51. №4. с.728-734.

153. Юртов Е.В., Мурашова Н.М. Гели, микроэмульсии и жидкие кристаллы в экстракционных системах с ди-(2-этилгексил)фосфорной кислотой // Химическая технология. 2006. №6. с.26-31. 154. Vandegrift G.F., Horwitz E.P. Interfacial activity of liquid-liquid extraction reagents—I: Dialkyl phosphorous based acids // Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry. 1980. V.42. №1. p.119-125.

155. Chekmarev A.M., Kim V., Sinegribova O.A. et al. Thermodynamics of association and micellization of organophosphorus extractants in toluene // Colloid Journal. 1997. V.59. №4. p.510-513.

156. Szymanowski J., Cote G., Blondet I. Interfacial activity of bis(2-ethylhexyl) phosphoric acid in model liquid-liquid extraction systems // Hydrometallurgy. 1997. V.44. №1-2. p.163- 178.

157. Gaonkar A.G., Neuman R.D. Interfacial activity, extractant selectivity, and reversed micellization in hyrometallurgical liquid/liquid extraction systems // Journal of Colloid and Interface Science, 1987. V.119, №1, p.251-261.

158. Faure A., Tistcheko A.M., Zemb T., Chachaty C. Aggregation and dynamical behavior in sodium diethylhexyl phosphate/water/benzene inverted micelles // Journal of Physical Chemistry. 1985. V.89. №15. p.3373-3378.

159. Faure A., Ahlnas T., Tistcheko A.M., Chachaty C. Surfactant conformation and solvent penetration in sodium diethylhexyl phosphate reversed micelles. A multinuclear relaxation study // Journal of Physical Chemistry. 1987. V.91. №7. p.1827-1834.

160. Feng K.I., Schelly Z.A. Equilibrium properties of crystallites and reverse micelles of sodium bis(2-ethylhexyl)phosphate in benzene // Journal of Physical Chemistry. 1995. V.99. №47. p.17207-17211.

161. Feng K.I., Schelly Z.A. Electric birefringence dynamics of crystallites and reverse micelles of sodium bis(2-ethylhexyl)phosphate in benzene // Journal of Physical Chemistry. 1995. V.99. №47. p.17212-17218.

162. Yu Z.-J., Neuman R.D. Giant rodlike reversed micelles // Journal of American Chemical Society. 1994. V.116. №9. p.4075-4076.

163. Yu Z.-J., Neuman R.D. Reversed micellar solution-to-bicontinuous microemulsion transition in sodium bis(2-ethylhexyl)phosphate/n-heptane/water system // Langmuir. 1995. V.11. №4. p.1981-1986.

164. Steytler D.C., Sargeant D.L., Welsh G.E. et al. Ammonium bis(ethylhexyl) phosphate: a new surfactant for microemulsions // Langmuir. 1996. V.12. №22. p.5312-5318.

165. Steytler D.C., Jenta T.R., Robinson B.H. Structure of reversed micelles formed by metal salts of bis(ethylhexyl) phosphoric acid // Langmuir. 1996. V.12. №6. p.1483-1489.

166. Neuman R.D., Park S.J. Characterization of association microstructures in hydrometallurgical nickel extraction by di(2-ethylhexyl)phosphoric acid // Journal of Colloid and Interface Science. 1992. V.152. №1. p.41-53.

167. Ibrahim T.H., Neuman R.D. Molecular modeling study of the aggregation behavior of nickel(II), cobalt(II), lead(II) and zinc(II) bis(2-ethylhexyl) phosphate complexes // Journal of Colloid and Interface Science. 2006. V.294. №2. p.321-327.

168. Zhou N., Wu J., Yu Z. et al. Investigation of aggregation in solvent extraction of lanthanides by acidic extractants (organophosphorus and naphthenic acid) // Science in China (Series B). 1997. V.40. №1. p.61-71.

169. Neuman R.D., Zhou N., Wu J. et al. General model for aggregation of metalextractant complexes in acidic organophosphorus solvent extraction systems // Separation Science and Technology. 1990. V.25. №13-15. p.1655-1674.

170. Wu J., Shi N., Zhou W. et al. The structure of the extracted organic phase and interface chemistry // Proc. International Solvent Extraction Conference ISEC'93. Edt. D.H. Logsdail, M.J. Slater. - London, England, 1993. - p.1762-1769.

171. Garcia-Rio L., Hervella P., Rodriguez-Dafonte P. Solvolysis of benzoil halides in water/NH₄DEHP/Isooctane microemulsions // Langmuir. 2006. V.22. №18. p.7499-7506.

172. Jääskeläinen E., Paatero E. Properties of the ammonium form of Versatic 10 in a liquid–liquid extraction system // Hydrometallurgy. 1999. V.51. №1. p.47-71.

173. Shioi A., Harada M., Matsumoto K. Phase equilibrium os sodium bis(2ethylhexyl) phosphate/water/n-heptane/sodium chloride microemulsion // Journal of Physical Chemistry. 1991. V.95. №19. p.7495-7502. 174. Shioi A., Harada M., Tanabe M. X-ray and light scattering from oil-rich microemulsions containing sodium bis(2-ethylhexyl) phosphate // Langmuir. 1996. V.12. №13. p.3201-3205.

175. Чекмарев А.М., Синегрибова О.А., Ким В. И др. Фазовое состояние и свойства многокомпонентных систем вода/ди-(2-этилгексил)фосфат натрия/масло // Коллоидный журнал. 1996. Т.58. №1. с.109-114.

176. Букарь Н.В., Ким В., Чекмарев А.М. и др. Фазовые равновесия в четырехкомпонентных водно-органических системах, содержащих ди-(2этилгексил)фосфат натрия и неэлектролиты // Коллоидный журнал. 1996. Т.58. №4. с.445-447.

177. Чекмарев А.М., Синегрибова О.А., Кушнерев А.В. Микроэмульгирование в системе вода/ ди-(2-этилгексил)фосфат натрия/толуол в присутствии нитрата лантана // Коллоидный журнал. 1997. Т.59. №3. с.399-402.

178. Li Q., Li T., Wu J. Water solubilization capacity and conductance behavior of AOT and NaDEHP systems in the presence of additives // Colloids and Surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects. 2002. V.197. №1-3. p.101-109.

179. Lopian T., Dourdain S., Kunz W., Zemb T. A formulator's cut of the phase prism for optimizing selective metal extraction // Colloids and Surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects. 2018. V.557. №1. p.2-8.

180. Nakache E., Bouloussa O., Bourguet J. et al. Vesicles and particles of sodium bis(2-ethylhexyl) phosphate in binary and ternary systems // Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects. 1991. V.1074. №3. p.413-418.

181. Faure A., Lovera J., Gregoire P., Chachaty C. Étude structurale et thermodynamique des cristaux liquides lyotropes eau/bis(éthyl-2 hexyl) phosphate de sodium // Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique. 1985. V. 82. №7-8. p. 779–790.

182. Osseo-Asare K. Enhanced solvent extraction with water-in-oil microemulsions // Separation Science and Technology. 1988. V.23. №12-13. p.1269-1284.

183. Szymanowski J., Tondre C. Kinetics and interfacial phenomena in classical and micellar extraction systems // Solvent Extraction and Ion Exchange. 1994. V.12. №4. p.873-905.

184. Watarai H. Microemulsions in separation sciences // Journal of Chromatography A. 1997. V.780. p.93-102.

185. Букарь Н.В., Ким В., Оленичева О.О. и др. Влияние октанола-1 на экстракцию металлов ди-2-этилгексилфосфорной кислотой // Журнал неорганической химии. 1999. Т.44. №7. с.1215-1218.

186. Синегрибова О.А., Муравьева О.В. Влияние мицеллообразования на параметры экстракционного извлечения металлов в Д2ЭГФК // Химическая технология. 2000. Т.1. №4. с.15-21

187. Brejza E.V., Perez de Ortiz E.S. Phenomena affecting the equilibrium of Al(III) and Zn(II) extraction with Winsor II microemulsions // Journal of Colloid and Interface Science. 2000. V.227. №1. p.244-245.

188. Plucinski P., Nitsch W. Mechanism of mass transfer between aqueous phase and water-in-oil microemulsion // Langmuir. 1994. V.10. №2. p.371-376.

189. Nitsch W., Plucinski P., Ehrlenspiel J. Connection of ion and water exchange between an aqueous and a microemulsion phase // Journal of Physical Chemistry B. 1997. V.101. №20. p.4024-4029.

190. Sun M., Liu S., Zhang Y. Insights into the saponification process of di(2ethylhexyl) phosphoric acid extractant: Thermodynamics and structural aspects // Journal of Molecular Liquids. 2019. V.280. p.252-258.

191. Lou Z., Guo C., Feng X. et al. Selective extraction and separation of Re(VII) from Mo(VI) by TritonX-100/N235/iso-amyl alcohol/n-heptane/NaCl microemulsion system // Hydrometallurgy. 2015. V.157. p.199-206.

192. Guo Y., Li H.-Y., Yuan Y.-H. et al. Microemulsion extraction: An efficient way for simultaneous detoxification and resource recovery of hazardous wastewater containing V(V) and Cr(VI) // Journal of Hazardous Materials. 2020. V.386. P.121948.

193. Jie F., Bai Z., Yang X. Extraction of Mn(II) from NaCl solution by NaCl/sodium oleate/n-pentanol/n-heptane microemulsion system // Separation Science and Technology. 2018. V.55. №9. p.1351-1360.

194. Guo Y., Li H.-Y., Lin M.-M., Xie B. Extraction of Vanadium from Vanadium-Containing APV-Precipitated Wastewater by W/O Microemulsion System // Rare Metal Technology 2018, TMS 2018. Edt. Kim H. et al. The Minerals, Metals and Materials Series. 2018. – Springer. – p.309-318.

195. Lou Z., Gui X., Zang S. et al. Extraction of Re(VII) from hydrochloric acid medium by N263/TBP/n-heptane/NaCl microemulsion // Hydrometallurgy. 2016. V.165. p.329-335.

196. Zheng Y., Fang L., Yan Y. et al. Extraction of palladium (II) by a silicone ionic liquid-based microemulsion system from chloride medium // Separation and Purification Technology. 2016. V.169. p.289-295.

197. Shang K., Yang Y. Z., Guo J. X. et al. Extraction of cobalt by the AOT microemulsion system // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2012. V.291. №3. p.629-633.

198. Gao S., Shen X., Chen Q., Gao H. Solvent extraction of thorium(IV) using W/O microemulsion // Science China Chemistry. 2012. V.55. №9. p.1712-1718.

199. Wang W., Yang Y.Z., Zhao H. et al. Extraction of europium by sodium oleate/pentanol/heptane/NaCl microemulsion system // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2012. V.292. №3. p.1093-1098.

200. Tong Y., Han L., Yang Y. Microemulsion extraction of gold(III) from hydrochloric acid medium using ionic liquid as surfactant and extractant // Industrial and Engineering Chemistry Research. 2012. V.51. №50. p.16438-16443.

201. Lu W., Lu Y., Liu F. et al. Extraction of gold(III) from hydrochloric acid solutions by CTAB/n-heptane/iso-amyl alcohol/Na₂SO₃ microemulsion // Journal of Hazardous Materials. 2011. V.186. №2-3. p.2166-2170.

202. Bulavchenko A.I., Podlipskaya T.Yu., Arymbaeva A.T. Extraction-Electrophoretic Concentration of Gold by Reverse Mixed Micelles of Triton N-42 and AOT // Separation Science and Technology. 2010. V.46. №1. p.54-63. 203. Подлипская Т.Ю., Булавченко А.И., Шелудякова Л.А. Исследование свойств воды при экстракции Pt(IV) и Au(III) обратными мицеллами Triton N-42 из кислых сульфатно-хлоридных растворов // Журнал структурной химии. 2011. Т.52. №5. с.1006-1010.

204. Булавченко А.И., Арымбаева А.Т., Татарчук В.В. Роль диоктилсульфида при мицеллярном концентрировании, синтезе и коагуляции наночастиц золота // Журнал неорганической химии. 2008. Т.53. №2. с.373-376.

205. Голубина Е.Н., Кизим Н.Ф. Межфазный синтез: морфология, структура и свойства межфазных образований в системах жидкость-жидкость // Журнал физической химии. 2021. Т.95. № 4. с.508–528.

206. Вошкин А.А., Шкинев В.М., Заходяева Ю.А. Новый экстракционный метод получения наночастиц оксида цинка в двухфазных водных системах // Журнал физической химии. 2017. Т.91. №2. с.227-229.

207. Shkinev V.M., Zakhodyaeva Y.A., Dzhenloda R.Kh. et al. Synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles at the interface of the polyethylene glycol–ammonium sulfate–water extraction system // Mendeleev Communications. 2017. V.25. N_{25} . p.485-486.

208. Tao K., Dou H., Sun K. Interfacial coprecipitation to prepare magnetite nanoparticles: Concentration and temperature dependence // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2008. V.320. №1-3. p.115–122.

209. Sachdev S., Maugi R., Woolley J. et al. Synthesis of Gold Nanoparticles Using the Interface of an Emulsion Droplet // Langmuir. 2017. V.33. №22. p.5464-5472.

210. Булавченко А.И., Арымбаева А.Т., Булавченко О.А. и др. Получение наночастиц золота в обратных мицеллах Triton N-42 после предварительного концентрирования из кислых сульфатно-хлоридных растворов // Журнал физической химии. 2006. Т.80. №12. с.2220-2225.

211. Hu Z., Hu X., Cui W., et al. Three phase extraction study II TBP-kerosene/ H_2SO_4 -TiOSO₄ system and the preparation of ultrafine powder of TiO₂ //

Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 1999. V.155. №2-3. p.386-393.

212. Yu L., Gu G., Yang J. et al. Preparation of mesoporous ZrO₂ with the middle phase formed in a trioctyl (or alkyl) phosphinic oxide–kerosene/HCl–ZrOCl₂ extraction system // Journal of Colloid and Interface Science. 2003. V.265. №1. p.101-105.

213. Zhang Y., Chen J. Controllable preparation of CeF₃:Tb³⁺ nanostructures with different morphologies from an ionic liquid-based extraction system // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2015. V.470. p.130-136.

214. Zhang Y., Chen J. Interface mechanism of a rapid and mild aqueous–organic method to prepare CePO₄ nanostructures // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2014. V.444. p.246-251.

215. Tondre C. Surfactant-based colloidal particles as the extracting phase for the removal of metal ions from aqueous environments: kinetic and applied aspects // Surfactant-Based Separations. ACS Symposium Series. 2000. V.740. Chapter 10. p.139-157.

216. Szymanowski J. Surfactant enhanced non-classical extraction // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2000. V.246. №3. p.635-642.

217. Hébrant M. Metal ion extraction in microheterogeneous systems // Coordination Chemistry Reviews. 2009. V.253. №17-18. p.2186-2192.

218. Yamini Y., Feizi N., Moradi M. Surfactant-based extraction systems // Liquid-Phase Extraction. Handbooks in Separation Science. Edt. Poole C.F. – Elsevier Inc. – 2020. p.209-239.

219. Verma G., Paliwal P., Kumar S. et al. Effect of di-(2-ethylhexyl) phosphoric acid on microstructure, cloud point and uranyl ion binding competence of Triton X-100 micelles // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2015. V.468. p.262–270.

220. Nguyen V.T., Lee J., Kim M. et al. Sustainable extraction and separation of precious metals from hydrochloric media using novel ionic liquid-in-water microemulsion // Hydrometallurgy. 2017. V.171. p.344-354.

221. Xiao F., Wang Y., Shen X. et al. Effect of SDS on kinetics for Co-Cyanex 272 complex in a neutral micellar phase // Hydrometallurgy. 2017. V.167. p.36-38.

222. Liang H., Chen Q., Xu C., Shen X. Selective cloud point extraction of uranium from thorium and lanthanides using Cyanex 301 as extractant // Separation and Purification Technology. 2019. V.210. p.835-842.

223. Мурашова Н.М., Левчишин С.Ю., Субчева Е.Н., Краснова О.Г., Юртов Е.В. Химическое полирование алюминия с помощью обратных микроэмульсий, содержащих кислоту // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2020. Т.56. №3. с.309-316.

224. Беллок А.-М., Ру Д. Фазовая диаграмма и критическое поведение 4компонентных микроэмульсионных систем // Микроэмульсии: структура и динамика. Ред. Фриберга С. и Ботореля П. - М.: Мир - 1990. с.55.

225. Мурашова Н.М., Левчишин С.Ю., Юртов Е.В. Микроэмульсии с ди-(2этилгексил)фосфорной кислотой для выщелачивания цветных металлов из шламов // Химическая технология. 2011. Т.12. № 7. с. 405-410.

226. Юртов Е.В., Мурашова Н.М. Структурообразование в экстракционных системах с ди-(2-этилгексил)фосфорной кислотой и соединениями металлов // Журнал неорганической химии. 2003. Т.48. №7. с.1209-1215.

227. Murashova N.M., Levchishin S.Yu., Yurtov E.V. Effect of bis-(2ethylhexyl)phosphoric acid on sodium bis-(2-ethylhexyl)phosphate microemulsion for selective extraction of non-ferrous metals // Journal of Surfactants and Detergents. 2014. V.17. №6. p. 1249-1258.

228. Li Q., Li T., Wu J. Comparative study on the structure of reverse micelles. 2. FT-IR, ¹H NMR, and electrical conductance of H₂O/AOT/NaDEHP/n-heptane systems // Journal of Physical Chemistry B. 2000. V.104. №38. p. 9011-9016.

229. Chakraborty I., Moulik S.P. Physicochemical studies on microemulsions 9. Conductance percolation of AOT-derived W/O microemulsion with aliphatic and aromatic hydrocarbon oils // Journal of Colloid and Interface Science. 2005. V.289. №2. p.530-541.

230. Van Bommel A., MacIsaac G., Livingstone N., Palepu R. Dynamics of percolation and energetics of clustering of water/AOT/isooctane microemulsions in the presence of propylene glycol and its oligomers // Fluid Phase Equilibria, 2005. V.237. N_{2} 1-2. p.59-67.

231. Gradzielski M., Hoffmann H. Rheological properties of microernulsions //
In: Kumar P., Mittal K. L. (Eds.) Handbook of Microemulsion Science and Technology.
1999. - Marcel Dekker Inc., New York, Basel. - p. 357-386

232. Kljajic A., Bester-Rogac M., Trost S. et al. Characterization of water/sodium bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate/ sodium bis(amyl) sulfosuccinate/n-heptane mixed reverse micelles and w/o microemulsion systems: The influence of water and sodium bis(amyl)sulfosuccinate content // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2011. V.385. p.249-255.

233. Borkovec M., Eicke H.-F., Hammerich H., Gupta B.D. Two percolation processes in microemulsions. // Journal of Physical Chemistry. 1988. V.92. №1. p.206-211.

234. Zhou N., Li Q., Wu J., et al. Spectroscopic characterization of solubilized water in reversed micelles and microemulsions: sodium bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate and sodium bis(2-ethylhexyl) phosphate in n-heptane // Langmuir. 2001. v.17. №15. p. 4505-4509.

235. Li Q., Weng S., Wu J., Zhou N. Comparative study on structure of solubilized water in reversed micelles. 1. FT-IR spectroscopic evidence of water/AOT/n-heptane and water/NaDEHP/n-heptane systems // Journal of Physical Chemistry B. 1998. v.102. №17. p. 3168-3174.

236. Valero M., Sanchez F., Gomez-Herrera C., Lopez-Cornejo P. Study of water solubilized in AOT/n-decane/water microemulsions // Chemical Physics. 2008. V.345. p.65-72.

237. Jain T. K, Varshney M., Maitra A. Structural studies of Aerosol OT reverse micellar aggregates by FT-IR spectroscopy // Journal of Physical Chemistry. 1989. V.93. №21. p.7409-7416.

238. Takashina S., Yoshida M., Gotoh K., Oshitani J. Phase behavior and size variation of AOT-based W/O microemulsions by substituting H⁺ for Na⁺ as the counterion // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2008. V. 325. №1-2. p.52-56.

239. Nave S., Eastoe J., Heenan R.K., et al. What is so special about Aerosol-OT?2. Microemulsion systems // Langmuir. 2000. V.16. №23. p.8741-8748.

240. Casado J., Izquierdo C., Fuentes S., Moya M.L. Microemulsions as a new working medium in physical chemistry: an integrated practical approach // Journal of Chemical Education. 1994. V.71. №5. p.446–450.

241. Hirai M., Kawai-Hirai R., Sanada M., et al. Characteristics of AOT microemulsion structure depending on apolar solvents // Journal of Physical Chemistry B. 1999. V.103. №44. p.9658-9662.

242. Nazario L.M.M., Hatton T.A., Crespo J.P.S.G. Nonionic Cosurfactants in AOT Reversed Micelles: Effect on Percolation, Size, and Solubilization Site // Langmuir. 1996. V.12. №26. p.6326-6335.

243. Murashova N.M., Levchishin S.Yu., Yurtov E.V. Extractant-containing microemulsions of sodium bis(2-ethylhexyl)phosphate // IV International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics. Book of Abstracts. Moscow, Russia. 2013. p.24-26.

244. Мурашова Н.М., Левчишин С.Ю., Юртов Е.В. Микроэмульсии ди-(2этилгексил)фосфата натрия для извлечения цветных металлов из вторичного сырья // ПАВ-2015 III Всероссийский симпозиум (с международным участием) по поверхностно-активным веществам. Тезисы докладов. Санкт-Петербург, 2015. с.163-164.

245. Salager J.-L., Forgiarini A.M., Bullon J. How to Attain an Ultralow Interfacial Tension and Three-Phase Behavior with a Surfactant Formulation for Enhanced Oil Recovery: A Review. Part 1. Optimum Formulation for Simple Surfactant-Oil-Water Ternary Systems // Journal of Surfactants and Detergents. 2013. V.16. №4. p. 449-472.

246. Mehta S.K., Kaur K., Kaur G., Bhasin K.K. Percolating Phenomenon in Microemulsions: Effect of External Entity // Fanun M. (Editor) Microemulsions: Properties and Applications. CRC Press. Taylor &Francis Group. Boca Raton, London, New York. 2009. p.59-76.

247. Burauer S., Belkoura L., Stubenrauch C., Strey R. Bicontinuous microemulsions revisited: a new approach to freeze fracture electron microscopy (FFEM). Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2003. V.228. №1-3. p.159-170

248. Скороваров Д.И., Бучихин Е.П., Жилин Ю.С., Бочкарев В.М. Способ экстракционного извлечения металлов из руд и концентратов // Патент РФ № 2207387 от 04.07.2001.

249. Chen Y., Mariba E.R.M, Van Dyk L., Potgieter J.H. A review of nonconventional metals extracting technologies from ore and waste // International Journal of Mineral Processing. 2011. V.98. №1-2. p.1-7.

250. Manjare S.D., Dhingra K. Supercritical fluids in separation and purification: A review // Materials Science for Energy Technologies. 2019. V.2. №3. p. 463-484.

251. Бабаин В.А., Бондин В.В., Бычков С.И. и др. Способ экстракции металлов // Патент РФ № 2274486 от 05.05.2003.

252. Бабаин В.А., Киселева Р.Н., Мурзин А.А. и др. Способ сверхкритической флюидной экстракции металлов // Патент РФ № 2168779 от 14.09.1999.

253. Романовский В.Н., Ревенко Ю.А., Кудрявцев Е.Г. и др. Экстракционная смесь для сверхкритической экстракции окислов актинидов // Патент РФ № 2295788 от 10.10.2005.

254. Bauer D., Komornicki J., Tellier J. Process of liquid-liquid extraction of metals, with the aid of a microemulsion, from an aqueous solution // Patent US 4555343, 26.11.1985.

255. Юртов Е.В., Мурашова Н.М. Способ извлечения металлов из твердофазного сырья. Патент РФ № 2349652 от 17.03.2007.

256. Мурашова Н.М., Левчишин С.Ю., Юртов Е.В. Извлечение ионов меди (II) из оксида наноструктурированным реагентом — микроэмульсией ди-(2этилгексил)фосфата натрия // Химическая технология. 2012. № 1, с.19-25.

257. Юртов Е.В., Мурашова Н.М., Симонов А.И. Микроэмульсионное выщелачивание меди // Химическая технология. 2004. № 8. с.35-39.

258. Лупачев Е.В., Полковниченко А.В., Квашнин С.Я. и др. Технология периодической реакционной дистилляции на примере получения бромдифторуксусной кислоты // Теоретические основы химимической технологии. 2019. Т.53. №1. с.3-14.

259. Лотхов В.А., Квашнин С.Я., Кулов Н.Н. Эффект разделяющего агента в экстрактивной дистилляции // Теоретические основы химической технологии. 2020. Т.54. №1. с.45-51.

260. Smith E.L., Abbott A.P., Ryder K.S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications // Chemical Reviews. 2014. V.114. №21. p.11060-11082.

261. Farooq M.Q., Abbasi N.M., Anderson J.L. Deep eutectic solvents in separations: Methods of preparation, polarity, and applications in extractions and capillary electrochromatography // Journal of Chromatography A. 2020. V.1633 p.461613.

262. Левчишин С.Ю., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Выщелачивание цветных металлов из первичного и вторичного техногенного сырья с помощью экстрагент-содержащих микроэмульсий // Научно-практические проблемы в области химии и химических технологий. Материалы VIII межрегиональной научно-технической конференции молодых ученых, специалистов и студентов ВУЗов. Редакторы: Николаев А.И., Домонов Д.П., Е.Н. Еремеева. Институт химии и технологии редких элементов и минерального сырья им. И.В. Тананаева. 2014. с. 51-54.

263. Левчишин С.Ю., Мурашова Н.М. Выщелачивание металлов с помощью микроэмульсий, содержащих трибутилфосфат или ди-(2-этилгексил)фосфорную кислоту // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXI. № 13 (194). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2017. с. 37-39.

264. Медведев А.С. Выщелачивание и способы его интенсификации. М.: МИСИС. 2005. 240 с.

265. Yurtov E.V., Murashova N.M. Microemulsion leaching of metals // Solvent Extraction: Fundamentals to Industrial Application. Proc. International Solvent Extraction Conference ISEC'2008. Moyer B.A. (Editor). Tucson, USA. 2008. p. 1597-1602.

266. Полякова А.С., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Микроэмульсии в системах додецилсульфат натрия – бутанол-1 – экстрагент – керосин – вода для извлечения цветных металлов из оксидного сырья // Журнал прикладной химии. 2020. Т.93. №2. с. 249-256.

267. Nieuwkoop J. V., Snoei G. Conductivity measurements in single-phase microemulsions of the system sodium dodecylsulphate/1-butanol/water/heptane // Journal of Colloid and Interface Science. 1985. V.103. №2. p.417–435.

268. Cox M. Solvent Extraction in Hydrometallurgy // Solvent Extraction Principles and Practice. Rydberg J., Cox M., Musikas C., Choppin G.R. (Editors). Marcel Dekker. New York, Basel. 2004. p.651-678.

269. Ciceri D., Mason L.R., Harvie D.J.E., Perera J.M., Stevens G.W. Extraction kinetics of Fe (III) by di-(2-ethylhexyl)phosphoric acid using a Y-Y shaped microfluidic device // Chemical Engeneering Research and Design. 2014. V.92. p.572-580.

270. Щипунов Ю.А. Самоорганизующиеся структуры лецитина // Успехи химии. 1997. Т.66. №4. с.328-352.

271. Magri A., Petriccione M., Cerqueira M.A., Gutiérrez T.J. Self-assembled lipids for food applications: A review // Advances in Colloid and Interface Science. 2020. V.285. p.102279.

272. Angelico R., Ceglie A., Colafemmina G. et. Al. Phase behavior of the lecithin/water/isooctane and lecithin/water/decane systems // Langmuir. 2004. V.20. №3. p.619-631.

273. Sjolund M., Lindblom G., Rilfors L., Arvidson G. Hydrophobic molecules in lecithin-water systems. 1. Formation of reversed hexagonal phases at high and low water contents // Biophysical Journal. 1987. V.52. №2. p.145-153.

274. Sjolund M., Rilfors L., Lindblom G. Reversed hexagonal phase formation in lecithin-alkane-water systems with different acyl chain unsaturation and alkane length // Biochemistry. 1989. V.28. №3. p.1323-1329.

275. Angelico R., Ceglie A., Olsson U., Palazzo G. Phase diagram and phase properties of the system lecithin-water-cyclohexane // Langmuir. 2000. V.16. №5. p.2124–2132.

276. Kumar V.V., Kumar C., Raghunathan P. Studies on lecithin reverse micelles: optical birefringence, viscosity, light scattering, electrical conductivity and electron microscopy // Journal of Colloid and Inteface Science. 1984. V.99. №2. p.315-323.

277. Scartazzini R., Luisi P.L. Organogels from lecithins // Journal of Physical Chemistry. 1988. V.92. №3. p.829-833.

278. Shinoda K., Carlsson A., Lindman B. On the importance of hydroxyl groups in the polar head-group of nonionic surfactants and membrane lipids // Advances in Colloid and Interface Science. 1996. V.64. p.253-271.

279. Shinoda K., Araki M., Sadaghiani A. et al. Lecithin-based microemulsions: phase behavior and microstructure // Journal of Physical Chemistry. 1991. V.95. №2. p.989-993.

280. Aboofazeli R., Lawrence M.J. Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. I. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-alcohol-isopropyl myristate // International Journal of Pharmaceutics. 1993. V.93. №1-3. p.161-175.

281. Aboofazeli R., Lawrence M.J. Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. II. Pseudo-ternary phase diagrams of

systems containing water-lecithin-isopropyl myristate and alcohol^ influence of purity of lecithin // International Journal of Pharmaceutics. 1994. V.106. №1. p.51-61.

282. Aboofazeli R., Lawrence C.B., Wicks S.R., Lawrence M.J. Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. III. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-isopropyl myristate and either an alkanoic acid, amine, alkanediol, polyethylene glycol alkyl ester or alcohol as cosurfactant // International Journal of Pharmaceutics. 1994. V.111. №1. p.63-72.

283. Aboofazeli R., Patel N., Thomas M., Lawrence M.J. Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. IV. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-alcohol and oil: the influence of oil // International Journal of Pharmaceutics. 1995. V.125. №1. p.107-116.

284. Kahlweit M., Busse G., Faulhaber B. Preparing microemulsions with lecithins // Langmuir. 1995. V.11. №5. p.1576-1583.

285. Schurtenberger P., Peng Q., Leser M.E., Luizi P.-L. Structure and phase behavior of lecithin-based microemulsions: A study of the chain-length dependence // Journal of Colloid and Interface Science. 1993. V.156. №1. p.43-51.

286. Avramiotis S., Bekiari V., Lianos P., Xenakis A. Structural and dynamic properties of lecithin–alcohol based w/o microemulsions: A luminescence quenching study // Journal of Colloid and Interface Science. 1997. V.194. №2. p.326-331.

287. Reis M.F.T., Bonomo R.C.F., de Souza A.O., et al. Calorimetric studies of microemulsion systems with lecithin, isooctane and butanol // Food Research International. 2012. V.49. №2. p.672-676.

288. Papadimitrou V., Pispas S., Syriou S., et al. Biocompatble microemulsions based on limonene: formulation, structure and application // Langmuir. 2008. V.24. №7. p.3380-3386.

289. Leser M.E., van Evert W.C., Agterof W.G.M. Phase behaviour of lecithin – alcohol – triacylglycerol mixtures // Colloids and Surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects. 1996. V.116. p.293-308.

290. Mouri A., Diat O., Lerner D.A., et al. Water solubilization capacity of pharmaceutical microemulsions based on Peceol, lecithin and ethanol // International Journal of Pharmaceutics. 2014. V.475. №1-2. p.324-334.

291. Xu M., Yu Q., Zhao Q., et al. Development and in vitro-in vivo evaluation of water-in-oil microemulsion formulation for the oral delivery of troxerutin // Drug Development and Industrial Pharmacy. 2016. V.42. №2. p.280-287.

292. Abbasi S., Radi M. Food grade microemulsion systems: Canola oil/lecithin:n-propanol/ water // Food Chemistry. 2016. V.194. p.972-979.

293. Jalali-Jivan M., Abbasi S. Novel approach for lutein extraction: Food grade microemulsion containing soy lecithin and sunflower oil // Innovative Food Science and Emerging Technologies. 2020. V.66. p.102505.

294. Amiri-Rigi A., Abbasi S. Extraction of lycopene using a lecithin-based olive oil microemulsion // Food Chemistry. 2019. V.272. p.568-573.

295. Trotta M., Cavalli R., Ugazio E., Gasco M.R. Phase behaviour of microemulsion systems containing lecithin and lysolecithin as surfactants // International Journal of Pharmaceutics. 1996. V.143. №1. p.67-73.

296. Trotta M., Pattarino F., Grosa G. Formation of lecithin-based microemulsions containing n-alkanol phosphocholines // International Journal of Pharmaceutics. 1998. V.174. №1-2. p.253-259.

297. Graf A., Ablinger E., Peters S., et al. Microemulsions containing lecithin and sugar-based surfactants: Nanoparticle templates for delivery of proteins and peptides // International Journal of Pharmaceutics. 2008. V.350. №1-2. p.351-360.

298. Brime B., Moreno M.A., Frutos G., et al. Amphotericin B in oil-water lecithin-based microemulsions: formulations and toxicity evaluation // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2002. V.91. №4. p.1178-1185.

299. Moreno M.A., Ballesteros M.P., Frutos P. Lecithin-based oil-in-water microemulsions for parenteral use; pseudoternary phase diagrams, characterization and toxicity studies // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2003. V.92. №7. p.1428-1437.

300. Pestana K.C., Formariz T.P., Franzini C.M., et al. Oil-in-water lecithinbased microemulsions as a potential delivery system for amphotericin B // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2008. V.66. №2. p.253–259.

301. Lin C.-C., Lin H.-Y., Chi M.-H., et al. Preparation of curcumin microemulsions with food-grade soybean oil/lecithin and their cytotoxicity on the HepG2 cell line // Food Chemistry. 2014. V.154. p.282–290.

302. Nguyen T.T.L., Edelen A., Neighbors B., Sabatini D.A., Biocompatible lecithin-based microemulsions with rhamnolipid and sophorolipid biosurfactants: Formulation and potential applications // Journal of Colloid and Interface Science. 2010. V.348. №2. p.498-504.

303. Das A., Mitra R.K. Formulation and characterization of a biocompatible microemulsion composed of mixed surfactants: lecithin and Triton X-100 // Colloid and Polymer Science. 2014. V.292. №3. p.635-644.

304. Yuan J.S., Acosta E.J. Extended release of lidocaine from linker-based lecithin microemulsions // International Journal of Pharmaceutics. 2009. V. 368. №1-2. p. 63–71.

305. Acosta E., Chung O., Xuan X.Y. Lecithin-linker microemulsions in transdermal delivery // Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2011. V.21. №1. p.77-87.

306. Nouraei M., Acosta E.J. Predicting solubilisation features of ternary phase diagrams of fully dilutable lecithin linker microemulsions // Journal of Colloid and Interface Science. 2017. V.495. p.178–190.

307. Changez M., Varshney M., Chander J., Dinda A.M. Effect of the composition of lecithin/n-propanol/isopropyl myristate/water microemulsions on barrier properties of mice skin for transdermal permeation of tetracaine hydrochloride: In vitro // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2006. V.50. №1. p.18–25.

308. Changez M., Chander J., Dinda A.M. Transdermal permeation of tetracaine hydrochloride by lecithin microemulsion: In vivo // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2006. V.48. №1. p.58–66.

309. Paolino D., Ventura C.A., Nistico S., et al. Lecithin microemulsions for the topical administration of ketoprofen: percutaneous adsorption through human skin and in vivo human skin tolerability // International Journal of Pharmaceutics. 2002. V.244. $N_{0}1-2$. p.21–31.

310. Savic V., Todosijevic M., Ilic T., et al. Tacrolimus loaded biocompatible lecithin-based microemulsions with improved skin penetration: Structure characterization and in vitro/in vivo performances // International Journal of Pharmaceutics. 2017. V.529. №1-2. p.491–505.

311. Yuan J.S., Ansari M., Samaan M., Acosta E.M. Linker-based lecithin microemulsions for transdermal delivery of lidocaine // International Journal of Pharmaceutics. 2008. V.349. №1-2. p.130–143.

312. Brime B., Molero G., Frutos P., Frutos G. Comparative therapeutic efficacy of a novel lyophilized amphotericin B lecithin-based oil–water microemulsion and deoxycholate-amphotericin B in immunocompetent and neutropenic mice infected with Candida albicans // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2004. V.22. №5. p.451–458.

313. Плетнев М.Ю. (ред.) Поверхностно-активные вещества и композиции. Справочник. М.: ООО «Фирма Клавель», 2002. 768 с.

314. Кузнецова Е.Г., Рыжикова В.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способы его усиления // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т.18. №2. с.152-162.

315. Godoy C.A., Valiente M., Pons R., Montalvo G. Effect of fatty acids on selfassembly of soybean lecithin systems // Colloids and Surfaces B.: Biointerfaces. 2015. V.131. p.21-28.

316. Трофимова Е.С. Микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения. Диссертация на соискание учёной степени кандидата технических наук. Москва, РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2020. 165 с.

317. Трофимова Е.С., Мезина Е.Д., Ломакина Д.Д. Новикова А.А., Мурашова Н.М. Микроэмульсии и жидкие кристаллы фосфолипидов для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Успехи в химии и химической технологии. 2018. Т. 32. № 10. с.50-52.

318. Palazzo G. Wormlike reverse micelles // Soft Matter. 2013. V.9. №45. p.10668-10677.

319. Schurtenberger P., Cavaco C. Polymer-like lecithin reverse micelles. 1. A light scattering study. Langmuir. 1994. V.10. №1. p.100–108.

320. Шумилина Е.В., Хромова Ю.Л., Щипунов Ю.А. Лецитиновые органогели: влияние добавок фосфотидилэтаноламина // Коллоидный журнал. 1997. Т.59. №4. с.552-557.

321. Bartscherer K.A., Minier M., Renon H. Phase behavior of lecithin-water mixtures in n-hexane and near-critical propane. Influence of cosurfactants caprilic acid and 1-butanol // Journal of Colloid and Interface Science. 1996. V.180. №1. p.77-85.

322. Shervani Z., Jain T.K., Maitra A. Nonconventional lecithin gels in hydrocarbon oils // Colloid and Polymer Science. 1991. V.269. №7. p.720-726.

323. Cirkel P. A., Fontana M., Koper G. J. M. Carotenoids as end-cap-active agents in lecithin cylindrical micelles // Langmuir. 1999. V.15. №9. p. 3026-3028.

324. Хромова Ю.Л., Шумилина Е.В., Щипунов Ю.А. Органогели лецитина с добавками полиэтиленгликоля монолаурата // Коллоидный журнал. 2001. Т.63. №2. с.269-274.

325. Трофимова Е.С., Мезина Е.Д., Шмакова А.К., Мурашова Н.М. Микроэмульсии лецитина с эфирными маслами // Успехи в химии и химической технологии. 2020. Т.34. №8. с.110-112.

326. Войткевич С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. - М.: Пищевая промышленность. 1999. 284 с.

327. Stubenrauch C., Paeplow B., Findenegg G.H. Microemulsions supported by octyl monoglucoside and geraniol. 1. The role of the alcohol in the interfacial layer // Langmuir. 1997. V.13. №.14. p.3652-3658.

328. Самуйлова Л.В., Пучкова Т.В. Косметическая химия: учеб. издание. В 2 ч. Ч.1: Ингредиенты. - М.: Школа косметических химиков. 2005. 336 с.
329. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно – практическое руководство для фармацевтической отрасли. Под ред. Быковского С.Н. и др. М.: Изд-во Перо. 2015. 472 с.

330. Zabara A., Mezzenga R. Controlling molecular transport and sustained drug release in lipid-based liquid crystalline mesophases // Journal of Controlled Release. 2014. V.188. p. 31-43.

331. Kadhum W.R., Hada T., Hijikuro I., et al. Development and optimization of orally and topically applied liquid crystal drug formulations // Journal of Oleo Science. 2017. V.66. №9. p.939-950.

332. Huang Y., Gui S. Factors affecting the structure of lyotropic liquid crystals and the correlation between structure and drug diffusion // Chemical Society Reviews Advances. 2018. V.8. P. 6978-6987

333. Sedyakina N.E., Krivoshchepov A.F., Zasypko A.Ya. et al. Formulation, drug release features and in vitro cytotoxic evaluation of nonionic mixed surfactant stabilized water-in-oil microemulsion loaded with doxorubicin // Mendeleev Communications. 2019. V.29. №3. p.320-322.

334. Мезина Е.Д., Трофимова E.C., Мурашова H.M. Кинетика высвобождения водорастворимых веществ обратной ИЗ эмульсии И микроэмульсии в системе лецитин - олеиновая кислота - смесь масел - вода // Успехи в химии и химической технологии. 2019. Т.33. №10. с. 29-31.

335. Szumala P., Jungnickel C., Kozlowska-Tylingo K. et al. Transdermal transport of collagen and hyaluronic acid using water in oil microemulsion // International Journal of Pharmaceutics. 2019. V.572. p.118738-118745.

336. Basov A., Fedulova L., Vasilevskaya E. Trofimova E., Murashova N., Dzhimak S. *Sus Scrofa* immune tissues as a new source of bioactive substances for skin wound healing // Saudi Journal of Biological Sciences. 2021. V.28. №3. p.1826-1834.

337. Федулова Л.В., Василевская Е.Р. Перспективные источники природных стимуляторов иммунитета // Мясные технологии. 2016. № 12. С. 37-39.

338. Лисицын А.Б., Люблинская Л.А., Федулова Л.В. и др. Изучение in vivo природного иммуномодулирующего средства «Динормин» // Все о мясе. 2015. № 3. С. 14-17.

339. Fedulova L., Elkina A., Vasilevskaya E., Barysheva E. Identification of tissue-specific proteins of immunocompetent organs of Sus scrofa isolated in deuterium depleted medium // Medical Science. 2018. V.22. №94. p.509-513.

340. Lee C.-J., Chen L.-W., Chen L.-G., et al. Correlations of the components of tea tree oil with its antibacterial effects and skin irritation // Journal of Food and Drug Analysis. 2013. V.21. №2. p.169-176.

341. Baldissera M.D., Da Silva A.S., Oliveira C.B., et al. Effect of tea tree oil (Melaleuca alternifolia) on the longevity and immune response of rats infected by Trypanosoma evansi // Research in Veterinary Science. 2014. V.96. №3. p.501-506.

342. Souza C.F., Baldissera M.D., Vaucher R.A., et al. In vivo bactericidal effect of Melaleuca alternifolia essential oil against Aeromonas hydrophila: Silver catfish (Rhamdia quelen) as an experimental model // Microbial Pathogenesis. 2016. V.98. p.82-87.

343. Щипунов Ю.А. Лецитиновые органогели: реологические свойства полимероподобных мицелл, образующихся в присутствии воды // Коллоидный журнал. 1995. Т. 57. № 4. с.591-595.

344. Shchipunov Yu., Kolpakov A. Phospholipids at the oil/water interface: adsorption and interfacial phenomena in an electric field // Advances in Colloid and Interface Science. 1991. V.35. p.31-138.

345. Sagiri S.S., Behera B., Rafanan R.R., Bhattacharya C., et al. Organogels as matrices for controlled drug delivery: A review on the current state // Soft Materials. 2014. V.12. p.47-72.

346. Юртов Е.В., Мурашова Н.М. Лецитиновый органогель. Патент РФ № 2155604 от 29.01.1998.

347. Angelico R., Ceglie A., Colafemmina G., et al. Biocompatible lecithin organogels: structure and phase equilibria // Langmuir. 2005. V.21. №1. p.140-148.

348. Willimann H.-L., Walde P., Luisi P.L., et al. Lecithin organogels as matrix for transdermal transport of drugs // Journal of Pharmaceutical Science. 1992. V.81. №9. p.871-874.

349. Willimann H.-L., Luisi P.L. Lecithin organogels as matrix for the transdermal transport of drugs // Biochemical and Biophysical Research Communications. 1991. V.177. №3. p.897-900.

350. Юртов Е.В., Мурашова Н.М. Получение и свойства лецитиновых гелей в углеводородном масле // Химическая технология. 2002. Т.3. № 5. с.36-39.

351. Colombo L.M., Nastruzzi C., Luisi P.L., Thomas R.M. Chiroptical properties of lecithin reverse micelles and organogels // Chirality. 1991. V.3. p.495-502.

352. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. Пер. с англ. М.: Мир. 1991. 544 с.

353. Щипунов Ю.А., Шумилина Е.В. Лецитиновые органогели: роль полярного растворителя и природа межмолекулярных взаимодействий // Коллоидный журнал. 1996. Т.58. №1. с.123-132.

354. Hashizaki K., Sakanishi Y., Yako Sh., et al. New lecithin organogels from lecithin/polyglycerol/oil systems // Journal of Oleo Science. 2012. V.61. №5. p.267-275.

355. Hashizaki K., Watanabe N., Imai M. et al. Possibility of vitamin C to induce the formation of lecithin organogel // Chemistry Letters. 2012. V.41. №4. p.427-429.

356. Imai M., Hashizaki K., Taguchi H., et al. A new reverse worm-like micellar system from a lecithin, multivalent carboxylic acid and oil mixture // Journal of Colloid and Interface Science. 2013. V.403. p.77-83.

357. Hashizaki K., Chiba T., Taguchi H., Saito Y. Highly viscoelastic reverse worm-like micelles formed in a lecithin/urea/oil system // Colloid and Polymer Science. 2009. V.287. №8. p.927-932.

358. Tung S., Huang Y., Raghavan S. A new reverse wormlike micellar system: mixtures of bile salt and lecithin in organic liquids // Journal of American Chemical Society. 2006. V.128. №17. p.5751–5756.

359. Kumar R., Ketner A., Raghavan S. Nonaqueous photorheological fluids based on light-responsive reverse wormlike micelles // Langmuir. 2010. V.26. №8. p.5405-5411.

360. Lee H., Diehn K., Ko S. et al. Can simple salts influence self-assembly in oil? Multivalent cations as efficient gelators of lecithin organosols // Langmuir. 2010. V.26. №.17. p.13831–13838.

361. Jung Y.-G., Lee Ch.-R., Kim H.-J. et al. Effect of hydrocarbon chain length of aliphatic solvents on the reverse selfassembly of lecithin and monovalent ion mixtures // Colloids and Surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects. 2020. V.607. p.125441.

362. Lee Y.-K., Lee H.-Y. Gelation of commercially available mineral oils by lecithin and CaCl₂ mixture // Colloids and Surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects. 2018. V.538. p.661-667.

363. Lee Ch.-R., Lee Y.-K., Oh E.-J. et al. Effect of aliphatic solvents on the reverse self-assembly of lecithin and calcium chloride mixtures // Journal of Molecular Liquids. 2020. V.316. p.113790.

364. Luisi P.L., Scartazzini R., Haering G., Schurtenberg P. Organogels from water-in-oil microemulsions // Colloid and Polymer Science. 1990. V.268. №4. p.356-374.

365. Shchipunov Yu.A., Schmiedel P. Electrorheological phenomena in lecithindecane-water mixtures // Journal of Colloid and Interface Science. 1996. V.179. №1. p.201-206.

366. Shchipunov Yu.A., Schmiedel P. Phase behavior of lecithin at the oil/water interface // Langmuir. 1996. V.12. №26. p.6443-6445.

367. Schurtenberger P., Scartazzini R., Magid L.J., et al. Structural and dynamic properties of poiymer-like reverse micelles // Journal of Physical Chemistry. 1990. V.94. №9. p.3695-3701.

368. Schurtenberger P., Magid L.J., King S.M., Lindner P. Cylindrical structure and flexibility of polimer-like lecithin reverse micelles // Journal of Physical Chemistry. 1991. V.95. №11. p.4173-4176. 369. Jerke G., Pedersen J.S., Egelhaaf S.U., Schurtenberger P. Structure and flexibility of worm-like micelles // Physica B: Condensed Matter. 1997. V.234-236. p.273-275.

370. Schurtenberger P., Scartazzini R., Luisi P.L. Viscoelastic properties of polimerlike reverse micelles // Rheologica Acta. 1989. V.28. №5. p.372-381.

371. Cavallaro G., La Manna G., Turco Liveri V., et al. Structural investigation of water/lecithin/cyclohexane microemulsions by FT-IR spectroscopy // Journal of Colloid and Interface Science. 1995. V.176. №2. p.281-285.

372. Capitani D., Serge A.L., Sparapani R., et al. Lecithin microemulsion gels: a NMR study of molecular mobility based on line widths // Langmuir. 1991. V.7. №2. p.250-253.

373. Capitani D., Serge A.L., Dreher F., et al. Multinuclear NMR investigation of phosphatidylcholin organogels // Journal of Physical Chemistry. 1996. V.100. №37. p.15211-15217.

374. Aliotta F., Fontanella M.E., Galli G., et al. Low-frequency dielectric investigations in polymer-like lecithin gels // Journal of Physical Chemistry. 1993. V.97. №3. p.733-736.

375. Aliotta F., Fontanella M.E., La Manna G., Turco-Livery V. Dynamic properties of lecithin reverse micelles: an investigation of the sol-gel transition // Progress in Colloid and Polymer Science. 1994. V.97. p.285-292.

376. Willard D.M., Riter R.E., Levinger N.E. Dynamics of polar solvation in lecithin/water/cyclohehane reverse micelles // Journal of American Chemical Society. 1998. V.120. №17. p.4151-4160.

377. Mezzasalma S.A., Kopper G.J.M., Shchipunov Yu.A. Lecithin organogel as a binary blend of monodisperse polymer-like micelles // Langmuir. 2000. V.16. №26. p.10564-10565.

378. Shchipunov Yu.A., Mezzasalma S.A., Kopper G.J.M., Hoffmann H. Lecithin organogel with new rheological and scaling behavior // Journal of Physical Chemistry. B. 2001. V.105. №43. p.10484-10488.

379. Ambrosone L., Angelico R., Ceglie A., et al. Molecular diffusion in a living network // Langmuir. 2001. V.17. №22. p.6822-6830.

380. Willard D.M., Levinger N.E. Influence of morphology on polar solvation dynamics in lecithin reverse micelles // Journal of Physical Chemistry. B. 2000. V.104. №47. p.11075-11080.

381. Шумилина Е.В., Хромова Ю.Л., Щипунов Ю.А. Структура лецитиновых органогелей по данным метода ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием // Журнал физической химии. 2000. Т.74. №7. с.1210-1219.

382. Avramiotis S., Papadimitriou V., Hatzara E., et al. Lecithin organogels used as bioactive compounds carriers. A microdomain properties investigation // Langmuir. 2007. V.23. №8. p.4438-4447.

383. Щипунов Ю.А., Шумилина Е.В., Коньшин В.В., Чернышов Б.Н. ³¹Р-ЯМР-исследования взаимодействий лецитина с полярными растворителями // Журнал физической химии. 1997. Т.71. №3. с.564-568.

384. Войт А.В., Щипунов Ю.А. Динамика полимероподобных мицелл лецитина. Реологические измерения // Коллоидный журнал. 2000. Т.62. №4. с. 475-482.

385. Щипунов Ю.А., Хоффманн Х. Лецитиновые органогели с добавками полярных веществ: реологические исследования // Коллоидный журнал. 1998. Т.60. №6. с.856-862.

386. Tung S.-H., Huang Y.-E., Raghavan S.R. Contrasting effects of temperature on the rheology of normal and reverse wormlike micelles // Langmuir. 2007. V.23. №2. p.372-376.

387. Jadhav K.R., Kadam V.J., Pisal S.S. Formulation and evaluation of lecithin organogel for topical delivery of fluconazole // Current Drug Delivery. 2009. V.6. №2. p.174-183.

388. Shaikh I.M., Jadhav K.R., Gide P.S. et al. Topical delivery of aceclofenac from lecithin organogels: preformulation study // Current Drug Delivery. 2006. V.3. №4. p.417-427.

389. Scartazzini R., Luisi P.L. Reactivity of lipase in an optically transparent lecithin-gel matrix // Biocatalysis. 1990. V.3. p.377-380.

390. Esposito E., Menegatti E., Cortesi R. Design and characterization of fenretinide containing organogels // Materials Science and Engineering: C. 2013. V.33. №1. p.383-389.

391. Dreher F., Walde P., Walther P., Wehri E. Interaction of a lecithin microemulsion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport // Journal of Controlled Release. 1997. V.45. №2. p.131-140.

392. Bhatnagar S., Vyas S.P. Organogel-based system for transdermal delivery of propranolol // Journal of Microencapsulation. 1994. V.11. p.431-438.

393. Shaikh I.M., Jadhav S.L., Jadhav K.R., et al. Aceclofenac organogels: in vitro and in vivo characterization // Current Drug Delivery. 2009. V.6. №1. p.1-7.

394. Nastruzzi C., Gambari R. Antitumor activity of (trans)dermally delivered aromatic tetra-amidines // Journal of Controlled Release. 1994. V.29. №1-2. p.53-62.

395. Dreher F., Walde P., Luisi P.L., Elsner P. Human skin irritation studies of a lecithin microemulsion gel and of lecithin liposomes // Skin Pharmacology. 1996. V.9. p.124-129.

396. Grace D., Rogers J., Skeith K., Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee // Journal of Rheumatology. 1999. V.26. №12. p.2659-2663.

397. Elnaggar Y.S.R., El-Refaie W.M., El-Massik M.A., Abdallah O.Y. Lecithinbased nanostructured gels for skin delivery: An update on state of art and recent application // Journal of Controlled Release. 2014. V.180. p.10-24.

398. Aboofazeli R., Zia H., Needham T. Transdermal delivery of nicardipine: An approach to in vitro permeation enhancement // Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents. 2002. V.9. №.4. p.239-247.

399. Surjyanarayan M., Mandal S.S., Sawant K.K. Lecithin stabilized organogel: Design and development for topical application of clobetasol propionate // International Journal of ChemTech Research. 2010. V.2. №.2. 400. Hemmi T., Fujii M., Kikuchi K., Yamanobe N., Matsumoto M. Application of an oily gel formed by hydrogenated soybean phospholipids as a percutaneous absorption-type ointment base // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1994. V.42. №3. p.651-655.

401. Esposito E., Ravani L., Mariani P. et al. Effect of nanostructured lipid vehicles on percutaneous absorption of curcumin // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2014. V.86. №2. p.121-132.

402. Esposito E., Ravani L., Mariani P. et al. Gelified reverse micellar dispersions as percutaneous formulations // Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2016. V.32, Part B. p. 270-282.

403. Imai M., Hashizaki K., Yanagi A. et al. Skin permeation of testosterone from viscoelastic lecithin reverse wormlike micellar solution // Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2016. V.39. №4. p.532–539.

404. Simsolo E.E., Eroğlu I., Tanrıverdi S.T., Özer O. Formulation and evaluation of organogels containing hyaluronan microparticles for topical delivery of caffeine // AAPS PharmSciTech. 2018. V.19. №3. p.1367-1376.

405. Matkarimova N.S., Maksumova O.S. Synthesis and study of antibacterial activity of lecithin organogel with (OA) under invitro conditions // Journal of Critical Reviews. 2020. V.7. №7. p.59-63.

406. Ralph T. Injectable lecithin gel // Patent WO 9408623, published 28 April, 1994.

407. Ralph T. Methods for the sustained release of biologically active compounds // Patent US 5863549, published 26 January, 1999.

408. Roentsch G.E., Snyder W.S. Topical formulation for local delivery of a pharmaceutically active agent // Patent WO 9629988, published 3 October 1996.

409. Zoumpanioti M., Karavas E., Skopelitis C. et al. Lecithin organoigels as model carriers of pharmaceuticals // Progress in Colloid and Polymer Science. 2004. V.123. p.199-202.

410. Crandall W.T. Topical anti-inflammatory composition and method // Patent WO 9606636, published 7 March 1996.

411. Murdan S. A review of pluronic lecithin organogel as a topical and transdermal drug delivery system // Hospital Pharmacist. 2005. V.12. p.267-270.

412. Kumar R., Katare O.P. Lecithin organogels as a potential phospholipidstructured system for topical drug delivery: A review // AAPS PharmSciTech. 2005. V.6. №2. Article 40. P.E298-E310.

413. Cain J.L., Harrison S.R., Nikles J.A., Nikles D.E. Preparation of a-Fe particles by reduction of ferrous ion in lecithin/cyclohexane/water association colloids // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 1996. V.155. №1-3. p.67-69.

414. Sahiner N., Singh M. In situ micro/nano-hydrogel synthesis from acrylamide derivates with lecithin organogel system // Polymer. 2007. V.48. №10. p.2827-2834.

415. Chang D., Yan W., Yang Y. et al. Reversible light-controllable intelligent gel based on simple spiropyran-doped with biocompatible lecithin // Dyes and Pigments. 2016. V.134. p.186-189.

416. Scholfield C.R. Composition of soybean lecithin // Journal of American Oil Chemical Society. 1981. V.58. №10. p.889-892.

417. Шумилина Е.В., Хромова Ю.Л., Щипунов Ю.А. Влияние лизофосфатидилхолина и фосфатидилглицерина на полимероподобные мицеллы лецитина // Коллоидный журнал. 2006. Т.68. №2. с.269-276.

418. Marques C.M., Turner M.S., Cates M.E. Relaxation mechanisms in wormlike micelles // Journal of Non-Crystalline Solids. 1994. V.172-174. Part 2. p.1168-1172.

419. Тодаева М.Т., Кузнецова Е.А., Мурашова Н.М. Лецитиновые органогели на основе фосфолипидного концентрата «Наш лецитин» // Успехи в химии и химической технологии. 2010. Т. 23. №7. с. 115-118.

420. Макаров В.А., Юртов Е.В., Васильева Т.М., Мурашова Н.М., Петрухина Г.Н., Гуляева Е.В. Средство для профилактики тромбозов и нарушений кровообращения. Патент RU № 2366409 (Россия) от 26.06.2008. Опубликовано 10.09.2009, Бюл. № 25.

421. Cullis P.R., Hope M.J., Tilcock C.P.S. Lipid polymorphism and the roles of lipids in membranes // Chemistry and Physics of Lipids. 1986. V.40. №2-4. p.127-144.

422. Small D.M. Phase equilibria and structure of dry and hydrated egg lecithin // Journal of Lipid Research. 1967. V.8. №6. p.551-557.

423. Duke R.W., Chapoy L.L. The rheology and structure of lecithin in concentrated solution and the liquid crystalline state // Rheologica Acta. 1976. V.15. №10. p.548-557.

424. Oradd G., Lindblom G., Fontell K., Ljusberg-Wahren H. Phase diagram of soybean phosphatidylcholine-diacylglycerol-water studied by X-ray diffraction and ³¹P- and pulsed field gradient ¹H-NMR: evidence for reversed micelles in the cubic phase // Biophysical Journal. 1995. V.68. №5. p.1856-1863.

425. Lei L., Ma Y., Kodali D.R. et al. Ternary phase diagram of soybean phosphatidylcholine – water – soybean oil and its application to the water degumming process // Journal of the American Oil Chemists' Society. 2003. V.80. №4. p.383-388.

426. Lampis S., Carboni M., Steri D. et al. Lipid based liquid-crystalline stabilized formulations for the sustained release of bioactive hydrophilic molecules // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2018. V.168. p.35-42.

427. Martiel I., Sagalowicz L., Mazzenda R. Phospholipid-based nonlamellar mesophases for delivery systems: Bridging the gap between empirical and rational design // Advances in Colloid and Interface Science. 2014. V.209. p.127-143.

428. Gustafsson J., Oradd G., Lindblom G. et al. A defective swelling lamellar phase // Langmuir. 1997. V.13. №4. p.852-860.

429. Li X., Li Y., Wang Z. Structural properties of lecithin based reverse hexagonal (HII) liquid crystals and in vitro release of dihydromyricetin // Journal of Dispersion Science and Technolody. 2018. V.39. №10. p.1476-1484.

430. Matiaz M.G., Mravljak J., Bester-Rogac M. et al. Microstructure evaluation of dermally applicable liquid crystals as a function of water content and temperature: Can electron paramagnetic resonance provide complementary data? // International Journal of Pharmaceutics. 2017. V.553. №2. p.431-444.

431. Саутина Н.В., Губайдуллин А.Т., Галяметдинов Ю.Г. Фазовые превращения в самоорганизующейся системе на основе лецитина // Журнал прикладной химии. 2017. Т.90. №11. с.1482-1488.

432. Wei L., Li X., Guo F. et al. Structural properties, in vitro release and radical scavenging activity of lecithin based curcumin-encapsulated inverse hexagonal (HII) liquid crystals // Colloids and Surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects. 2018. V.539. p.124-131.

433. Gosenca M., Gasperlin M. Dermal delivery of ascorbyl palmitate: the potential of colloidal delivery systems // Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2011. V.21. №6. p.535-537.

434. Azmi I.D.M., Wibroe P.P., Wu L. et al. A structurally diverse library of safeby-design citrem-phospholipid lamellar and non-lamellar liquid crystalline nanoassemblies // Journal of Controlled Release. 2016. V.239. p.1-9.

435. Zhai J., Tran N., Sarkar S. et al. Self-assembled lyotropic liquid crystalline phase behavior of monoolein – capric acid – phospholipid nanoparticulate systems // Langmuir. 2017. V.33. №10. p.2571-2580.

436. Gosenca M., Bester-Rogac M., Gasperlin M. Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013. V.50. №1. p.114-122.

437. Саутина Н.В., Мифтахова Э.М., Силахина К.В., Галяметдинов Ю.Г. Высвобождение ацетилгексапептида-3 с применением жидкокристаллической системы на основе лецитина // Известия вузов. Химия и химическая технология. 2019. Т.62. №5. с.24-30.

438. Perricone N.V. Systems and methods for delivery of tetrahydrobiopterin and related compounds // Patent US 2016/0136169 A1, 17 November 2015. Publication date 19 May 2016.

439. Engstrom S., Larsson K., Lindman B. Method of preparing controlledrelease preparations for biologically active materials and resulting compositions // Patent WO 84/02076, 26 November 1982. Publication date 7 June 1984.

440. Гуляева Е.В., Токмакова Е.В., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Лецитиновые органогели на основе фосфолипидного концентрата "Мослецитин" // Успехи в химии и химической технологии. 2007. Т. 21. №8. с.64-67.

441. Мурадова А.Г., Мурашова Н.М., Шарапаев А.И., Юртов Е.В. Самоорганизующиеся наноструктуры поверхностно-активных веществ. Лабораторный практикум. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2018. 64 с.

442. Кирсанов Е.А. Реология жидких кристаллов // Жидкие кристаллы и их практическое использование. 2011. № 4. С. 110-119.

443. Мурашова Н.М., Костюченко М.Ю., Бизюкова А.Н., Юртов Е.В. Жидкокристаллическая композиция для трансдермальной доставки биологически активных веществ // Патент РФ № 2623210 от 19.04.2016.

444. Herman A., Herman A.P. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2015. V.67. №4. p.473-485.

445. Chen J., Jiang Q., Chai Y. et al. Natural Terpenes as Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery // Molecules. 2016. V.21. №12. p.1709-1731.

446. Дронова Е.К., Мурашова Н.М. Получение жидких кристаллов в системе лецитин - смесь растительных масел - вода // Успехи в химии и химической технологии. 2019. Т.33. №10. с. 10-11.

447. де Векки Д.А., Москвин А.В., Петров М.Л. и др. Новый справочник химика и технолога. Основные свойства неорганических, органических и элементоорганических соединений. СПб.: АНО НПО «Мир и Семья». 2002.1280 с.

448. Новикова А.А., Мурашова Н.М. Кинетика высвобождения водорастворимых веществ из жидких кристаллов в системе лецитин – растительные масла – вода // Успехи в химии и химической технологии. 2019. Т.33. №10. с. 38-40.

449. Martiel I., Baumann N., Vallooran J.J., et al. Oil and drug control the release rate from lyotropic liquid crystal // Journal of Controlled Release. 2015. V.204. p.78-84.

450. Baez-Santos Y.M., Otte A., Mun E.A., et al. Formulation and characterization of a liquid crystalline hexagonal mesophase region of phosphatidylcholine, sorbitan monooleate, and tocopherol acetate for sustained delivery of leuprolide acetate // International Journal of Pharmaceutics. 2016. V.514. p.314-321.

451. Otte A., Baez-Santos Y.M., Mun E.A., et al. The in vivo transformation and pharmacokinetic properties of a liquid crystalline drug delivery system // International Journal of Pharmaceutics. 2017. V.532. №1. p.345-351.

452. Федулова Л.В., Мурашова Н.М., Василевская Е.Р. Пчелкина В.А., Новикова А.А., Юртов Е.В. Лиотропные жидкие кристаллы лецитина как система доставки биомолекул животного происхождения // Биофармацевтический журнал. 2019. Т.11. № 5. С.19-23.

453. Инструкция к препарату «Метилурацил». Мазь для местного и наружного применения. // Сайт РЛС. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4786.htm (дата обращения 03.02.2021).

454. Инструкция к препарату «Левомеколь». Мазь для наружного применения. // Сайт РЛС. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4698.htm (дата обращения 03.02.2021).

Приложение 1. Лабораторная работа для студентов бакалавриата «Наноструктуры фосфолипидов в системе лецитин – масло – вода»

Основные свойства лецитина как ПАВ

Лецитин принадлежит к классу фосфолипидов. Фосфолипидами называют липиды, дающие при гидролизе кроме глицерина и высших карбоновых кислот фосфорную кислоту и аминоспирты (или другие сложные эфиры).

Молекулярная структура фосфолипидов напоминает структуру триглицеридов, но, в отличие от последних, в молекуле фосфолипидов одна из трех жирных кислот замещена сложным эфиром фосфорной кислоты.

Молекулы фосфолипидов, в том числе лецитина, имеют амфифильное строение и являются цвиттерионными (амфотерными) ПАВ природного происхождения. Формула лецитина (1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолина) представлена на рис. 1.



Рис. 1. Структурная формула 1- пальмитоил-2- олеил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолина (лецитина):

I – жирнокислотные остатки; II – остаток глицерина; III – фосфатная группа; IV – холин

Согласно справочным данным, выделенный препарат (из легких) спекается при 75 – 80 °C, температура плавления 237 – 238 °C; синтетические препараты: димиристоилхолин: спекается при 90 °C, температура плавления 236 – 237 °C; дипальмитолхолин: спекается при 120 °C, температура плавления 235 – 236 °C; дистеароилхолин: спекается 120 °C, температура плавления 230 – 232 °C. Растворимость фосфатидилхолина: не растворим в ацетате и метилацетате, растворим в этиловом спирте, диэтиловом эфире, петролейном эфире, CS₂, CHCl₃,

CCL₄, бензоле. Лецитин представляет собой гидроскопичное, похожее на воск или на пластмассу твердое вещество, на воздухе коричневеет. Лецитин лабилен в 1 М щелочи при 37 °C и в метанольном растворе щелочи при комнатной температуре.

Лецитин – наиболее известный из природных поверхностно-активных веществ.

Молекулы фосфолипидов, в том числе лецитина, способны самопроизвольно формировать в жидких средах несколько типов наноструктур – липосомы (везикулы), обратные мицеллы, мицеллярные лецитиновые органогели и жидкие кристаллы различного строения, а также стабилизировать эмульсии. Лецитин лучше растворяется в углеводородах («масле»), чем в воде, поэтому, согласно правилу Банкрофта, лецитин должен стабилизировать обратные эмульсии. На самом деле, лецитин стабилизирует прямые эмульсии. Этот факт объясняется тем, что на границе «вода – масло» лецитин образует бислой.

В неполярных органических растворителях лецитин формирует обратные мицеллы. Значения ККМ для лецитина в бензоле и в гептане составляют величины порядка 10⁻⁵ моль/л.

В системе фосфолипидный концентрат – вазелиновое масло – вода в зависимости от соотношения компонентов, возможно образование цидиндрических обратных мицелл, ламеллярных жидких кристаллов, липосом и прямых эмульсий (рис. 2).

Коммерческий лецитин представляет собой вещество от коричневого до слабо-желтого цвета, консистенция которого меняется от пластичной до жидкой. Основными фракциями коммерческих лецитинов являются фосфатидилхолины, т. е. собственно лецитины (до 25%), фосфатидилэтаноламины (до 25%), фосфатидилсерины (до 15%), фосфатидилинозиты, фосфатидные кислоты (5–10%). Основной источник получения коммерческого лецитина – соевые бобы. Лецитин выделяют из соевого масла.

Наноматериалы для медицины на основе фосфолипидов обладают такими достоинствами, как нетоксичность и биосовместимость, возможность солюбилизации биологически активных веществ, способность ускорять транспорт через кожу. Все это обусловливает применение фосфолипидных наноструктур в качестве носителей лекарственных веществ.



Рис. 2. Фазовая диаграмма системы фосфолипидный концентрат – вазелиновое масло – вода

Цель и задачи работы

Цель лабораторной работы – получение и изучение свойств наноструктур фосфолипидов в системе фосфолипидный концентрат – вазелиновое масло – вода.

Задачи работы:

1. Получить обратные мицеллы в системе фосфолипидный концентрат – вазелиновое масло – вода, определить их гидродинамический диаметр методом динамического светорассеяния.

2. Получить жидкие кристаллы в системе фосфолипидный концентрат – вазелиновое масло – вода, определить их тип методом поляризационной микроскопии.

1. Получить липосомы в системе фосфолипидный концентрат – вода, определить их гидродинамический диаметр методом динамического светорассеяния.

376

2. Получить эмульсию в системе фосфолипидный концентрат – вазелиновое масло – вода, определить ее тип и размер капель.

Оптимальные интервалы составов для получения наноструктур определены, исходя из данных фазовой диаграммы (рис. 20) и приведены в табл. 1. Конкретные составы задаются преподавателем каждому студенту или подгруппе студентов.

Общая масса каждого образца составляет 20 г. Плотность вазелинового масла при 20°С равна 855 кг/м³.

Таблица 1

Тип структуры	Интервалы составов, мас. %			
	Обратные	Жидкие	Эмульсия	Липосомы
	мицеллы	кристаллы		
Фосфолипидный	30-40	50 - 80	5-10	5-10
концентрат				
Вазелиновое	57-69	10-30	40 - 50	0
масло				
Вода	1-3	10-30	40 - 50	90 - 95

Интервалы составов для получения наноструктур фосфолипидов

Реактивы, материалы и оборудование

- 1. Мешалка магнитная;
- 2. Мешальник (якорь для магнитной мешалки);
- 3. Пипетка-дозатор;
- 4. Бюкс;
- 5. Весы;
- 6. Поляризационный оптический микроскоп Axiostar Plus;
- 7. Ультразвуковой диспергатор УЗД-13-0,1/22;
- 8. Анализатор размеров частиц Zetasizer Nano ZS;
- 9. Фосфолипидный концентрат «Мослецитин» или аналогичный препарат фосфолипидов, содержащий примерно 22 % лецитина;
- 10. Вазелиновое масло медицинское;
- 11. Вода дистиллированная.

Ход работы

Обратные мицеллы в системе фосфолипидный концентрат – вазелиновое

масло – вода

1. Рассчитать необходимые количества фосфолипидного концентрата, вазелинового масла и воды.

2. Установить пустой чистый бюкс на весы, нажать кнопку «Tare». Взвесить необходимое количество лецитина.

3. Добавить с помощью пипетки-дозатора соответствующего объема вазелиновое масло.

4. Установить на магнитной мешалке температуру 80 °С. Установить скорость перемешивания 300 об./мин.

5. Положить в бюкс магнитный якорь, поместить бюкс на мешалку до полного растворения лецитина (2 – 3 ч).

6. После полного растворения лецитина с помощью дозатора соответствующего объема добавить к составу дистиллированную воду. Понизить температуру до 60 °C, перемешивать до полной солюбилизации воды. Контроль солюбилизации – визуально, по отсутствию микрокапелек воды.

7. Сфотографировать образец при скрещенных и не скрещенных поляризаторах.

8. Поместить 1 мл образца в кювету и определить размер полученных частиц методом динамического светорассеяния на анализаторе размеров частиц Zetasizer Nano ZS. (Работа на приборе проводится под руководством преподавателя или ведущего инженера).

Жидкие кристаллы в системе фосфолипидный концентрат – вазелиновое

масло – вода

1. Рассчитать необходимые количества фосфолипидного концентрата, вазелинового масла и воды.

2. Поместить в бюкс необходимую навеску лецитина.

3. Добавить с помощью пипетки-дозатора соответствующего объема вазелиновое масло.

4. Установить на магнитной мешалке температуру 80 – 90 С. Поместить бюкс на мешалку до полного растворения лецитина (3 – 4 ч).

5. После полного растворения лецитина с помощью дозатора соответствующего объема добавить к составу дистиллированную воду. Понизить температуру до 60 °C, перемешивать до полной солюбилизации воды.

6. Дождаться, когда полученный образец остынет, поместить небольшое его количество на предметное стекло, накрыть покровным стеклом и исследовать с помощью поляризационного оптического микроскопа с фотокамерой.

7. Сфотографировать образец при скрещенных и не скрещенных поляризаторах. По виду текстуры, полученной при скрещенных поляризаторах, определить тип жидкого кристалла.

Липосомы в системе фосфолипидный концентрат – вода

1. Рассчитать необходимые количества фосфолипидного концентрата и воды.

2. Установить пустой чистый бюкс на весы, нажать кнопку «Tare». Взвесить необходимое количество лецитина.

3. Добавить с помощью пипетки – дозатора соответствующего объема дистиллированную воду.

4. Опустить излучатель ультразвукового диспергатора в бюкс. Включить диспергатор в сеть, включить прибор, настроить мощность «10» на шкале прибора.

5. Подвергать образец обработке ультразвуком в течение 15 мин.

6. Поместить 1 мл образца в кювету и определить размер полученных частиц методом динамического светорассеяния на анализаторе размеров частиц Zetasizer Nano ZS.

Эмульсии в системе фосфолипидный концентрат – вазелиновое масло – вода

1. Рассчитать необходимые количества фосфолипидного концентрата, вазелинового масла и воды.

2. Установить пустой чистый бюкс на весы, нажать кнопку «Tare». Взвесить необходимое количество лецитина.

3. Добавить с помощью пипетки-дозатора соответствующего объема вазелиновое масло.

4. Установить на магнитной мешалке температуру 80 °С. Установить скорость перемешивания 300 об./мин.

5. Положить в бюкс магнитный якорь, поместить бюкс на мешалку до полного растворения лецитина.

6. После полного растворения лецитина с помощью пипетки-дозатора соответствующего объема добавить к составу дистиллированную воду. Понизить температуру до 60 °C, перемешивать в течение 10 мин при скорости перемешивания 300 – 500 об./мин. Скорость выбирается так, чтобы добиться равномерного перемешивания и при этом избежать разбрызгивания образца.

7. Дождаться, когда полученный образец остынет, поместить небольшое его количество на предметное стекло, накрыть покровным стеклом и исследовать полученный образец с помощью поляризационного оптического микроскопа при скрещенных и не скрещенных поляризаторах.

8. Сфотографировать образец и с помощью фотографии объектмикрометра определить размер капель эмульсии.

9. Методом смешивания с водой и маслом определить тип полученной эмульсии (прямая или обратная).