

На правах рукописи

Тихонова Татьяна Владимировна

**СИНТЕЗ И КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
МИКРОЭМУЛЬСИЙ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ
ОКСИЭТИЛИРОВАННЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ЖИРНЫХ
КИСЛОТ И ГЛИЦЕРИНА**

02.00.11 – Коллоидная химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2013

Работа выполнена на кафедре технологии химико-фармацевтических и косметических средств Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Авраменко Григорий Владимирович
РХТУ им. Д.И. Менделеева,
заведующий кафедрой технологии химико-фармацевтических и косметических средств

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Королева Марина Юрьевна
РХТУ им. Д.И. Менделеева,
профессор кафедры наноматериалов
и нанотехнологии

кандидат химических наук, доцент
Богданова Юлия Геннадиевна,
МГУ им. М.В. Ломоносова,
старший научный сотрудник
кафедры коллоидной химии

Ведущая организация: Московский государственный
университет дизайна и технологии

Защита состоится «24» декабря 2013 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.204.11 в РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в кабинете гуманитарных знаний (ауд.431).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат разослан «22» ноября 2013 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.11



Мурашова Н.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы возможности применения многих лекарственных препаратов значительно расширились благодаря разработке трансдермальных терапевтических композиций. Применение таких систем обеспечивает экономичность целенаправленного использования лекарственных субстанций при сохранении лечебного эффекта, что делает лечение дешевле, а уникальные препараты – доступнее.

Основной путь проникновения лекарственных веществ через кожу – это диффузия по межклеточным промежуткам рогового слоя, которая возможна при условии сродства компонентов препарата и липидов кожи. В этом плане новые перспективы открывает применение обратных микроэмульсий (далее МЭ). Нанодисперсное состояние таких систем и способность к солюбилизации больших объемов водорастворимых лекарственных субстанций, биологически-активных веществ, а также ферментов (с сохранением их каталитической активности) определяет их высокую эффективность в отношении переноса таких веществ через роговой слой и доставку в системный кровоток. Важной задачей при разработке МЭ медицинского назначения является грамотный подход к выбору поверхностно-активных компонентов, которые должны быть нетоксичными, а также обладать способностью встраиваться в липидный матрикс эпидермиса без нарушения функции клеток кожи.

Цель работы заключалась в разработке коллоидно-химических основ синтеза микроэмульсий, стабилизированных оксиэтилированными производными жирных кислот и глицерина, для трансдермального переноса биологически-активных веществ.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- Выявить условия понижения межфазного натяжения до ультранизких величин бинарными смесями ПАВ с высоким и низким значениями гидрофильно-липофильного баланса (далее ГЛБ) на границе двух конденсированных сред различной природы;
- Синтезировать и установить температурные и концентрационные области существования образующихся микроэмульсий;

- Определить структурные переходы в микроэмульсиях с использованием различных физико-химических методов;
- Установить закономерности влияния электролитов на величину перколяционного перехода и положение фазовых границ существования микроэмульсий.

Научная новизна работы. Разработаны коллоидно-химические основы получения микроэмульсий для трансдермального переноса биологически-активных веществ. Обнаружены и исследованы синергетические эффекты, заключающиеся в понижении межфазного натяжения до предельно низких величин (10^{-1} мДж/м²) на границе вода/масло бинарными смесями полиглицерил-6 диолеата (далее ПО) и ПЭГ-8 каприли/каприк глицерида (далее ЛАС). Синтезированы микроэмульсии вода/ЛАС_ПО/масло, для которых установлены структурные переходы от капельной микроэмульсии типа вода/масло к перколяционному кластеру и, далее, к бинепрерывной системе. Смоделированы процессы обмена и переноса ионов в каплях микроэмульсий.

Практическая значимость. Комплекс полученных результатов и установленных закономерностей может служить основой для разработки лекарственных препаратов с контролируемой доставкой водорастворимых субстанций. Регулирование условий синтеза микроэмульсий позволяет обеспечить получение препаратов как пролонгированного, так и форсированного действия. Микроэмульсии, стабилизированные оксигенированными производными жирных кислот и глицерина, могут быть использованы в качестве базовой композиции при получении трансдермальных препаратов.

Личный вклад автора. На всех этапах работы автор принимал непосредственное участие в планировании и выполнении экспериментов, анализе и интерпретации результатов и формулировании выводов.

Апробация работы. Результаты исследования докладывались и обсуждались на 17^{ой} Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии "МКХТ-2003" (Москва, 2003); VIII Международной научно-практической конференции «Косметические средства и сырье: безопасность и эффективность» (Москва, 2003); 3rd Meeting on Chemistry&Life (Brno, Czech Republic, 2005); X Юбилейной Международной научно-практической конференции «Косметические средства и сырье: безопасность и эффективность» (Москва, 2005); XIII Международной конфе-

ренции «Поверхностные силы» (Москва, 2006); Всеукраинской конференции "Актуальные проблемы химии и физики поверхности", посвященной 25-летию Института химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины (Киев, 2011); Научно-практической конференции «Технология и анализ косметических средств и фармацевтических препаратов» (Москва, 2011); I Всероссийском симпозиуме по поверхностно-активным веществам (Казань, 2011); Научно-практической конференции «Новые химико-фармацевтические технологии» (Москва, 2012); IV Международной конференции по коллоидной химии и физико-химической механике (Москва, 2013).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных публикаций, из них 8 статей, в том числе 5 – в ведущих научных журналах и изданиях включенных в перечень ВАК. А также – 6 тезисов докладов научных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 127 страницах машинописного текста, включает 18 таблиц и 71 рисунок. Список литературы содержит 139 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель и основные задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе представлен обзор научной литературы, в котором рассмотрены особенности процессов мицеллообразования, солюбилизации и микроэмульгирования в неводных средах; экспериментальные методы определения границ существования микроэмульсий обратного и бинепрерывного типа. Особое внимание уделено явлению электрической перколяции в микроэмульсиях.

Во второй главе приведены характеристики исходных реагентов и материалов, а также методики экспериментов. В качестве водо-маслорастворимых ПАВ использовали оксиэтилированные производные жирных кислот и глицерина с высокими значениями ГЛБ от 10,5 до 15, такие как: ПЭГ-8 стеарат (далее ПЭГ-8СТ), ПЭГ-7 глицерил кокоат (далее ПЭГ-7ГК), ПЭГ-10 полиглицерил-2-лаурат (далее ПЭГ-10Л), ЛАС.

Поверхностное натяжение водных растворов определяли методом максимального давления в пузырьке воздуха на приборе Ребиндера. Межфазное натяжение на границе двух конденсированных сред определяли методом веса-объема капли на стагмометре ТС-01. Для измерения электропроводности МЭ применяли кондуктометр

марки FE30-Kit. Исследование вязкости микроэмульсий проводили методом капиллярной вискозиметрии при помощи вискозиметра Уббелодде. Гидродинамический радиус частиц измеряли методом фотон-корреляционной спектроскопии на установке ФК-22. Методом акустической спектроскопии фиксировали границы начала и завершения процесса микроэмульгирования на приборе HR-US 102 спектрометр. Все измерения проводились при температуре 25 °С.

В третьей главе представлены результаты определения адсорбционных характеристик ПАВ на межфазной границе вода/воздух и особенности мицеллообразования на межфазной границе вода/масло для индивидуальных ЛАС и ПО, а также их бинарных смесей, на базе которых синтезированы микроэмульсии. Анализ вискозиметрических, кондуктометрических, акустических и температурных данных позволил установить границы областей существования МЭ.

Для получения микроэмульсий требовалось обеспечить предельно низкое межфазное натяжение, что возможно только при использовании, как минимум, двух поверхностно-активных веществ с низким и высоким значениями ГЛБ. Для ряда маслорастворимых ПАВ с величинами ГЛБ от 10,5 до 15 были определены адсорбционные характеристики на границе вода/воздух (рис.1, табл.1).

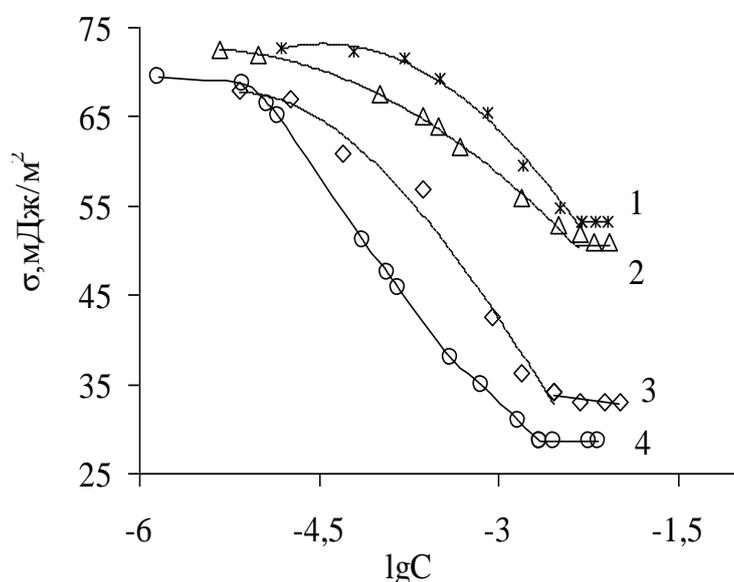


Рис. 1. Изотермы поверхностного натяжения водных растворов ПАВ: ПЭГ-8СТ (1), ПЭГ-7ГК(2), ПЭГ-10Л (3), ЛАС (4)

Полученные данные показали, что максимально, до 28,7 мДж/м² (табл.1), поверхностное натяжение способен снижать ЛАС (рис. 1, кривая 4). Также показано (табл.1), что ЛАС обладает наибольшим значением поверхностной активности ($1,4 \frac{\text{мДж} \cdot \text{м}}{\text{моль}}$) и наименьшей величиной ККМ (2,2 ммоль/л). Вследствие этого для дальнейших исследований в качестве ПАВ с высоким значением ГЛБ – 14, был выбран именно ЛАС.

Таблица 1.

Поверхностные и объемные характеристики ПАВ

ПАВ	$g, \frac{\text{мДж} \cdot \text{м}}{\text{моль}}$	$A_{\infty} \cdot 10^6, \frac{\text{моль}}{\text{м}^2}$	$S_0, \text{нм}^2$	ККМ, ммоль/л	$\sigma_{\text{min}}, \text{мДж/м}^2$
ЛАС	1,4	9,3	0,2	2,2	28,7
ПЭГ-10Л	0,7	12,7	0,1	2,9	34,1
ПЭГ-7ГК	0,1	4,8	0,3	3,5	51,0
ПЭГ-8СТ	0,1	4,4	0,4	4,8	53,2

В качестве ПАВ с низким значением ГЛБ – 4 использовали полиглицерил-6-диолеат, в течение длительного периода применяемый в пищевой промышленности и способный разлагаться бактериями кожного сала до свободной жирной кислоты. Вторым этапом работы было определение коллоидно-химических характеристик индивидуальных ЛАС, ПО и их бинарных смесей на границе вода/масло. В качестве масел использовали минеральное масло (далее ММ) и каприлик/каприк триглицерид (далее ККГ), отличающиеся по полярности и разрешенные к применению в производстве медицинских препаратов. На рисунках 2 и 3 представлены изотермы межфазного натяжения, $\gamma(\text{лгс})$, растворов индивидуальных ЛАС (рис.2) и ПО (рис.3) на границах вода/ККГ и вода/ММ. Кривые имеют классический вид для мицеллообразующих ПАВ с

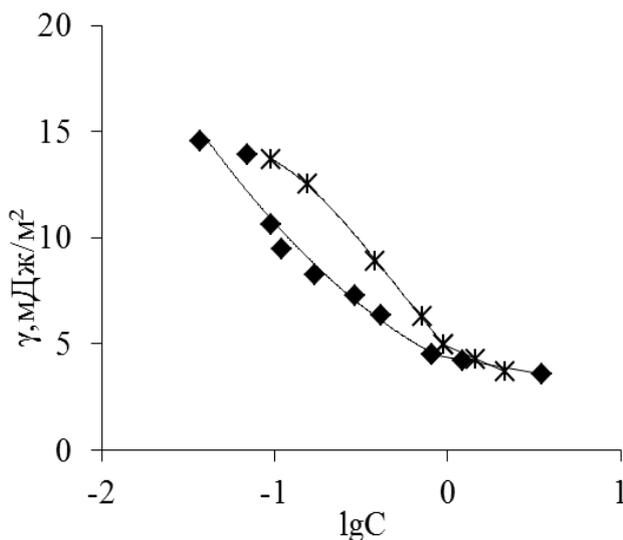


Рис.2. Изотерма межфазного натяжения ЛАС на границе вода/масло:(♦) - ККГ, (*) - ММ

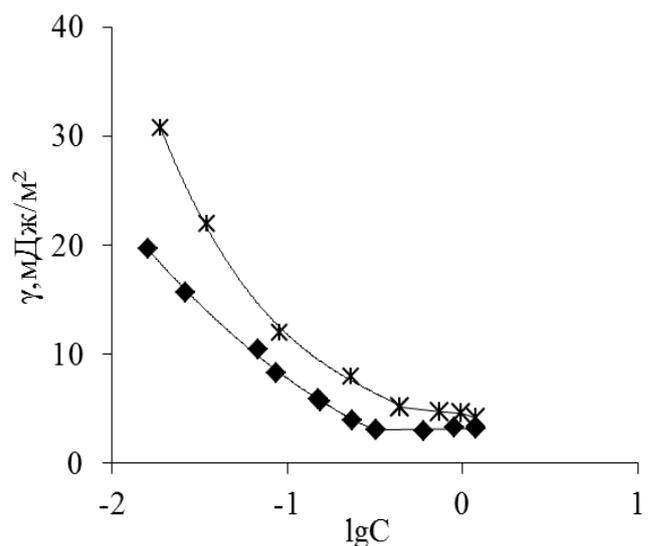


Рис.3. Изотерма межфазного натяжения ПО на границе вода/масло:(♦) - ККГ, (*) - ММ

характерными изломами при достижении критической концентрации мицеллообразования. В то же время, изотермы межфазного натяжения для бинарных смесей ЛАС и ПО (рис. 4 и 5) имеют ряд отличий. Из таблицы 2 видно, что величины минимального межфазного натяжения индивидуальных ПАВ расположены в интервале 3-5 мДж/м², что недостаточно для процесса самопроизвольного диспергирования.

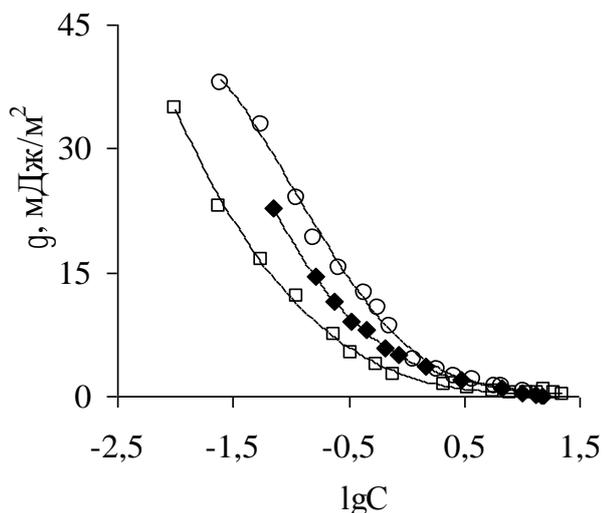


Рис. 4. Изотермы межфазного натяжения бинарных смесей ЛАС-ПО на границе вода-ММ: X=0,8(○), 0,5(◆), 0,2(□)

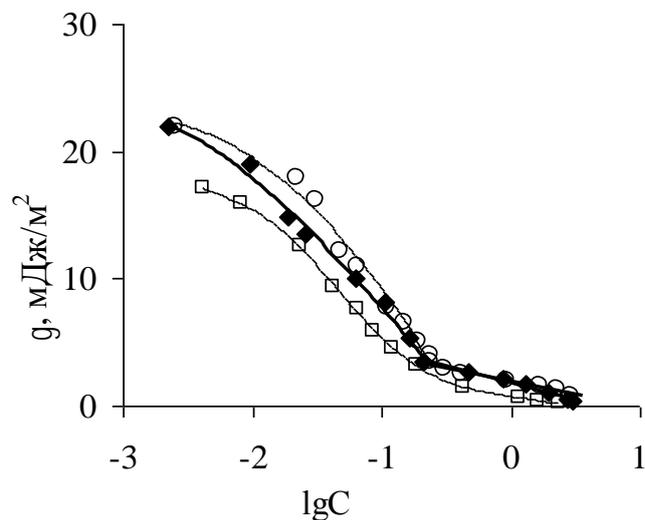


Рис. 5. Изотермы межфазного натяжения бинарных смесей ЛАС/ПО на границе вода-ККГ: X=0,8(○), 0,5(◆), 0,2(□)

В свою очередь, применение бинарных смесей ПАВ позволяет достигать ультранизких значений межфазного натяжения (порядка десятых долей мДж/м²) при всех исследованных соотношениях ПАВ как на границе вода/ММ, так и на границе вода/ККГ (табл.2.). Такие результаты свидетельствуют о синергетном действии бинарных смесей ЛАС и ПО на межфазной границе.

Таблица 2.

Минимальная величина межфазного натяжения на границе конденсированных сред, где x-мольная доля ЛАС в смеси ПАВ

Масло	Минеральное масло					ККГ				
	ЛАС	ПО	ЛАС- ПО			ЛАС	ПО	ЛАС- ПО		
			x=0,2	x=0,5	x=0,8			x=0,2	x=0,5	x=0,8
γ_{\min} , мДж/м ²	4,7	4,6	0,5	0,3	0,2	4,4	3,0	0,2	0,1	0,1

На изотермах межфазного натяжения для смесей характерный излом можно наблюдать только при мольной доле ЛАС 0,5 и 0,8 (рис. 5, граница вода/ККГ). Поэтому именно для таких систем с применением термодинамического подхода, предложенного Д. Н. Рубиным к неидеальной мицеллярной смеси, была рассчитана мольная доля ЛАС и ПО в смешанной мицелле ($X_{ЛАС}^m$ и $X_{ПО}^m$) и определен параметр взаимодействия ПАВ (β^m) в мицеллах (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о возможности регулирования процессов микроэмульгирования в зависимости от соотношения поверхностно-активных веществ.

Таблица 3.
Параметры взаимодействия (β^m) молекул ПАВ и мольная доля ЛАС в смешанной мицелле на границе вода/ККГ

x	β^m	$X_{ЛАС}^m$	$X_{ПО}^m$
0,5	-3,0	0,4	0,6
0,8	-1,7	0,4	0,6

Основным условием проявления синергизма по М. Розену, который наблюдается в исследуемых системах, является отрицательная величина параметра β^m (табл.3). Также можно заметить, что значения мольной доли ЛАС ($X_{ЛАС}^m$) в

смешанной мицелле меньше величины мольной доли ПО ($X_{ПО}^m$) (табл.3). Таким образом, в обоих случаях мицеллы более обогащены гидрофобным ПО.

На основе полученных результатов были синтезированы микроэмульсии вода/ЛАС_ПО/ККГ, для которых методом титрования определены фазовые границы существования (рис. 6 и 7).

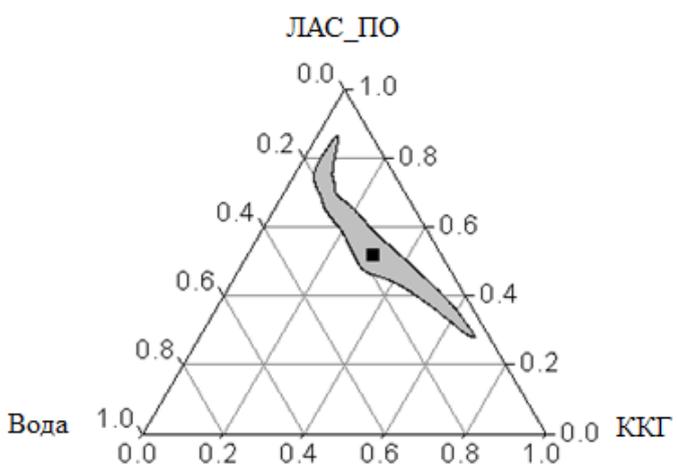


Рис. 6. Фазовая диаграмма водно-органической системы вода/ЛАС_ПО/ККГ ($x=0,5$)

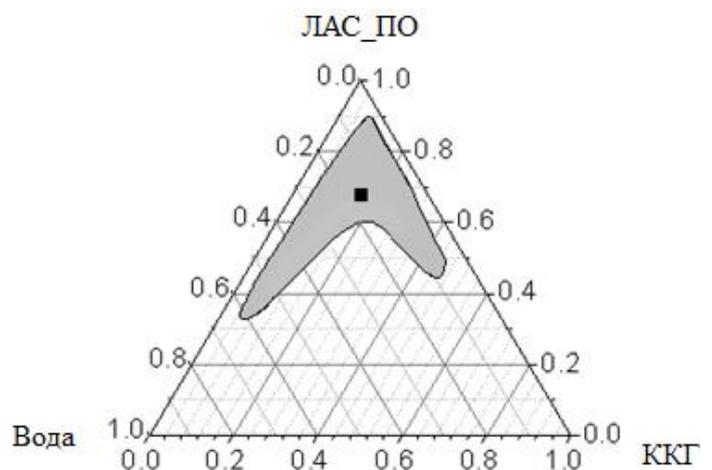


Рис. 7. Фазовая диаграмма водно-органической системы вода/ЛАС_ПО/ККГ ($x=0,8$)

В таблице 4 представлены результаты динамического светорассеяния каплями микроэмульсий состава которых указаны точками на рис. 6 и 7. Размеры капель не превышают 100 нм (табл.4), таким образом, полученные системы можно отнести к микроэмульсиям.

Таблица. 4.
Параметры дисперсности микроэмульсий

Мольная доля ЛАС в смеси ПАВ	Диаметр капель микроэмульсии, нм
$x=0,5$	83 ± 3
$x=0,8$	74 ± 1

Предполагаемая микроэмульсионная трансдермальная терапевтическая система будет контактировать с телом человека при температурах 35,5 - 40°C. Поэтому важной составляющей исследования

являлось определение верхнего температурного предела существования ($T_{п}$) микроэмульсии, выше которого система на базе неионогенных ПАВ теряет агрегативную устойчивость и расслаивается на отдельные фазы. При этом последующее понижение температуры приводит к самопроизвольному восстановлению системы. На рисунках 8 и 9 приведены зависимости верхнего температурного предела существования микроэмульсий при различных соотношениях ПАВ/ККГ.

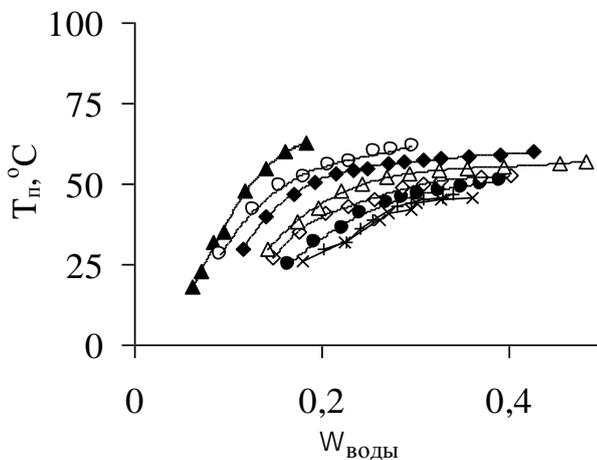


Рис. 8. Зависимость верхнего температурного предела существования МЭ от содержания воды. ПАВ/ККГ ($x=0,5$): (▲) – 5:5; (○) – 5,5:4,5; (◆) – 6:4; (△) – 6,5:3,5; (◇) – 7:3; (●) – 7,5:2,5; (×) – 8:2; (+) – 8,5:1,5

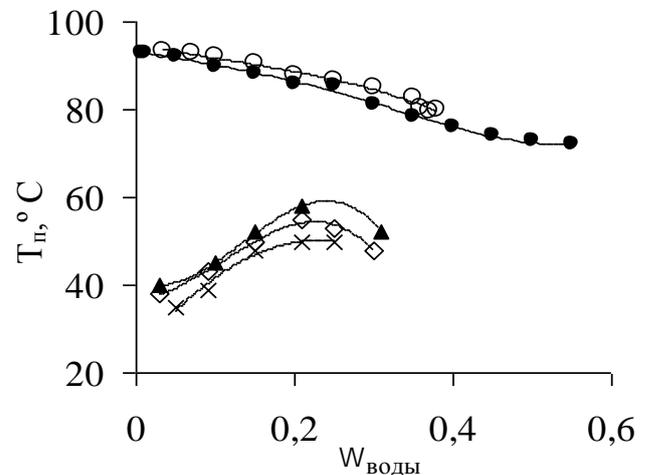


Рис. 9. Зависимость верхнего температурного предела существования МЭ от содержания воды. ПАВ/ККГ ($x=0,8$): (×) – 6:4; (◇) – 6,5:3,5; (▲) – 7:3; (○) – 8:2; (●) – 8,5:1,5

По результатам температурных исследований, на фазовых треугольниках были выделены области существования микроэмульсий, температуры помутнения которых лежат выше 40°C (рис.10 и 11).

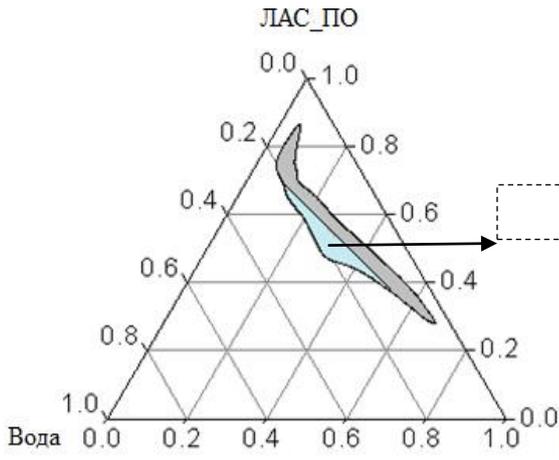


Рис. 10. Фазовая диаграмма водно-органической системы вода/ЛАС_ПО/ККГ ($x=0,5$)

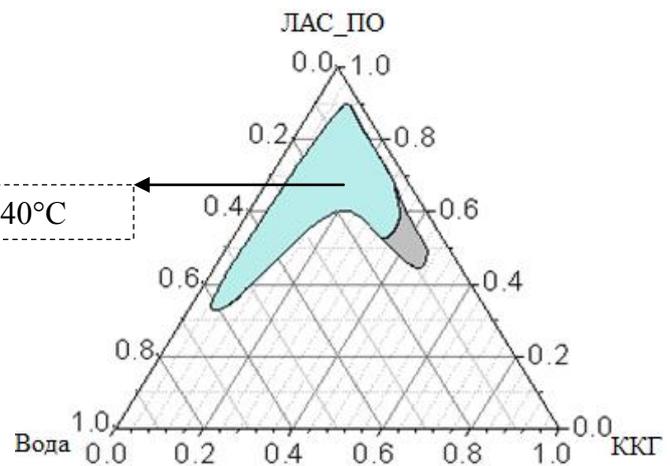


Рис. 11. Фазовая диаграмма водно-органической системы вода/ЛАС_ПО/ККГ ($x=0,8$)

Следует отметить, что области существования микроэмульсий лежат в довольно широком диапазоне концентраций воды и масла. Для составов с мольной долей ЛАС в смеси ПАВ - 0,5 (рис.10) максимально достигнутое содержание водной фазы не превышает 0,21 массовых долей воды. В МЭ, содержащих гидрофильный ЛАС с мольной долей 0,8, границы существования сдвинуты в область больших концентраций микроэмульгированной воды (рис.11) – до 0,65 массовых долей.

Высокое включение водной фазы предполагает наличие различных типов МЭ (обратных и бинепрерывных). Структура бинепрерывных МЭ представляет собой образование кластеров, соединенных между собой, где масляная и водная фаза одновременно являются непрерывными.

Поэтому далее взаимодополняющими физико-химическими методами (вискозиметрии, кондуктометрии), а также методом акустической спектроскопии были определены концентрационные диапазоны МЭ, в которых происходят структурные изменения.

Переход от обратной микроэмульсии к бинепрерывной характеризуется резким ростом вязкости системы. В составах с мольной долей ЛАС 0,5 такое поведение наблюдается только при соотношении ПАВ/ККГ-6:4 (рис.12), а при мольной доле ЛАС 0,8 при соотношении ПАВ/ККГ – 8:2. (рис. 13).

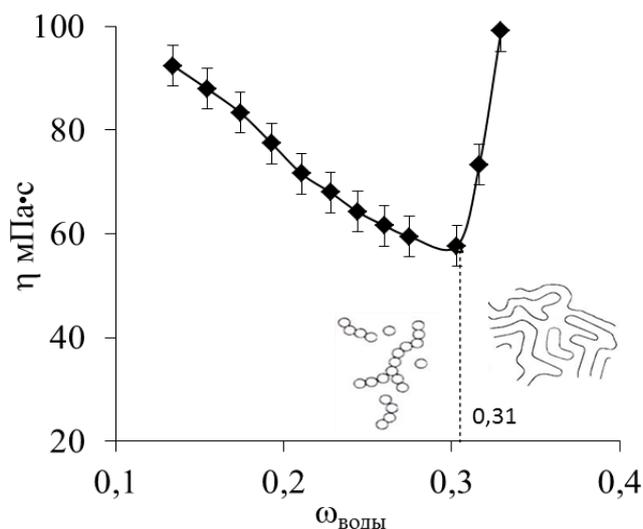


Рис.12. Зависимость динамической вязкости МЭ от содержания воды в системе при $x=0,5$ ($T=25^{\circ}\text{C}$)

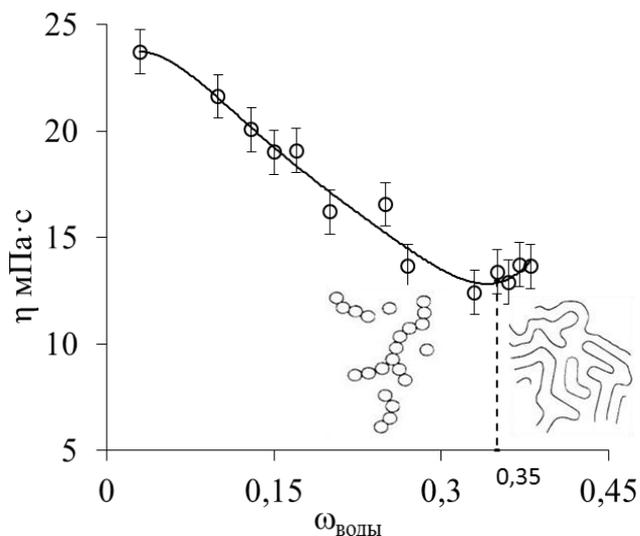


Рис.13. Зависимость динамической вязкости МЭ от содержания воды в системе при $x=0,8$ ($T=25^{\circ}\text{C}$)

На изотермах вязкости выделены значения массовых долей воды, при которых происходит образование бинепрерывной структуры в микроэмульсиях. Так, для составов с мольной долей ЛАС 0,5 это значение составляет 0,31, а при мольной доле ЛАС 0,8 – 0,35. К аналогичным заключениям приводят результаты, полученные кондуктометрическим методом. Из рисунков 14 и 15 видно, что значения массовых долей воды, при которых происходит резкое изменение удельной электропроводности, совпадают с данными по вискозиметрии (рис. 12 и 13).

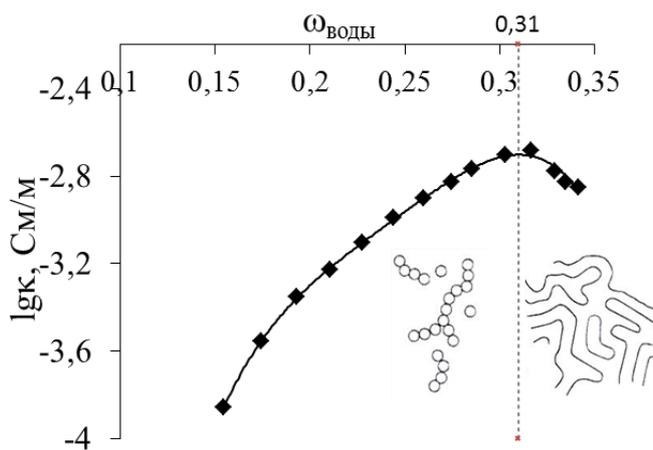


Рис.14. Зависимость удельной электропроводности МЭ от содержания воды в системе при $x=0,5$ ($T=25^{\circ}\text{C}$)

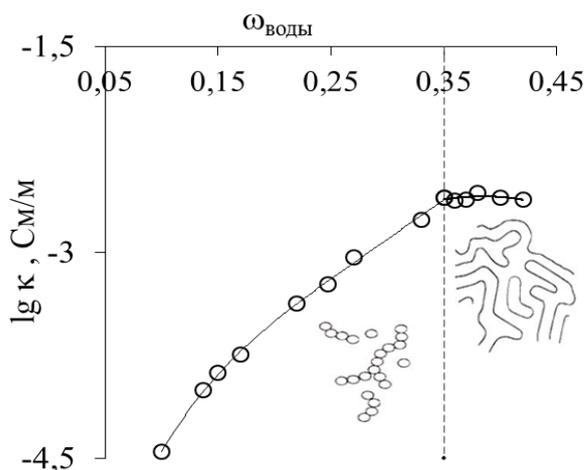


Рис.15. Зависимость удельной электропроводности МЭ от содержания воды в системе при $x=0,8$ ($T=25^{\circ}\text{C}$)

На рисунке 16 приведены типичные зависимости приращения скорости распространения ультразвука (δU) от содержания воды в системе вода/ЛАС_ПО/ККГ ($x=0,8$). Рост величины приращения скорости прохождения ультразвука при введении воды в систему с соотношением ПАВ/ККГ – 8:2 (рис.16, кривая 1) свидетельствует о самопроизвольном микроэмульгировании. При достижении в системе 0,23 массовых долей воды наблюдается скачок значений δU (рис.16, кривая 1) и регистрируется резкий рост удельной электропроводности (рис.17). Такое поведение характеризует начало процесса слияния капель друг с другом и возникновение протяженных каналов воды. Таким образом, здесь уже идет образование бинепрерывной микроэмульсии.

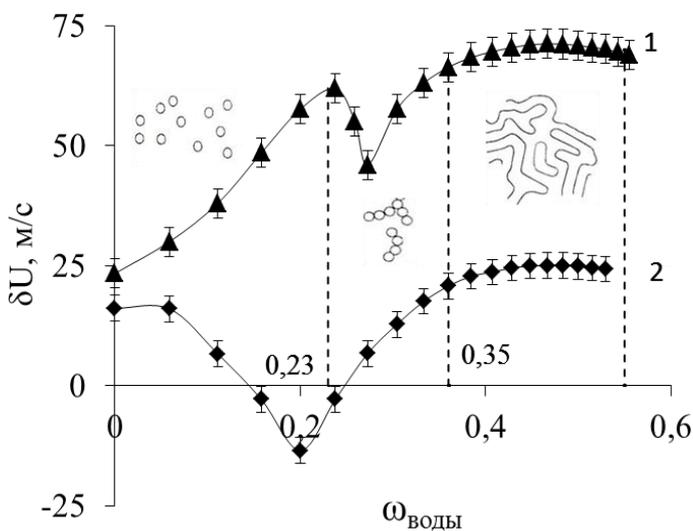


Рис. 16. Зависимость приращения скорости ультразвука от содержания воды в системе. ПАВ/ККГ: (\blacklozenge) – 7:3; (\blacktriangle) – 8:2 ($x=0,8$), ($T=25^\circ\text{C}$)

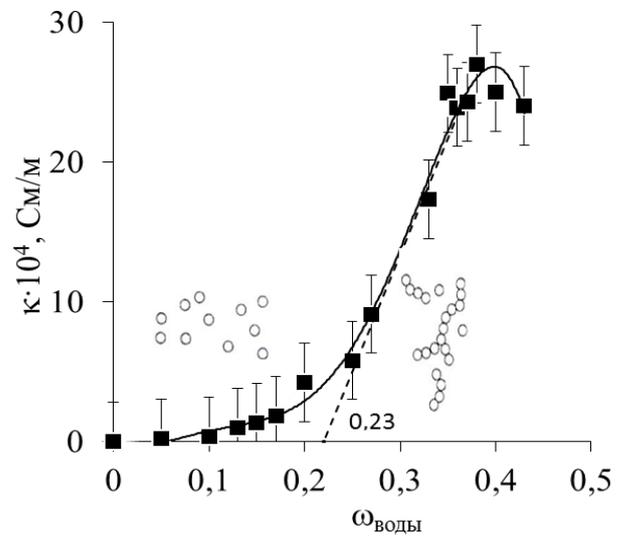


Рис. 17. Зависимость удельной электропроводности системы вода/ЛАС_ПО/ККГ от содержания воды в системе. ПАВ/ККГ – 8:2 ($x=0,8$), ($T=25^\circ\text{C}$)

Выход на плато при 0,35 массовых долях воды (рис. 16, кривая 1), а также резкое изменение величины электропроводности (рис.15), подтверждают факт образования непрерывных каналов воды.

По результатам вискозиметрических, кондуктометрических и акустических исследований на фазовых треугольниках были выделены границы существования бинепрерывных МЭ (рис.18 и 19).

Следующий этап работы заключался в моделировании процессов переноса электролитов в изучаемых микроэмульсиях. С явлением проводимости в микро-

эмульсиях, содержащих электролиты, связано понятие «перколяции», в основе которого лежит процесс кластеризации (ассоциации) обращенных мицелл, позволяющий ионам “перескакивать” с капли на каплю при обмене веществом в процессе их кратковременного слияния.

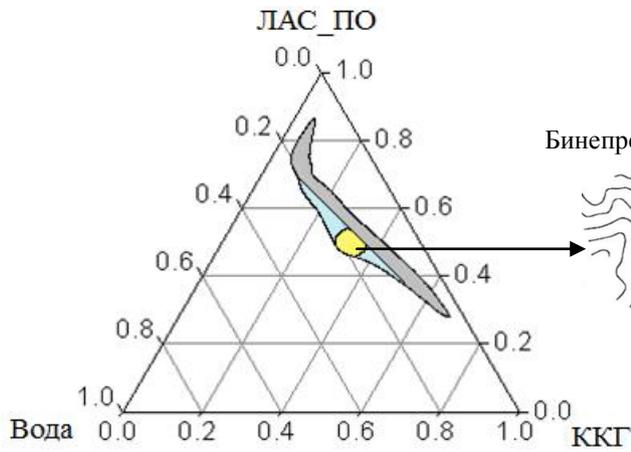


Рис. 18. Фазовая диаграмма системы вода/ЛАС_ПО/ККГ ($x=0,5$)

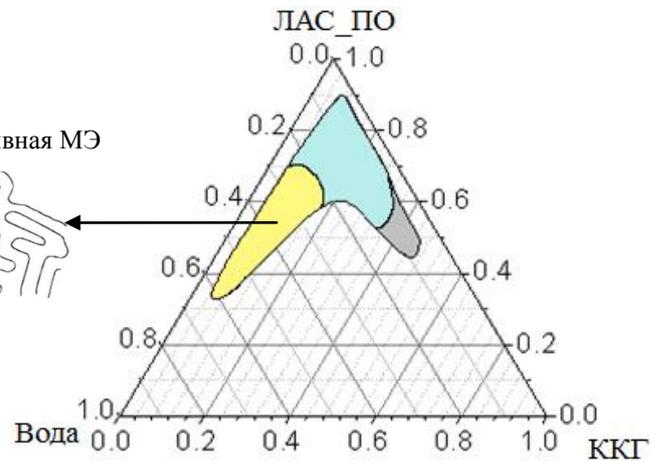


Рис. 19. Фазовая диаграмма системы вода/ЛАС_ПО/ККГ ($x=0,8$)

На рисунках 20 и 21 представлены зависимости, показывающие наличие температурной и объемной электрической перколяции в микроэмульсиях, в водную фазу которых вводили хлорид натрия до достижения концентрации в системе 0,1 моль/л.

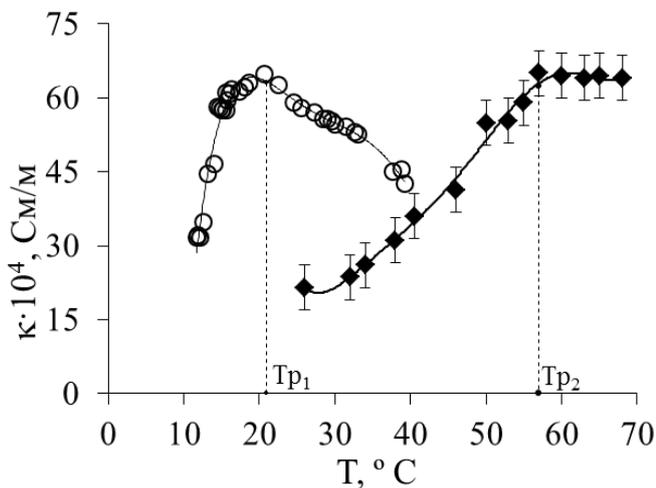


Рис.20. Политермы удельной электропроводности МЭ вода_NaCl/ЛАС_ПО/ККГ от массовой доли воды: (○)- $x=0,5$; (◆)- $x=0,8$.

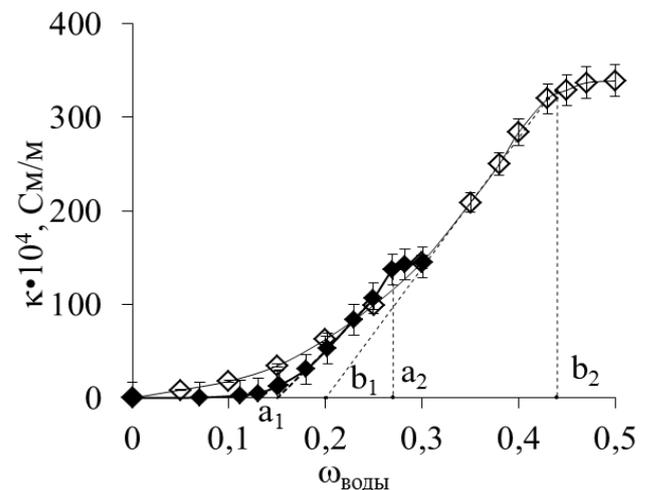


Рис.21. Зависимость удельной электропроводности МЭ вода_NaCl/ЛАС_ПО/ККГ от массовой доли воды: (◆)- $x=0,5$; (◇)- $x=0,8$, ($T=25^{\circ}\text{C}$)

С ростом содержания воды и температуры в МЭ происходит слияние капель дисперсной фазы и образование структурированной системы из агрегатов водных ка-

пель, в результате этого происходит рост электропроводности микроэмульсии (рис.20 и 21).

Интервалы, характеризующие объемную перколяцию (рис.21) при мольной доле ЛАС 0,5 в смеси ПАВ лежат в пределах $a_1-a_2 = 0,15-0,27$ массовых долей воды, а при $x=0,8$: $b_1-b_2 = 0,2-0,44$ массовых долей воды. При мольной доле ЛАС 0,8 способность системы включать большие объемы воды, содержащие NaCl, предполагает и улучшенный транспорт ионов при трансдермальном переносе. Температурная перколяция при $x=0,5$ характеризуется температурой перколяционного перехода $T_{p1}=21^{\circ}\text{C}$, что ограничивает применение данной микроэмульсии в качестве трансдермального носителя. В то же время, при $x=0,8$ перколяционный переход происходит при $T_{p2}=57^{\circ}\text{C}$, что позволяет характеризовать такой состав как потенциальную транспортную систему для переноса ионов.

Таким образом, регулируя структуру микроэмульсий, можно контролировать скорость обмена капель своим содержимым. Применение обратных микроэмульсий позволит создать условия для пролонгированного действия лекарственных препаратов. В свою очередь, ускоренный транспорт водорастворимых лекарственных веществ осуществляется по водным кластерам бинепрерывных МЭ в межклеточное пространство кожи и далее в системный кровоток.

ВЫВОДЫ

1) Разработаны коллоидно-химические основы получения микроэмульсий на базе оксиэтилированных производных жирных кислот и глицерина. Микроэмульсии, стабилизированные ПЭГ-8 каприлик/каприк глицеридом и полиглицерил-6 диолеатом, могут быть использованы в качестве базовой композиции для получения трансдермальных терапевтических систем.

2) Выявлено наличие синергетических эффектов снижения межфазного натяжения до ультранизких величин (10^{-1} мДж/м²) для бинарных смесей ЛАС и ПО на границе вода/ККГ. Рассчитаны параметры взаимодействия молекул ЛАС и ПО ($\beta^m = -3,0$ и $-1,7$ при мольной доле ЛАС в смеси ПАВ 0,5 и 0,8 соответственно), а также состав смешанных мицелл ($X_{ЛАС}^m = 0,4$).

3) На базе установленных коллоидно-химических свойств ПАВ синтезированы микроэмульсии вода/ЛАС_ПО/ККГ, для которых определены границы областей существования в широком интервале концентраций и температуры. Показано, что в микроэмульсиях с мольной долей ЛАС 0,5 и 0,8 содержание водной фазы достигает 0,21 и 0,65 массовых долей воды соответственно.

4) Методами вискозиметрии, кондуктометрии и акустической спектроскопии определены условия синтеза, позволяющие обеспечить получение микроэмульсий как капельного типа вода/масло, так и в виде перколированного кластера, а также бинепрерывной системы. Для составов с мольной долей ЛАС – 0,8 зафиксированы структурные переходы к перколированному кластеру при 0,23 массовых долей воды и к бинепрерывной системе – при 0,35.

5) Комплексом физико-химических методов установлены величины перколяционных переходов для МЭ. Показано, что при увеличении объемной доли воды в микроэмульсиях вода/ЛАС_ПО/ККГ ($x=0,8$), содержащих электролит (NaCl), происходит ускорение транспорта ионов, которое характеризуется резким увеличением электропроводности системы. Процесс кластерообразования в микроэмульсиях вода_NaCl/ЛАС_ПО/ККГ происходит в пределах значений массовых долей воды от 0,15 до 0,27 и от 0,2 до 0,44 при $x=0,5$ и 0,8 соответственно. Температура перколяционного перехода для таких систем составляет 21°C и 57°C соответственно.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

- 1) Глухова Т.В. (Тихонова Т.В.), Киенская К.И., Мяконький А.Г., Ким В.Е. Образование и свойства микроэмульсий, стабилизированных оксиэтилированными глицеридами // Коллоидный журнал ISSN 1061-933X. 2005. – V. 67 – №. 3 – С.328-332.
- 2) Pekař M., Kučerík J., Gloukhova T. (Tikhonova T.), Šmejkalova D. Experience with ultrasound spectroscopy in biomaterial research // Chemické listy. – 2005. – V. 99. – P. 545-547.
- 3) Тихонова Т.В., Мамыкина Е.Н., Киенская К.И. Транспортные свойства обратных микроэмульсий, образованных оксиэтилированными производными глицерина и

жирных кислот (рус.) // Хімія, фізика та технологія поверхні. ХФТП. ISSN 2079-1704, 2011. – Т.2. – №4. – С. 475-481.

- 4) Тихонова Т.В., Якубова Е.Б., Киенская К.И. Влияние ионов разновалентных металлов на физико-химические свойства микроэмульсионных систем на основе неионогенных поверхностно-активных веществ // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2011. – № 8. – С.47-51.
- 5) Тихонова Т.В., Авраменко Г.В., Киенская К.И., Кривощепов А.Ф. Характеристика взаимодействия поверхностно-активных веществ на границе вода/масло при разработке микроэмульсионных систем // Бутлеровские сообщения. 2012, –Т.32. №11. С.24-31.
- 6) Глухова Т.В. (Тихонова Т.В.), Киенская К.И., Ким В., Савельев Н.В. Поверхностные и объемные свойства водных растворов оксиэтилированных алкилпроизводных глицеридов жирных кислот // Вестник АктГУ (КГУТИ). Казахстан, Актау. ISSN 1684-9299. – 2004. – №1(05). – С.29-36.
- 7) Глухова Т.В. (Тихонова Т.В.) Киенская К.И., Ким В.Е. Поверхностные явления в растворах смесей неионных поверхностно-активных веществ // Успехи в химии и химической технологии. Сб. научн. тр. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2003. – Т. XVII. – № 2. С. 124-128.
- 8) Glukhova T. (Tikhonova T.), Kucerik J., Pekar.M., Kienskaya K., Kim V. Determination of existence domains for microemulsion systems by ultrasonic spectroscopy // Conference programme and book of abstracts XIII-th International Conference "SURFACE FORCES". – Moscow. – 2006. – P.119.
- 9) Тихонова Т.В., Мамыкина Е.Н., Киенская К.И. Транспортные свойства обратных микроэмульсий, образованных оксиэтилированными производными глицерина и жирных кислот // Актуальные проблемы химии и физики поверхности. Авторефераты докладов Всеукраинской конференции с международным участием, посвященной 25-летию Института химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, Киев 2011. – С.524-525.
- 10) Тихонова Т.В., Киенская К.И., Авраменко Г.В. Исследование микроэмульсий методом акустической спектроскопии //Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов: межвуз. сб. науч. тр. / под общей редак-

цией В.М. Самсонова, Н.Ю. Сдобнякова. - Тверь: Твер. гос. ун-т, 2011. – Вып. 3. – С. 246-251.

- 11) Тихонова Т.В. Разработка и анализ микроэмульсионных композиций для косметической, фармацевтической и пищевой промышленности // Сб. тезисов научно-практической конференции «Технология и анализ косметических средств и фармацевтических препаратов». РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2011– С.12-14.
- 12) Тихонова Т.В., Имайчева Н.Н., Киенская К.И. Коллоидно-химическое поведение оксиэтилированных производных глицерина и карбоновых кислот на границе жидкость/жидкость // От коллоидных систем к нанохимии. Сборник тезисов докладов I Всероссийского симпозиума по поверхностно-активным веществам. – Казань, 2011. – С. 49.
- 13) Тихонова Т. В. , Имайчева Н. Н. , Киенская К. И. , Авраменко Г. В. Параметры взаимодействия поверхностно-активных производных глицерина и жирных кислот на границе жидкость/жидкость // Новые химико-фармацевтические технологии: сб. науч. трудов, вып.184 под общ. ред. Г.В. Авраменко, А.Е. Коваленко. – М.:РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012. – С.187-191.
- 14) Tikhonova T.V., Kienskaya K.I., Avramenko G.V. Development and study of microemulsions for pharmaceutical and cosmetic use // IV International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics dedicated to the centennial of discovery of micelles: book of abstracts, IC-CCPCM 2013. Moscow, 2013. – P. 16-17.