

На правах рукописи



**Наговицына Татьяна Юрьевна**

**Прямые наноэмульсии,  
стабилизированные неионогенными  
ПАВ, для инкапсулирования  
лекарственных веществ**

02.00.11 – Коллоидная химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва - 2016**

Работа выполнена на кафедре наноматериалов и нанотехнологии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

**Научный руководитель:** доктор химических наук, доцент  
**Королева Марина Юрьевна,**  
Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, профессор кафедры наноматериалов и нанотехнологии

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, доцент  
**Задымова Наталья Михайловна,**  
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Химический факультет,  
ведущий научный сотрудник кафедры коллоидной химии

кандидат химических наук  
**Покидько Борис Владимирович,**  
Московский технологический университет,  
доцент кафедры коллоидной химии

**Ведущая организация:** ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН

Защита состоится «19» апреля 2016 г., в 16.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.204.11 при РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре и на официальном сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 212.204.11

Мурашова Н. М.

### **Актуальность темы**

В настоящее время наноэмульсии (НЭ) интенсивно изучаются в качестве средств направленной доставки лекарственных веществ, для детоксикации организма человека, в пищевых продуктах и др. Размер капель дисперсной фазы в НЭ не превышает 100 нм, поэтому при их использовании в качестве векторов, например, при трансдермальной доставке лекарственных веществ и биологически-активные соединения быстрее проникают через эпидермис кожи.

Дисперсность НЭ зависит от состава и способа их получения. Для получения НЭ используются высокоэнергетические и низкоэнергетические методы. Низкоэнергетические методы основаны на инверсии фаз, которая происходит при изменении температуры или состава системы. Такие методы имеют ряд преимуществ по сравнению с высокоэнергетическими - это низкие затраты времени и энергии, более простой технологический процесс, не требующий дорогостоящего оборудования. Поэтому в данной работе основными методами получения НЭ были методы инверсии фаз при изменении температуры и состава.

НЭ перспективны для применения в различных областях, однако в настоящее время имеется лишь ограниченное количество примеров их практического использования. Прежде всего, это связано с тем, что НЭ являются термодинамически нестабильными дисперсными системами. Укрупнение капель дисперсной фазы со временем может быть обусловлено оствальдовым созреванием, коагуляцией и последующей коалесценцией. Однако в литературе не приводятся сведения о детальном исследовании процессов дестабилизации НЭ, в большинстве работ основное внимание уделяется только оствальдову созреванию.

Актуальным является определение условий получения НЭ, стабилизированных неионогенными поверхностно-активными веществами (ПАВ). Для увеличения устойчивости НЭ необходимо детальное исследование процессов, приводящих к снижению дисперсности таких систем. Это позволит на основе анализа данных о влиянии процессов коагуляции, коалесценции и оствальдова созревания на расслаивание таких дисперсных систем разработать составы высокоустойчивых НЭ и создать на их основе нанокапсулы, предназначенные для трансдермальной доставки лекарственных веществ.

## **Цель и основные задачи исследования**

Разработка коллоидно-химических основ получения НЭ, устойчивых к остальдову созреванию, коагуляции и коалесценции; получение на их основе высокоустойчивых нанокapsул с лекарственными веществами.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить условия получения прямых НЭ, стабилизированных неионогенными ПАВ: Brij 30, Tween 80, Tween 60, Span 80 и Span 60 с диаметром капель дисперсной фазы менее 100 нм.
2. Установить вклад процессов остальдова созреваия, коагуляции и коалесценции в НЭ, стабилизированных Brij 30, Tween 80, Tween 60, Span 80 и Span 60 с разной долей дисперсной фазы.
3. Получить высокоустойчивые нанокapsулы с оболочкой из твердообразного адсорбционного слоя ПАВ.
4. Получить высокоустойчивые нанокapsулы с лекарственными веществами: (+) $\alpha$ -токоферола, гидрокортизона, куркумина, нимесулида.

## **Научная новизна**

Определены концентрационные диапазоны образования прямых НЭ с диаметром капель дисперсной фазы <100 нм методами температурной инверсии фаз и инверсии фаз при изменении состава:

- в системе углеводородное масло / Brij 30 / 0,17 М водный раствор NaCl - концентрация Brij 30 - 1,0-7,5 об.%, доля дисперсной фазы 10-40 об.%;
- в системе углеводородное масло / Tween 80 + Span 80 / 0,17 М водный раствор NaCl: суммарная концентрация Tween 80 и Span 80 - 5-10 об.%, доля дисперсной фазы 25-45 об.%

Определены значения скорости стационарной стадии остальдова созреваия:  $(1,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-29}$  м<sup>3</sup>/с в НЭ с углеводородным маслом в качестве дисперсной фазы, стабилизированных Brij 30;  $(1,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-29}$  м<sup>3</sup>/с в НЭ с Tween 80 и Span 80.

Показано, что в НЭ, стабилизированных Brij 30 (доля дисперсной фазы 17-35 об.%), в первые сутки после получения преобладала коагуляция капель, в последующее время - коалесценция. В НЭ, стабилизированных Tween 80 и Span 80 (доля дисперсной фазы 20-45 об.%), уменьшение дисперсности обусловлено остальдовым созреванием и коагуляцией.

Достигнуто увеличение стабильности НЭ к остальдову созреванию за счет создания твердообразной оболочки, образованной молекулами ПАВ - Tween 60 и Span 60, на поверхности капель дисперсной фазы. Установлено, что основной вклад в увеличение стабильности к остальдову созреванию вносило ПАВ с более низким значением ГЛБ – Span 60.

Показано, что инкапсулирование неполярных лекарственных веществ: (+)α-токоферола, гидрокортизона, куркумина, нимесулида не приводило к снижению дисперсности и устойчивости исследованных НЭ.

### **Практическая значимость работы**

Определены составы и условия получения прямых НЭ, стабилизированных Brij 30, Tween 80, Tween 60, Span 80, Span 60, Solutol HS 15 методами инверсии фаз при изменении температуры или состава.

Получены высокоустойчивые нанокапсулы на основе НЭ с оболочкой из твердообразного адсорбционного слоя ПАВ.

Показана возможность использования исследованных прямых НЭ для инкапсулирования лекарственных веществ: (+)α-токоферола, гидрокортизона, куркумина, нимесулида.

### **Достоверность результатов и выводов**

Достоверность обеспечена использованием комплекса взаимодополняющих современных апробированных методов исследования (метод динамического светорассеяния, просвечивающая электронная микроскопия, поляризационная оптическая микроскопия, дифференциально-сканирующая калориметрия, кондуктометрия), воспроизводимостью результатов экспериментов.

Интерпретация результатов исследования основана на современных представлениях о физико-химических свойствах НЭ. Полученные закономерности согласуются с результатами других авторов, изучающих свойства прямых НЭ.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на: II, III Всероссийской школе-семинаре студентов, аспирантов и молодых ученых по тематическому направлению деятельности национальной нанотехнологической сети «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества» (Москва, 2011, 2012), XXV-XXIX Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2011», «МКХТ-2012», «МКХТ-2013», «МКХТ-2014», «МКХТ-

2015» (Москва, 2011-2015), Международной конференции «Химическая технология ХТ'12» (Москва, 2012), Международной научно-практической конференции «Новые химико-фармацевтические технологии» (Москва, 2012, 2014), IV International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics (Moscow, 2013), V ежегодной конференции Нанотехнологического общества России (Москва, 2013), III Всероссийском симпозиуме с международным участием по поверхностно-активным веществам «ПАВ 2015» (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Химическая технология функциональных наноматериалов» (Москва, 2015).

### **Публикации**

По материалам исследований, обобщенных автором в диссертации, опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 статьи представлены в научных журналах из списка ВАК РФ и 15 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

### **Личный вклад автора**

На всех этапах работы автор принимал непосредственное участие в разработке и планировании исследования, выполнении экспериментов, анализе и интерпретации результатов и формулировании выводов. Подготовка материалов для публикации проводилась совместно с научным руководителем.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах, содержит 70 рисунков и 6 таблиц, введение, 3 главы, выводы и список используемых источников (132 наименования).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована ее цель и основные задачи, описана научная новизна и практическая значимость работы.

В **первой главе** приводится литературный обзор, в котором даются общие представления о НЭ и методах их получения. Особое внимание уделяется процессам, приводящим к расщеплению НЭ. Приводятся сведения о потенциальных областях применения прямых НЭ.

Во **второй главе** приводится описание реактивов для получения прямых НЭ. Описаны методы исследования полученных НЭ и использованные для этих целей приборы.

**Третья глава** посвящена определению условий получения НЭ, стабилизированных неионогенными ПАВ; исследованию процессов, приводящих к уменьшению дис-

перности НЭ; получению НЭ с твердообразным адсорбционным слоем на поверхности каплей дисперсной фазы, изучению влияния инкапсулированных лекарственных веществ на устойчивость и дисперсность нанокapsул на основе НЭ.

Для получения НЭ были использованы низкоэнергетические методы инверсии фаз при изменении температуры или состава системы.

Метод инверсии фаз при изменении температуры основан на зависимости гидратации молекул этоксилированных ПАВ от температуры. При повышенной температуре оксиэтиленовые группы дегидратированы, поэтому образуется обратная эмульсия. При понижении температуры полярные группы ПАВ гидратируются, происходит инверсия фаз и образование прямой НЭ.

Метод инверсии фаз при изменении состава заключается в постепенном добавлении водной фазы в органическую фазу. Сначала происходит образование обратной эмульсии. Дальнейшее добавление водной фазы приводит к инверсии фаз и образованию прямой НЭ.

#### НЭ «масло-в-воде», стабилизированные Brij 30 и смесью Tween 80 + Span 80

НЭ, стабилизированные Brij 30, были получены методом температурной инверсии фаз. Для изучения влияния концентрации ПАВ и доли дисперсной фазы на размер каплей исследовались НЭ, с концентрацией Brij 30 - 1,0-7,5 об.%, концентрацией углеводородного масла – 5-50 об.%. В качестве дисперсионной среды использовался водный раствор NaCl (0,17 М). С

увеличением концентрации углеводородного масла в НЭ при постоянной концентрации Brij 30 диаметр каплей дисперсной фазы уменьшался до 15-30 нм, и в определенном интервале оставался практически неизменным. При дальнейшем возрастании концентрации углеводородного масла размер каплей дисперсной фазы резко возрастал (рис. 1). Это

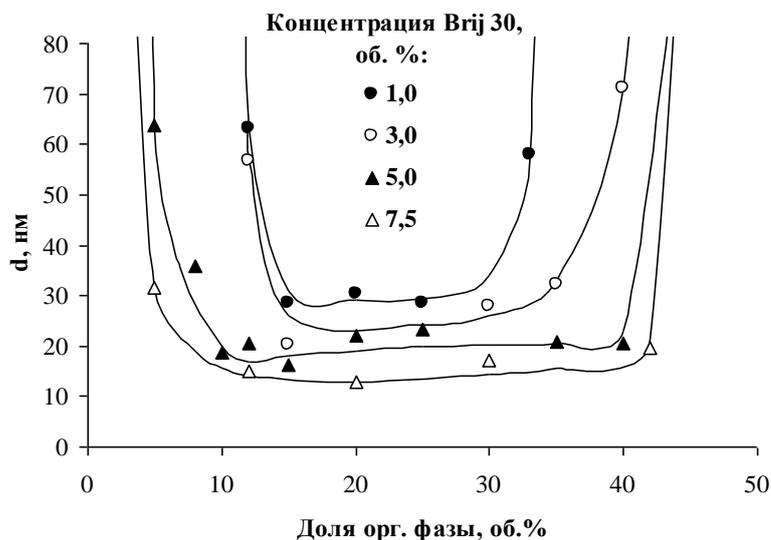


Рис. 1. Зависимости диаметров каплей дисперсной фазы в НЭ от концентрации углеводородного масла при разном содержании Brij 30

связано с тем, что при низком содержании углеводородного масла при нагревании си-

стемы происходило образование высококонцентрированной обратной эмульсии, которая при охлаждении и перемешивании расслаивалась без образования НЭ. При высоких концентрациях углеводородного масла содержание ПАВ в системе было недостаточным для стабилизации всех капель дисперсной фазы в прямой НЭ, поэтому протекала их коалесценция, и диаметр капель резко возрастал. При увеличении концентрации Brij 30 от 1,0 до 7,5 об.% средний диаметр капель дисперсной фазы снижался до 15 нм.

**НЭ, стабилизированные смесью Tween 80 и Span 80**, были получены методами инверсии фаз при изменении состава и при изменении температуры. Были исследованы НЭ, состоящие из 25 об.% углеводородного масла, 1-20 об.% смеси Tween 80 + Span 80 и водного раствора NaCl (0,17 М).

В работе было изучено влияние мольного соотношения Tween 80 / Span 80 на размер капель дисперсной фазы (рис. 2). При увеличении мольного соотношения Tween 80 / Span 80 от 0,33 до 0,76 диаметр капель дисперсной фазы уменьшался. Для стабилизации прямой НЭ количество Tween 80 было недостаточно, следовательно, образовывались более крупные капли дисперсной фазы. Максимальная дисперсность наблюдалась при мольном соотношении Tween 80 / Span 80 - 0,76. С увеличением мольного соотношения ПАВ выше 0,76 диаметр капель возрастал из-за недостаточного количества в системе Span 80, необходимого для стабилизации обратной эмульсии.

Для определения суммарной концентрации Tween 80 и Span 80, необхо-

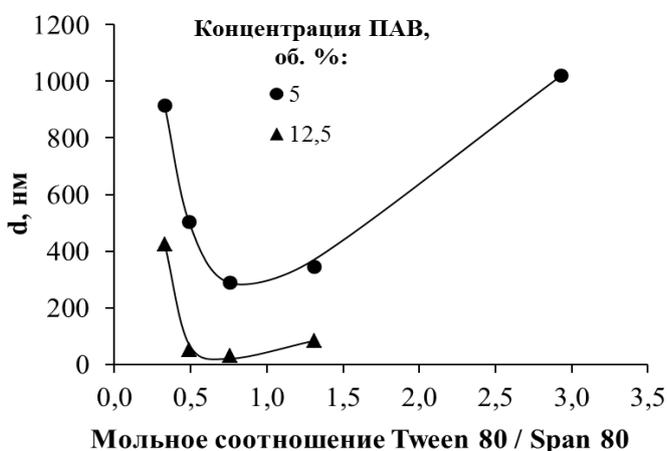


Рис. 2. Зависимости размера капель дисперсной фазы от мольного соотношения Tween 80 / Span 80 в НЭ, полученных методом температурной инверсии фаз

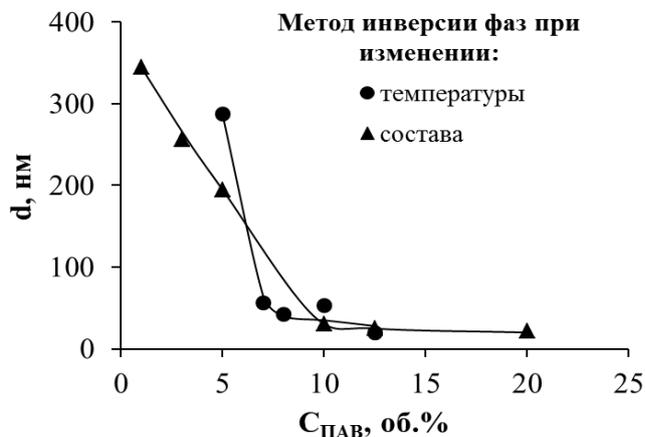


Рис. 3. Зависимости размера капель дисперсной фазы от концентрации Tween 80 + Span 80 в НЭ, полученных низкоэнергетическими методами

димой для стабилизации прямых НЭ, были изучены зависимости размера капель дисперсной фазы от концентрации ПАВ при мольном соотношении Tween 80 / Span 80, равном 0,76 (рис. 3).

В НЭ, полученных методом инверсии фаз при изменении состава, с суммарной концентрацией ПАВ от 10 до 20 об.% диаметр капель дисперсной фазы составил 25-30 нм. В НЭ, полученных методом температурной инверсии фаз, при суммарной концентрации Tween 80 и Span 80 от 7,0 до 12,5 об.% размер капель дисперсной фазы уменьшался от 55 до 20 нм.

При низких концентрациях ПАВ было недостаточно для стабилизации всех капель, поэтому протекала их коалесценция. В результате образовывались более крупные капли дисперсной фазы. Увеличение концентрации ПАВ приводило к уменьшению среднего диаметра капель.

Для сравнения характеристик НЭ полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Концентрационные диапазоны, в которых образуются НЭ

Метод получения	ПАВ	Концентрация ПАВ в НЭ с $d < 100$ нм, об.%	Доля дисперсной фазы в НЭ с $d < 100$ нм, об.%	$d_{\min}$ , нм
Метод температурной инверсии фаз	Brij 30	1,0 – 7,5	5-45	$15 \pm 5$
	Tween 80 + Span 80	7,0 – 12,5	25-45	$20 \pm 5$
Метод инверсии фаз при изменении состава	Tween 80 + Span 80	5-20	25-45	$25 \pm 5$

Таким образом, методы инверсии фаз при изменении температуры или состава могут быть использованы для получения НЭ, стабилизированных Brij 30 или смесью Tween 80 и Span 80.

### Процессы, приводящие к уменьшению дисперсности НЭ

Укрупнение капель дисперсной фазы в эмульсиях происходит из-за протекания процессов оствальдова созревания, коагуляции и коалесценции. Данные процессы протекают одновременно, однако их скорости различаются в разные моменты времени.

Скорость стационарной стадии оствальдова созревания может быть описана с использованием уравнения Лифшица-Слезова-Вагнера (1), где  $w$  – скорость оствальдова созревания,  $r$  – радиус капли во время  $t$ ,  $c_{\infty}$  – растворимость дисперсной фазы в дисперсионной среде,  $D$  – молекулярный коэффициент диффузии,  $\sigma$  – межфазное натяжение,  $M$  – молярная масса,  $\rho$  – плотность,  $R$  – универсальная газовая постоянная,  $T$  – температура,  $t$  – время. При использовании данного уравнения предполагается, что скорость

оствальдова созревания не зависит от доли дисперсной фазы. Увеличение размеров из-за образования флоккул каплей дисперсной фазы, также как и скорость оствальдова созревания, описывается линейной зависимостью куба радиуса от времени, но зависит и от доли дисперсной фазы (2), где  $r_0$  – радиус каплей дисперсной фазы в начальный момент времени,  $k$  – константа Больцмана,  $\eta$  – вязкость среды. Изменение размеров каплей в эмульсии в результате коалесценции описывается уравнением (3).

$$w = \frac{dr^3}{dt} = \frac{8Dc_{\infty}\sigma M}{9\rho^2 RT} \quad (1)$$

$$r^3 = r_0^3 + \frac{kT}{\pi\eta} \varphi t \quad (2)$$

$$\frac{1}{r^2} = \frac{1}{r_0^2} - \frac{8\pi\omega}{3} t \quad (3)$$

Исследуя вышеприведенные зависимости, можно определить какой процесс является преобладающим в НЭ в определенный интервал времени.

В работе были исследованы НЭ, стабилизированные неионогенными ПАВ – Brij 30 или Tween 80 и Span 80. Значения  $\zeta$ -потенциала каплей дисперсной фазы были очень низкими (табл. 2), поэтому такие дисперсные системы не должны быть устойчивыми к коагуляции.

Таблица 2. Значения  $\zeta$ -потенциала каплей дисперсной фазы в НЭ

ПАВ	Brij 30	Tween 80 / Span 80
$\zeta$ -потенциал, мВ	$-4 \pm 1$	$-2 \pm 1$

Известно, что при низкой доле дисперсной фазы (< 5 об.%) скорость оствальдова созревания практически не зависит от концентрации дисперсной фазы. Поэтому для определения скорости оствальдова созревания были исследованы НЭ, стабилизированные Brij 30 или Tween 80 и Span 80, с долей дисперсной фазы 1-5 об.%.

В только что полученных НЭ отсутствовали флоккулы каплей дисперсной фазы (рис. 4). В НЭ, стабилизированных Tween 80 и Span 80 (рис. 5) или Brij 30, имелся только один максимум, что свидетельствует об отсутствии коагуляции. Зависимости куба среднего радиуса каплей от времени имели линейный характер в интервале от 0 до 5-

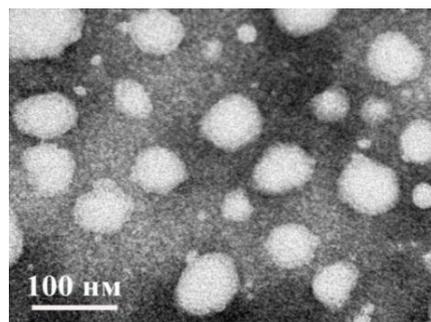


Рис. 4. Микрофотография НЭ, стабилизированной смесью Tween 80 и Span 80. Доля дисперсной фазы – 4 об.%

7 сут для НЭ, стабилизированных Brij 30, и от 0 до 7-11 сут для НЭ, стабилизированных смесью Tween 80 и Span 80. По зависимостям радиуса в кубе от времени были рассчитаны значения скоростей оствальдова созревания. Значения  $dr^3/dt$  не зависели от

доли дисперсной фазы, поэтому коагуляция не вносила существенный вклад в укрупнение капель в укрупнении капель.

Скорость оствальдова созревания в НЭ с углеводородным маслом в качестве дисперсной фазы, стабилизированных Brij 30, составляла  $(1,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-29}$  м<sup>3</sup>/с. Для НЭ, стабилизированных Tween 80 и Span 80 –  $(1,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-29}$  м<sup>3</sup>/с.

В более концентрированных НЭ вклад процессов оствальдова созревания, коагуляции и коалесценции в расслаивание иной.

**НЭ, стабилизированные Brij 30.** Исследовались НЭ с долей дисперсной фазы 17-35 об.%. Зависимости куба радиуса от времени являлись линейными только в первые 1-2 сут. По этим значениям были рассчитаны величины  $dr^3/dt$  при разных концентрациях дисперсной фазы (рис. 6).

Полученные величины  $dr^3/dt$  находились в диапазоне  $(0,5 \div 7,2) \cdot 10^{-27}$  м<sup>3</sup>/с. Однако эти значения не могут характеризовать скорость оствальдова созревания, т. к. они на два порядка больше, чем значения  $dr^3/dt$  в НЭ с концентрацией дисперсной фазы 1-5 об.%. В течение 1-2 сут зависимость  $dr^3/dt$  от концентрации дисперсной фазы линейно возрастала (рис. 6), что свидетельствует о протекании в системе коагуляции.

На распределениях капель по размерам в НЭ, стабилизированных Brij 30, через 1 час после получения появлялся второй пик, соответствующий флокулам.

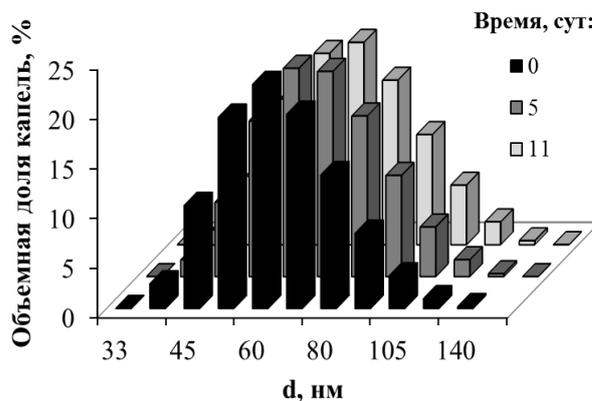


Рис. 5. Распределения капель дисперсной фазы по размерам в НЭ, стабилизированных Tween 80 и Span 80. Доля дисперсной фазы – 4 об.%

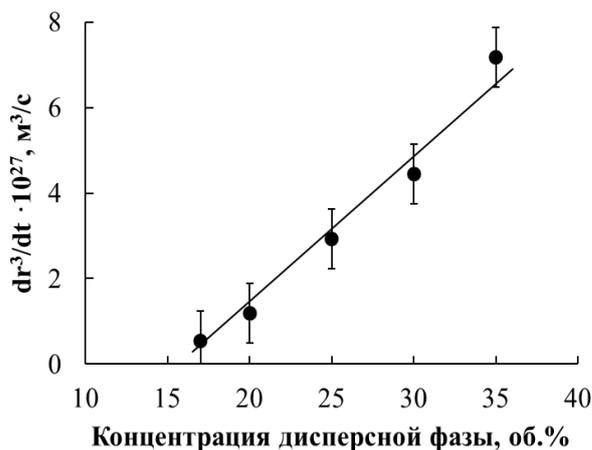


Рис. 6. Зависимости  $dr^3/dt$  концентрации дисперсной фазы в НЭ, стабилизированных Brij 30

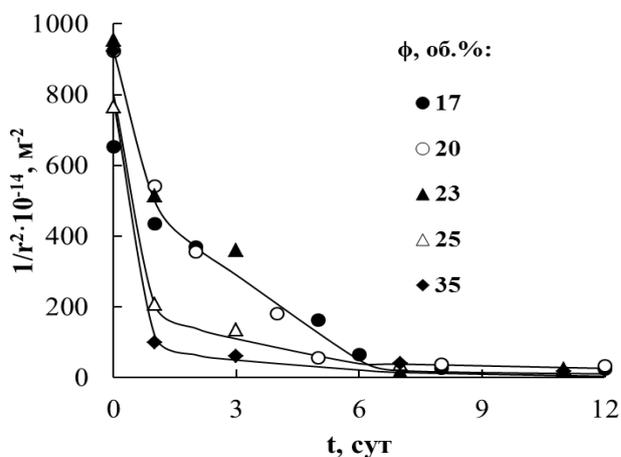


Рис. 7. Зависимости  $1/r^2$  от времени в НЭ, стабилизированных Brij 30

Изучение зависимостей  $1/r^2$  от времени (рис. 7) показало, что в первые 1-7 сут изменения значений  $1/r^2$  от времени были линейными. Для НЭ с концентрациями дисперсной фазы 17, 20 и 23 об.%, значения практически совпадали. В данном интервале преимущественный вклад в рост капель вносила коалесценция. Скорость разрыва прослойки между каплями в этих НЭ была одинаковой, т. к. наблюдался одинаковый наклон прямых участков.

При концентрациях дисперсной фазы 25 и 35 об.% линейные участки становились менее выраженными, и угол наклона уменьшался.

Таким образом, в НЭ, стабилизированных Brij 30, с концентрацией дисперсной фазы от 17 до 35 об.% преобладающими процессами, приводящими к укрупнению капель дисперсной фазы, в течение 1-2 сут являлась коагуляция, от 2 до 7 сут – коалесценция.

**НЭ, стабилизированные Tween 80 и Span 80.** В НЭ с концентрацией дисперсной фазы 25-45 об.% зависимости куба радиуса от времени были линейны в течение 15-17 сут. По этим зависимостям рассчитывались величины  $dr^3/dt$  при разных концентрациях дисперсной фазы (рис. 8). Значения  $dr^3/dt$  были в несколько раз больше, чем величины, полученные для НЭ с концентрацией дисперсной фазы 1-5 об.%. Эти значения не так велики, как для НЭ с Brij 30. Значения  $dr^3/dt$  находились в интервале  $(7,6 \div 24,0) \cdot 10^{-29}$  м<sup>3</sup>/с, следовательно, преобладающим процессом в течение 1-7 сут являлось оствальдово созревание. Увеличение скорости оствальдова созревания с ростом концентрации дисперсной фазы было обусловлено влиянием соседних капель на процесс диффузии вещества дисперсной фазы в дисперсионной среде.

Зависимости  $1/r^2$  от времени не явля-

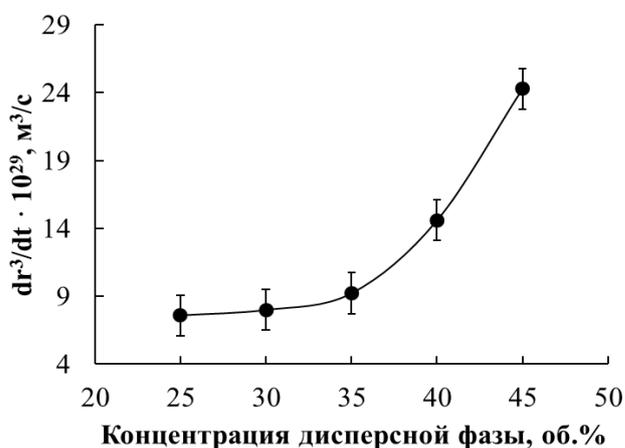


Рис. 8. Зависимость изменения  $dr^3/dt$  от концентрации дисперсной фазы в НЭ, стабилизированных Tween 80 и Span 80

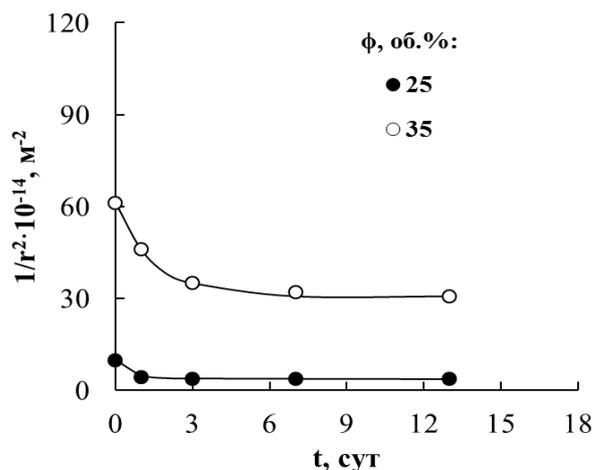


Рис. 9. Зависимости  $1/r^2$  от времени в НЭ, стабилизированных Tween 80 и Span 80

лись линейными на всем протяжении (рис. 9), что свидетельствовало о незначительном вкладе коалесценции в процесс укрупнения капель дисперсной фазы. На распределениях капель по размерам в начальный момент времени присутствовал только один максимум, соответствующий одиночным каплям. В течение 17 сут этот пик оставался, но его положение сдвигалось в область более высоких размеров. Через 2 ч появлялся на гистограммах второй пик, небольшой по высоте, который был обусловлен образованием флокул. С течением времени высота второго максимума увеличивалась, и наблюдалось сближение максимумов. Таким образом, в НЭ, стабилизированных Tween 80 и Span 80, рост капель в течение 17 сут был обусловлен оствальдовым созреванием и коагуляцией.

### **НЭ «масло-в-воде» с твердообразным адсорбционным слоем на поверхности капель дисперсной фазы**

Повысить устойчивость НЭ к оствальдову созреванию и коалесценции можно за счет создания твердообразной оболочки на поверхности капель дисперсной фазы. Для использования НЭ в качестве систем адресной доставки лекарственных веществ необходимо, чтобы компоненты эмульсий были биологически совместимыми. В фармацевтической промышленности при производстве препаратов, содержащих биологически-активные вещества, используют неионогенное ПАВ – Solutol HS 15. Tween 80, Tween 60, Span 80, Span 60 разрешены для применения в косметике, медицине и пищевой промышленности. Температуры плавления отдельных ПАВ – Solutol HS 15, Tween 60 и Span 60 были определены методом ДСК-ТГА и составили 36, 24 и 52 °С, соответственно. Т. к. температуры плавления данных ПАВ больше 20 °С, то такие ПАВ могут быть использованы для создания твердообразного адсорбционного слоя на поверхности капель дисперсной фазы в НЭ.

В работе исследовались НЭ, стабилизированные смесями: Solutol HS 15 + Span 60, Tween 60 +

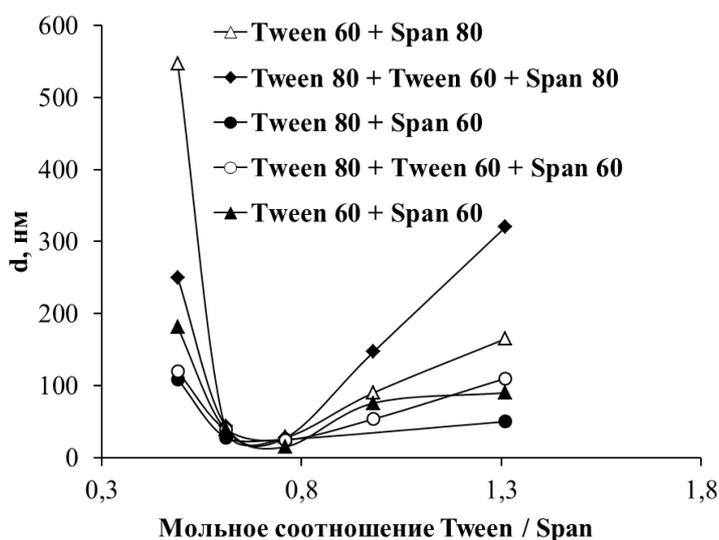


Рис. 10. Зависимости диаметра капель дисперсной фазы от мольных соотношений Tween / Span

Span 80, Tween 80 + Span 60, Tween 60 + Span 60, Tween 80 + Tween 60 + Span 80, Tween 80 + Tween 60 + Span 60. НЭ были получены методом температурной инверсии фаз.

НЭ с твердообразной оболочкой, состоящей из смеси Solutol HS 15 + Span 60, имели средний диаметр капель дисперсной фазы 25 нм, который не изменялся в течение 35 сут. Однако доля дисперсной фазы не превышала 10 об.%, поэтому их использование для инкапсулирования лекарственных веществ было нецелесообразно.

Для определения влияния мольного соотношения Tween / Span на дисперсность эмульсионных систем (рис. 10) исследовались НЭ, состоящие из 25 об.% углеводородного масла, 12,5 об.% смеси Tween 80, Tween 60, Span 80, Span 60 и водного раствора NaCl (0,17 М). В диапазоне мольных соотношений Tween / Span от 0,61 до 0,76 размер капель дисперсной фазы в НЭ был минимальным и составлял 20-30 нм.

В работе была изучена устойчивость НЭ, стабилизированных смесями Tween и Span (рис. 11). НЭ, стабилизированные смесью Tween 80 и Span 80 были наименее устойчивыми. Самыми устойчивыми были НЭ, в состав которых входил Span 60 в сочетании с Tween 80 и Tween 60. Твердообразный слой со Span 60 или со смесью Tween 60 и Span 60 образовывался на поверхности капель дисперсной фазы после инверсии фаз, тем самым замедлялся процесс укрупнения капель. В НЭ с Tween 60 и Span 80 твердообразная оболочка формировалась при более низких температурах, таким образом, начальный диаметр капель дисперсной фазы был выше. Размер капель в НЭ, стабилизированных смесями Tween 80 и Span 60, Tween 60 и Span 60, практически не изменялся в течение 45 сут. Таким образом, основной вклад в увеличение стабильности к остальдову созреванию вносило ПАВ с более низким значением ГЛБ – Span 60.

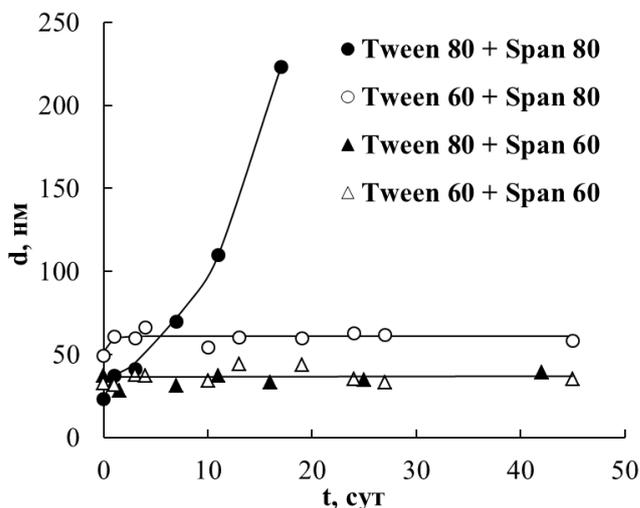


Рис. 11. Зависимости диаметра капель дисперсной фазы от времени существования НЭ. Доля дисперсной фазы – 25 об.%

Исследования свойств твердого адсорбционного слоя на поверхности капель в НЭ с Tween 60 и Span 60 с использованием ДСК-ТГА метода показали, в диапазоне температур от 23 до 52 °С имелось несколько не сильно различающихся по глубине мини-

мумов, которые по-видимому, характеризовали температуры плавления доменов с разным соотношением Tween 60 и Span 60 на поверхности капель в НЭ.

Глубокий минимум в диапазоне температур 62-71 °С был обусловлен инверсией фаз и трансформацией прямой эмульсии в обратную (рис. 12). Поверхность капель была неоднородная и состояла из включений различного размера и формы (рис. 13), что может служить косвенным подтверждением образования на поверхности капель доменов с разным соотношением ПАВ и, соответственно, с разной температурой плавления. Образование твердой оболочки на поверхности капель дисперсной фазы, состоящей из доменов с разной температурой плавления имеет определенные преимущества при использовании таких систем для трансдермальной доставки лекарственных веществ. Различная температура плавления доменов может способствовать постепенному выходу лекарственных веществ в зависимости от температуры кожного покрова и скорости трансэпидермального проникновения. При этом не будет нарушаться целостность оболочки, что обеспечит пролонгированное действие лекарственных веществ.

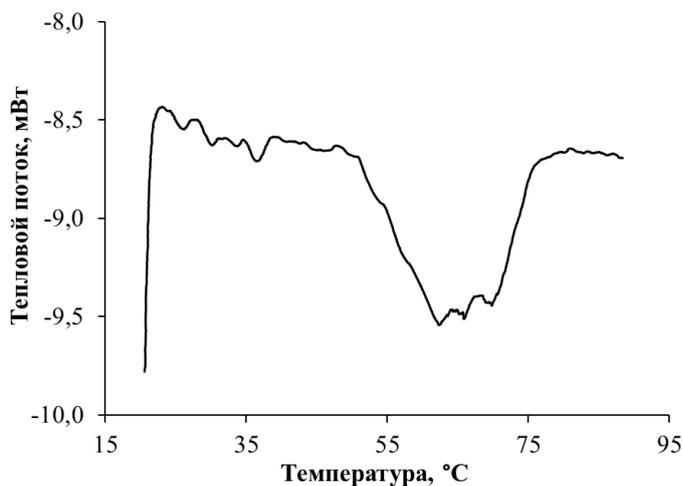


Рис. 12. Зависимость теплового потока от температуры для НЭ, стабилизированной смесью Tween 60 и Span 60

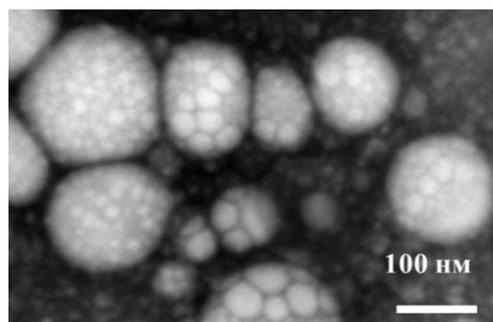


Рис. 13. Микрофотография НЭ, стабилизированной смесью Tween 60 + Span 60  
Концентрация ПАВ – 12,5 об.%, дисперсной фазы – 25 об.%

**Влияние инкапсулированных лекарственных веществ с низкой полярностью на дисперсность и устойчивость НЭ, стабилизированных Tween 60 и Span 60**

Капли дисперсной фазы в НЭ, стабилизированных Tween 60 и Span 60, представляют собой нанокapsулы, внутри которых могут быть инкапсулированы различные лекарственные вещества с низкой полярностью. В качестве лекарственных веществ в данной работе были использованы: (+) $\alpha$ -токоферол, гидрокортизон, нимесулид и куркумин. Средний диаметр капель дисперсной фазы без лекарственных веществ и с ле-

карственными веществами был практически одинаковым и составил  $30 \pm 3$  нм. Инкапсулирование данных лекарственных веществ не оказывало существенного влияния на средний размер капель.

Полученные НЭ были исследованы на устойчивость. В течение 30 сут диаметры капель изменялись незначительно и находились в пределах ошибки измерения (рис. 14).

Таким образом, инкапсулирование лекарственных веществ не оказывало значительного влияния на их устойчивость. Поэтому, разработанные НЭ с твердым адсорбционным слоем на поверхности могут быть использованы в качестве нанокапсул для доставки лекарственных веществ, например, трансдермальным способом.

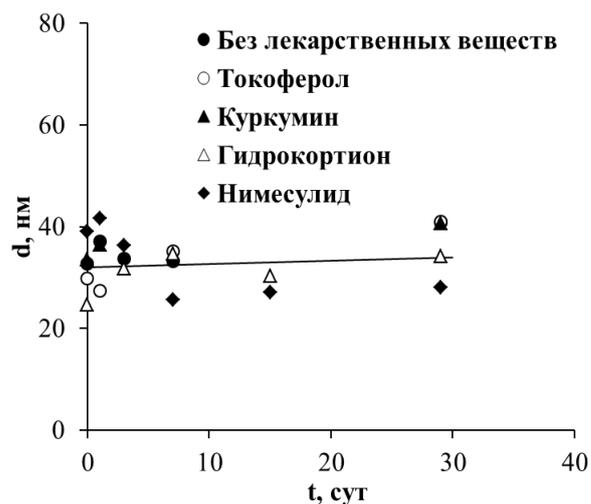


Рис. 14. Зависимости средних диаметров капель дисперсной фазы в НЭ, стабилизированных Tween 60 и Span 60, от времени

#### Выводы

1. Показано, что при использовании метода температурной инверсии фаз и метода инверсии фаз при изменении состава образуются НЭ с размером капель дисперсной фазы  $< 100$  нм при концентрации Brij 30 1,0-7,5 об.% и концентрации дисперсной фазы 10-40 об.% ; при концентрации Tween 80 + Span 80 от 5 до 10 об.% и концентрации дисперсной фазы 25-45 об. %
2. Установлено, что основным процессом, приводящим к укрупнению капель дисперсной фазы в НЭ, стабилизированных Brij 30 или Tween 80 + Span 80 с концентрацией дисперсной фазы 1-5 об.% являлось остальдово созревание. Скорость стационарной стадии остальдова созревания в НЭ с углеводородным маслом в качестве дисперсной фазы, стабилизированных Brij 30, составляла  $(1,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-29}$  м<sup>3</sup>/с. Для НЭ, стабилизированных Tween 80 + Span 80 –  $(1,1 \pm 0,3) \cdot 10^{-29}$  м<sup>3</sup>/с.
3. Показано, что в НЭ, стабилизированных Brij 30, с долей дисперсной фазы 17-35 об.% первые сутки после получения преобладала коагуляция, в последующее время - коалесценция. В НЭ, стабилизированных Tween 80 + Span 80, уменьшение дисперсности было обусловлено остальдовым созреванием и коагуляцией.
4. Получены НЭ с твердообразной оболочкой ПАВ - Solutol HS 15 + Span 60. Средний диаметр капель дисперсной фазы, равный 25 нм, не изменялся в течение 35 сут, од-

нако доля дисперсной фазы не превышала 10 об.%, поэтому их использование для инкапсулирования лекарственных веществ нецелесообразно.

5. Получены НЭ с твердообразной оболочкой ПАВ - Tween 60 + Span 60, Tween 80 + Span 60 на поверхности капель дисперсной фазы диаметром  $30 \pm 3$  нм. Доля дисперсной фазы в таких НЭ достигала 40 об.%. Средний диаметр капель в таких НЭ не изменялся в течение 45 сут.
6. Определено, что в НЭ с твердообразной оболочкой ПАВ основной вклад в увеличение стабильности к остальдову созреванию вносило ПАВ с более низким значением ГЛБ – Span 60. Показано, что твердообразная оболочка на поверхности капель дисперсной фазы состояла из доменов с разной температурой плавления.
7. Получены нанокapsулы, содержащие неполярные лекарственные вещества: (+)α-токоферол, гидрокортизон, куркумин, нимесулид. Показано, что инкапсулирование данных лекарственных веществ не оказывало существенного влияния на дисперсность и устойчивость нанокapsул на основе НЭ.

**Основное содержание работы изложено в следующих статьях:**

1. Королева М.Ю., Наговицына Т.Ю., Быданов Д.А., Юртов Е.В. Прямые наноэмульсии, стабилизированные смесями неионогенных ПАВ // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 38. № 4. С. 119-125.
2. Koroleva M., Nagovitsina T., Yurtov E. Properties of nanocapsules obtained from oil-in-water nanoemulsions // Mendeleev Communication. 2015. Vol. 25. P. 389-390.

**...в тезисах докладов на международных и всероссийских конференциях:**

3. Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю. Наноэмульсии М/В, стабилизированные Brij 30 // Сб. тр. II Всерос. школы-семинара студентов, аспирантов и молодых ученых по тематическому направлению деятельности национальной нанотехнологической сети «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества». Москва, 2011. С. 109-114.
4. Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю. Влияние концентрации Brij 30 на скорость остальдова созревания в наноэмульсиях // Сб. научн. трудов «Успехи в химии и химической технологии». Москва, 2011. Т. XXV. № 8 (124). С. 23-27.
5. Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю., Юртов Е.В. Получение прямых наноэмульсий методом температурной инверсии фаз // Сб. научн. трудов Междунар. конф. «Химическая технология». Москва, 2012. Т. 2. С. 115-119.
6. Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю., Юртов Е.В. Получение наноэмульсий методом температурной инверсии фаз для целевой доставки лекарственных средств // Сб. научн. трудов «Новые химико-фармацевтические технологии». Москва, 2012. С. 218-220.

7. Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю., Юртов Е.В. Наноэмульсии «масло в воде», стабилизированные Tween 80 и Span 80 // Сб. матер. III Всерос. молодеж. конф. с элементами научной школы «Функциональные наноматериалы и высокочистые вещества». Москва, 2012. С. 434-435.
8. Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю. Получение прямых наноэмульсий, стабилизированных Tween 80 и Span 80, низкоэнергетическим методом // Сб. научн. трудов «Успехи в химии и химической технологии». Москва, 2012. Т. XXVI. № 7 (136). С. 82-84.
9. Nagovitsina T.Yu., Koroleva M.Yu. Nanoemulsion with Tween 80 and Span 80 prepared by low-energy and high-energy emulsification methods // The IV International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics. Moscow, 2013. P. 266-268.
10. Наговицына Т.Ю., Фадеева Е.Ю., Королева М.Ю. Получение прямых наноэмульсий, стабилизированных смесью неионогенных ПАВ // Сб. научн. трудов «Успехи в химии и химической технологии». Москва, 2013. Т. XXVII. № 6 (146). С. 110-113.
11. Наговицына Т.Ю., Быданов Д.А., Королева М.Ю. Прямые наноэмульсии, стабилизированные Tween 80, Tween 60, Span 80, Span 60 // Сб. тезисов Пятой ежегодной конф. «Нанотехнологического общества России». Москва, 2013. С. 155 – 157.
12. Наговицына Т.Ю., Быданов Д.А., Фадеева Е.Ю., Королева М.Ю., Юртов Е.В. Наноэмульсии масло в воде, стабилизированные Cremophor, Solutol и Span 60 // Сб. научн. трудов «Новые химико-фармацевтические технологии». Москва, 2014. С. 80-82.
13. Быданов Д.А., Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю., Юртов Е.В. Получение и исследование коллоидно-химических свойств наноэмульсий, стабилизированных Solutol HS 15 и Span 60 // Сб. научн. трудов «Успехи в химии и химической технологии». Москва, 2014. Т. XXVIII. № 6 (155). С. 43-45.
14. Фадеева Е.Ю., Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю. Влияние Carborol 940 на реологические свойства наноэмульсий, стабилизированных неионогенными ПАВ // Сб. научн. трудов «Успехи в химии и химической технологии». Москва, 2014. Т. XXVIII. № 6 (155). С. 70-72.
15. Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю. Устойчивость наноэмульсий, стабилизированных неионогенными ПАВ // Сб. тез. докл. III Всероссийского симпозиума с международным участием по поверхностно-активным веществам «ПАВ 2015». Санкт-Петербург, 2015. С. 190-191.
16. Наговицына Т.Ю., Королева М.Ю., Юртов Е.В. Оствальдово созревание в наноэмульсиях, стабилизированных Tween и Span // Сб. научн. трудов «Успехи в химии и химической технологии». Москва, 2015. Т. XXIX. № 6. С. 123-125.
17. Наговицына Т.Ю., Горбачевский О.С., Королева М.Ю. Наноэмульсии и твердые липидные частицы с неполярными лекарственными препаратами // Сб. научн. трудов Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Химическая технология функциональных наноматериалов». Москва, 2015. С. 145-147.