

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© С. И. Воробьев, 2007

С. И. Воробьев

КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ ЭМУЛЬСИЙ

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова

Статья посвящена коллоидно-химическим свойствам перфторуглеродных эмульсий, используемых в качестве плазмозамещающих сред, когда применение натуральной крови оказывается проблематичным. Рассмотрены физико-химические свойства эмульсий на основе перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина, стабилизированных проксанолом 268 до среднего размера частиц 50 – 80 нм. Сформулировано коллоидно-химическое определение перфторуглеродным эмульсиям медико-биологического назначения — это прямые, концентрированные, высоко- и свободно-дисперсные, гетерогенные термодинамически неустойчивые коллоидные системы, обладающие избыточной свободной энергией и огромной поверхностью газообмена (поверхность раздела фаз), в которых дисперсная фаза нерастворимых монодисперсных наночастиц перфторуглеродов покрыта поверхностно-активным эмульгатором и находится в дисперсной водной структурированной среде во взвешенном состоянии.

В эмульсии на основе перфторорганических соединений (ПФОС) частицы одной жидкой фазы (перфторорганических соединений или перфторуглеродов) распределены в другой, такая дисперсная система имеет обозначение Ж/Ж. В зависимости от состава дисперсной фазы и дисперсной среды эмульсии могут быть прямые и обратные. В перфторуглеродной эмульсии дисперсной средой является полярная жидкость — вода. Перфторуглеродные эмульсии — это прямые эмульсии. Большинство дисперсных систем с жидкой дисперсной средой являются агрегативно-неустойчивыми, т. е. лиофобными, к ним относятся и перфторуглеродные эмульсии — термодинамически неравновесные коллоидные системы.

Свойства дисперсных систем зависят от числа частиц дисперсной фазы. Когда частиц немного и контакт между ними незначителен и частицы способны перемещаться относительно друг друга, такие дисперсные системы являются свободнодисперсными. Перфторуглеродные эмульсии относятся к свободнодисперсным системам, при этом количество частиц в 1 л 20 % эмульсии ПФОС составляет $1,53 \cdot 10^{16}$.

В зависимости от концентрации дисперсной фазы (C_d) эмульсии разделяют на три вида: 1) разбавленные ($C_d < 0,1 \%$); 2) концентрированные ($C_d < 0,1 \%$ < 70 %); 3) высококонцентрированные, по структуре близкие к пенам ($C_d > 70 \%$). Современные перфторуглеродные эмульсии почти все относятся к концентрированным эмульсиям ($C_d = 1 - 70 \%$). Относительно устойчивы разбавленные эмульсии с концентрацией дисперсной фазы до 0,1 %. В таких эмульсиях вероятность столкновения перфторуглеродных частиц и коалесценция незначительна, что и повышает их устойчивость.

В большинстве случаев при создании высокодисперсных систем требуется затрата работы в виде механической энергии. Диспергационный способ, наиболее приемлемый для получения наноэмульсий, основан на механическом методе преодоления межмолекулярных сил. Диспергирование вызывает измельчение жидких перфторуглеродов до субмикронных размеров. При этом очень сильно увеличивается дисперсность и образуется дисперсная система, обладающая развитой удельной поверхностью, т. е. при образовании наноэмульсии в процессе диспергирования 2 жидкостей поверхность раздела фаз не уменьшается, а увеличивается. Раздробленность дисперсной фазы сообщает дисперсным системам особые качества, связанные с величиной поверхности раздела между дисперсной фазой и дисперсной средой.

В связи с этим для сравнения различных дисперсных систем поверхность раздела фаз (S) относят к единице массы дисперсной фазы (m) и получают значение удельной поверхности:

$$S_{\text{удел}} = S/m \text{ (м}^2/\text{кг)}.$$

Так, например, 1 л 20 % эмульсии ПФОС имеет общую поверхность газообмена (поверхность раздела фаз) 12000 м², масса дисперсной фазы составляет 0,2 кг соответственно, удельная поверхность $S_{\text{удел}}$ будет составлять: $12000 \text{ м}^2/0,2 \text{ кг} = 60000 \text{ м}^2/\text{кг}$. Для сравнения, поверхность (S) всех эритроцитов в крови человека составляет около 3500 м², а их удельная поверхность ($S_{\text{удел}}$) значительно выше и составляет 5000 м²/кг.

Кроме этого в эмульсии определяют дисперсность, в связи с особенностью дисперсных систем иметь огромную площадь поверхности раздела фаз (для перфторуглеродных эмульсий это — поверхность газообмена), которая (поверхность) определяется дисперсностью, т. е. размерами раздробленной дисперсной фазы — наночастицами перфторуглеродов. Дисперсность (D), величина обратная диаметру (d) частиц, определяется по следующей формуле:

$$D = 1/d,$$

дисперсность (D) для перфторуглеродных эмульсий со средним размером наночастиц 50 нанометров (0,05 мкм) составляет:

$$D = 1/0,05 \text{ мкм} = 0,2 \cdot 10^8 \text{ м}^{-1}.$$

Дисперсные системы занимают промежуточное положение между макроскопическими гетерогенными системами и молекулярными растворами — гомогенными системами. Дисперсные системы являются термодинамически неравновесными и требуют для своего существования специальной стабилизации — эмульгации с помощью специальных приборов и эмульгаторов. Термодинамическая неустойчивость лиофобных систем связана с большим запасом свободной поверхностной энергии на огромной межфазной поверхности эмульсии. Наличие большой поверхностной энергии обусловлено коллоидным состоянием, а именно, высокой дисперсностью субмикронных эмульсий, полученных диспергационным способом. Диспергирование или разрыв перфторуглеродов на субмикронные частицы (наночастицы) можно рассматривать как процесс образования новых поверхностей газообмена. Работу, необходимую для диспергирования, можно разделить на две части. Первая часть работы расходуется на объемное деформирование тела:

$$W_{\text{деф}} = K \cdot V,$$

где K — коэффициент пропорциональности; V — объем тела.

Другая часть работы расходуется на образование новой поверхности:

$$\Delta W_{\text{нов}} = \sigma \Delta S,$$

где σ — поверхностное натяжение; S — площадь поверхности.

Полная работа, затрачиваемая на диспергирование, выражается уравнением Ребиндера:

$$W = W_{\text{деф}} + W_{\text{нов}} = \sigma \cdot \Delta S + K \cdot V.$$

При диспергировании можно установить взаимосвязь поверхностных и объемных свойств. Под действием внешних сил химическое вещество сначала претерпевает объемное деформирование и только после этого при определенном усилии (например, давлении гомогенизации) оно разрушается с образованием новой поверхности. В процессе диспергирования при получении эмульсий вещество (на примере перфторуглеродов), имевшее сплошное тело, переходит к беспорядку в раздробленное тело (частицы ПФОС). В термодинамике этот переход связан с ростом функции, которую называют энтропией (S). При гомогенизации (раздроблении) энтропийный фактор всегда увеличивается, т. е. $S > 0$. Энтропия в данном случае является мерой неупорядочности дисперсной системы.

Вязкость перфторуглеродных эмульсий определяется вязкостью дисперсной среды и дисперсной фазы (частицами ПФОС). Присутствие перфторуглеродных частиц приводит к увеличению вязкости, которое вызвано расходом энергии на перемещение частиц в потоке жидкости. Вязкость (h) дисперсной системы в зависимости от объемной доли дисперсной фазы (f) определяется по формуле Эйнштейна, справедливой при объемной доле дисперсной фазы не более 10 %:

$$h = h_0(1 + k_{\phi}f),$$

где h , h_0 — вязкость свободной дисперсной системы и дисперсной среды; k_{ϕ} — коэффициент, определяемый формой частиц.

Эмульсии ПФОС распределяются на следующие классы, согласно существующей классификации дисперсных систем в зависимости от размера дисперсной фазы (табл. 1).

Размер частиц перфторуглеродной эмульсии можно определить двумя методами: нефелометрическим и турбидиметрическим. Методом нефелометрии измеряют непосредственно интенсивность света, рассеянного под некоторым углом к падающему лучу света.

Таблица 1

Классификация дисперсных систем в зависимости от размера частиц дисперсной фазы

Класс систем	Классификация по размеру	Представители
Высокодисперсные (тонкодисперсные или коллоидные) системы	от 1 до 100 нм (0,01 – 0,1 мкм) (10^{-9} – 10^{-7} м) наночастицы	– эмульсии ФТОРАНЫ 30 – 80 нм (нанометры) (Россия)
Среднедисперсные (микроретерогенные) системы	от 100 до 10000 нм (0,1 – 10 мкм) (10^{-7} – 10^{-5} м)	– эмульсия Перфторан 30 – 150 нм*, – эмульсия Флюозол ** — ДА 20 % — 130 нм, – эмульсия Оксигент *** — 270 нм
Грубодисперсные (крупнодисперсные) системы	свыше 10^{-5} м (> 10000 нм) (> 10 мкм)	– бактерии 10 мкм, – моноциты 20 мкм

* Отечественная эмульсия ПФОС, согласно фармстатье 42–2576–95;

** японская эмульсия ПФОС;

*** американская эмульсия ПФОС.

Методом турбидиметрии измеряют ослабление интенсивности света, проходящего через дисперсную систему. Этот метод основан на том, что при прохождении света через коллоидный раствор, содержащий малые прозрачные частицы дисперсной фазы, поглощение света почти отсутствует и ослабление интенсивности падающего света равно полной интенсивности света, рассеянного коллоидным раствором во всех направлениях. Для систем, содержащих частицы с размерами, значительно меньшими длины световой волны, величина полного светорассеяния подчиняется уравнению Рэля. В этом случае, измерив фотометром или колориметром ослабление интенсивности падающего света и воспользовавшись уравнением Рэля, можно определить средний размер частиц [1].

Считается, что только для высокодисперсных систем нижний предел размера частиц коллоидных систем (перфторэмульсий) определяют прямым методом с помощью электронного микроскопа. При наблюдении эмульсий в обычный световой микроскоп в проходящем свете коллоидная частица эмульсии не видна, так как размер частицы меньше длины волны. В электронном микроскопе вместо светового излучения используется поток электронов. Разрешающая способность электронного микроскопа составляет $2 \cdot 10^{-10}$ м, а светового микроскопа $2 \cdot 10^{-7}$ м.

Поверхность раздела фаз (поверхность газообмена) 20 % эмульсии перфторуглеродов определяется количеством частиц в 1 л эмульсии порядка 10^{16} . Частицы 20 % эмульсии перфторуглеродов при введении в дозе 7–8 мл/кг имеют общую площадь газообмена 6000–7000 м² (табл. 2).

Поверхность газообмена 300 мл 20 % эмульсии перфторуглеродов составляет 3600 м², что превышает поверхность газообмена всех эритроцитов в 5 л крови человека (площадь эритроцитов 3500 м²).

По своей дисперсности перфторуглеродные эмульсии можно разделить условно в общем виде на два типа — монодисперсные и полидисперсные эмульсии. Размер полидисперсных эмульсий находится в диапазоне от 0,1 до 10 мкм и выше, что соответствует размеру среднелдисперсных и грубодисперсных систем. Размер монодисперсных эмульсий находится в диапазоне от 1 до 100 нм, что соответствует размеру высокодисперсных систем.

Эффективность гомогенизации, как правило, определяется величиной среднего диаметра частиц получаемой дисперсной фазы. Средний диаметр частиц эмульсии ПФОС зависит от количества циклов диспергации $D_{cp} = f(N)$. В результате математического анализа предложена эмпирическая зависимость среднего диаметра частиц от количества циклов гомогенизации [2]:

$$D_{cp} = A/N \cdot P^m + B/P^n + k_n \cdot (t_2 - t_1) \cdot N^{(C \cdot P \cdot kt)},$$

где $A = 1864$ — коэффициент (нм · МПа/мин); $B = 256$ — коэффициент (нм · МПа); $C = 0,02$ — коэффициент (1/°C); $k_n = 1$ — коэффициент (нм · мин/°C); N — количество циклов гомогенизации (1/мин.); $m = 1,15$ и $n = 0,5$ — степенные коэффициенты; t_1 и t_2 — начальная и конечная температуры продукта (°C); $k_t = 0,25$ (°C/МПа) — температурный коэффициент давления.

Данная формула состоит из 3 слагаемых, каждое из которых представляет собой некоторую самостоятельную зависимость среднего диаметра частиц от одного из технологических параметров. Первое слагаемое определяет зависимость среднего диаметра от количества циклов при заданном давлении гомогенизации. При большом количестве циклов или при большой величине давления оно становится величиной второго порядка малости, которым можно пренебречь. Второе слагаемое определяет зависимость $D_{сред}$ величины давления гомогенизации и вносит основной вклад только в тех случаях, когда влияние первого слагаемого уменьшается, т. е. при увеличении количества циклов N . Третье слагаемое определяет влияние температуры на средний диаметр частиц при заданных значениях давления, количества циклов и состава эмульсии.

Средний предельный диаметр частиц $D_{пр/ср}$ — это такой средний диаметр частиц, который устанавливается при большом количестве циклов гомогенизации ($N > 10 - 20$), постоянной температуре и зависит только от величины давления гомогенизации. $D_{пр/ср}$ для молока зависит от давления гомогенизации по формуле Барановского:

$$D_{пр/ср} = B \cdot P^{-n},$$

где P — давление гомогенизации (МПа); $n = 0,5$ — степенной показатель; $B = 12000$ — коэффициент (нм · МПа).

Таким образом, средний предельный диаметр частиц зависит от величины ширины гомогенизирующей микрощели гомогенизационной камеры, но из-за трудностей прямого измерения этой величины о ней приходится судить по величине давления гомогенизации.

Таблица 2
Количество частиц и площадь газообмена (поверхность раздела фаз) в 20 % эмульсии ПФОС (со средним размером частиц 0,05 мкм)

Показатель	Объем эмульсии, мл					
	5000	1000	500	400	300	100
Количество частиц ($\times 10^{16}$)	7,65	1,53	0,765	0,612	0,459	0,153
Площадь газообмена (м ²)	6000* 3500**	12000	6000	4800	3000	1200

* Площадь газообмена для эмульсий; ** площадь газообмена для эритроцитов крови.

Средний предельный диаметр частиц $D_{\text{пр/ср}}$ зависит, как уже сказано, только от давления P и температуры. С увеличением давления гомогенизации средний диаметр частиц эмульсии ПФОС уменьшается и теоретически достигает некоторого предельного для данного давления значения $D_{\text{пр/ср}}$. При этом для эмульсии ПФОС с различным режимом охлаждения существует некоторое оптимальное значение величины давления $P_{\text{опт}}$, при котором $D_{\text{пр/ср}}$ имеет наименьшее значение. Высокая температура эмульсии при гомогенизации препятствует уменьшению среднего диаметра частиц. С увеличением интенсивности охлаждения увеличивается величина $P_{\text{опт}}$ и уменьшается величина предельного среднего диаметра частиц $D_{\text{пр/ср}}$. Предельный средний диаметр частиц $D_{\text{пр/ср}}$ эмульсии ПФОС зависит от давления гомогенизации по формуле, которая получается из приведённой формулы автора [2]:

$$D_{\text{пр/ср}} = B \cdot P^{-n} + (t_2 - t_1) \cdot N^{(C \cdot P \cdot kt)}.$$

В случае, когда влиянием температуры на средний диаметр частиц эмульсии ПФОС можно пренебречь, формула выглядит в следующем виде:

$$D_{\text{пр/ср}} = B \cdot P^{-n} = 256P^{-0,5}.$$

Данная формула отличается от приведенной формулы Барановского значением коэффициента B . Это подтверждает зависимость предельного среднего диаметра частиц не только от давления гомогенизации, но и от состава дисперсной системы.

Определение среднего размера частиц производится также по методу, описанному в работе [3]. В основу методики положена формула, объединяющая законы Рэля и Ламберта-Бера-Бугера. При проведении измерения необходимо, чтобы значения светопропускания при сравнении с водой не были менее 46 – 81 % и не превышали 85 – 99 % (при толщине кюветы 10 мм), тогда средний размер частиц соответствовал диапазону 30 – 80 нм (табл. 3).

Предлагаемый метод определения размера частиц проверен другим независимым методом — электронно-микроскопическим, который является наиболее точным из всех существующих, т. к. наночастицы определяются прямыми измерениями, но в тоже время является наиболее трудоемким, в связи с тем, что приходится считывать “вручную” несколько тысяч частиц.

При электронно-микроскопическом определении использовалось негативное контрастирование пластин с эмульсиями уранил ацетатом. По полученным фотографиям считывался диаметр 1000 – 2000 наночастиц. Независимым методом показано, что определение среднего размера частиц методом регистрации светопропускания препарата имеет точность $\pm 0,01$ мкм.

Влияние дисперсного состава на токсичность эмульсий

При применении нанометровых монодисперсных перфторуглеродных составов, пригодных для клинического использования, необходимо знать допустимые

пределы частиц эмульсии ПФОС, не влияющих на организм токсично. Размер частиц в эмульсии ПФОС имеет особое значение, так как частицы определяют стабильность эмульсии, эффективность применения, величину поверхности газообмена, реологию, токсичность, вязкость, реактогенность и т. д.

При введении в кровеносное русло эмульсия ПФОС попадает в общий кровоток и очень узкие капилляры. Известно, что капиллярный эндотелий состоит из специфического слоя клеток с различной пористостью, через который могут проникать частицы или мицеллы, диаметр которых не превышает 20 – 30 нм. Однако частицы, диаметр которых превышает 500 нм, могут вызывать в капиллярах закупорку — эмболию, кроме этого частицы с диаметром 300 – 500 нм, как показали многочисленные эксперименты, быстро захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы и выводятся из организма через легкие с выдыхаемым воздухом.

В связи с этим встала задача определения оптимального среднего диаметра частиц эмульсии ПФОС, пригодного для внутривенного применения. Теоретически можно было предположить, что эмульсия должна быть высокодисперсной, с узким распределением, с интервалом среднего размера частиц не менее 30 нм и не более 300 нм. Но для осуществления стерилизации эмульсии с помощью динамической ультрафильтрации с диаметром пор мембраны 220 нм указанный интервал сужался по верхней границе до 220 нм.

Для определения допустимых пределов размера частиц эмульсии, токсично не влияющих на организм, были изготовлены два образца эмульсии ПФОС с различным средним размером частиц. В качестве экспериментальной модели проверки влияния дисперсного состава на токсичность эмульсии выбрана модель изолированного сердца кролика. Изолированные органы являются чувствительным объектом для проверки токсичности многих препаратов, в том числе и эмуль-

Таблица 3
Корреляция между значением светопропускания и средним размером частиц перфторуглеродной 20 % эмульсии ПФД/ПФМЦП

Измерения выполнены на КФК-2МП		Электронно-микроскопический метод	
Коэффициент светопропускания при длине волны		Средний размер частиц (мкм)	Средний размер частиц (мкм)
590 нм	750 нм		
84,14	98,68	0,031	0,04
81,46	98,04	0,036	0,04
78,28	96,92	0,042	0,05
84,12	95,38	0,048	0,05
79,72	94,86	0,050	0,06
79,31	91,82	0,058	0,06
64,66	90,73	0,061	0,07
70,19	89,97	0,063	0,07
64,42	87,92	0,067	0,07
63,25	84,17	0,074	0,07
46,10	81,04	0,079	0,08

сий. Исследования показали, что при коронарной перфузии сердца кролика эмульсией ПФОС, имеющей средний размер частиц 150 – 200 нм (первая серия экспериментов), амплитуда сердечных сокращений — показатель работы изолированного сердца — падала до $26 \pm 5 \%$ от исходного уровня к концу контрольного времени наблюдения — 5 ч перфузии (исходный уровень — 100 %).

Во второй серии экспериментов, где средний размер частиц эмульсии был в 2 раза уменьшен и составлял 70 – 100 нм, амплитуда сердечных сокращений на этом же временном отрезке составляла $108 \pm 7 \%$. При этом изолированное сердце продолжало интенсивно работать, не уменьшая амплитуду сердечных сокращений в течение всего времени наблюдений (табл. 4).

Таким образом, экспериментально доказано, что при уменьшении среднего диаметра частиц эмульсии до 70 – 100 нм эмульсия ПФОС не оказывает токсического действия на работу изолированного сердца. Увеличение среднего размера частиц эмульсии ПФОС приводит к обратному эффекту, вероятно, из-за затруднений прохождения крупнодисперсных частиц эмульсии через коронарные сосуды сердца.

Эксперименты по кровезамещению животных с высокодисперсным составом перфторуглеродной эмульсии (70 – 100 нм) подтвердили наши исследования. Эмульсия ПФОС, введенная в кровеносное русло в дозе 10 – 20 мл/кг, не была токсичной и не вызывала ухудшения состояния животных, в отличие от группы с крупнодисперсной эмульсией.

Кроме токсичности, имеется фактор реактогенности перфторуглеродных эмульсий — это негативное действие в виде анафилактических и аллергических реакций, также зависящий от распределения субмикронных частиц эмульсии по размеру: чем меньше диаметр частицы, тем меньше угроза анафилактических и аллергических реакций, обуславливающих наибольший риск от введения высокоэффективных перфторуглеродных препаратов. Однако различная степень реактогенности перфторуглеродных эмульсий связана, вероятно, с различным поверхностно активным слоем (или барьером) частицы эмульсии. Экспериментально установлено, что скорость укрупнения (слипания) перфторуглеродных частиц зависит от их диаметра. Как показали снимки, сделанные с помощью электронного микроскопа, мелкодисперсные частицы эмульсии

ПФОС покрыты поверхностно активным слоем эмульгатора достаточно равномерно и не имеют гидрофобных “дыр” (не покрытых поверхностей ПФОС), что уменьшает их скорость слипания. Крупнодисперсные частицы в процессе создания — гомогенизации не всегда приобретают равномерный и плотный барьер — проксанольное покрытие перфторуглеродов, при этом остаются открытые гидрофобные участки перфторсоединения, что, по-видимому, является фактором не только быстрого укрупнения частиц эмульсии, но и активного гидрофобного взаимодействия с компонентами системы комплемента плазмы крови. Вероятно, во время сорбции на гидрофобной поверхности ПФОС регуляторных белков системы комплемента запускается весь каскад альтернативного пути активации комплемента, что проявляется в возникновении негативной реакции на внутривенное введение эмульсии. Наноэмульсии в процессе эффективной гомогенизации приобретают агрегатную устойчивость дисперсной фазы за счет плотной проксанольной оболочки на поверхности масляной капли ПФОС, состоящей из переплетенных между собой гидрофильных цепей — структурно-механического барьера, обладающего определенными структурно-реологическими свойствами. Возможность получения монодисперсных субмикронных наночастиц с узким распределением дисперсности, с плотным и однородным поверхностно-активным слоем, — факторы, во многом определяющие стабильность и безопасность эмульсий.

Стабильность перфторуглеродных эмульсий

Как показали исследования, эмульсии с такими коллоидно-химическими характеристиками биологически эффективны и достаточно стабильны при хранении, так без заморозки эмульсия с указанными свойствами может храниться в течение 1 месяца при $+4^\circ\text{C}$ или 2 недели при комнатной температуре. Особое значение для перфторуглеродных эмульсий имеет стабильность при длительном хранении. Длительная сохранность и изменение при этом среднего размера частиц определяют дальнейшее применение эмульсии в медико-биологической практике. Изменение диаметра частиц эмульсии — коалесценция — слияние мелких капель в крупные с конечным выделением перфторуглеродов в гомогенный слой зависит от многих факторов, в том числе от поверхностно-активных веществ, от перфторуглеродов, от способа приготовления и степени заморозки эмульсии. Однако устойчивость эмульсий к коалесценции в основном определяется, как было уже указано, структурно-механическими характеристиками адсорбционных слоев проксанола. При приближении 2 капель (частиц эмульсии) друг к другу защитный слой проксанола должен предотвращать коалесценцию, не подпустив частицы на расстояние действия дисперсных сил в жидкости $\approx 10 \text{ \AA}$. Молекулы проксанола должны прочно удерживаться на границе раздела фаз, т. е. на поверхности перфторуглеродов, концентрация ПАВ должна быть такой, что бы не образовывались участки поверхности перфторуглерода без защитного слоя, адсорбция ПАВ на частице

Таблица 4
Зависимость амплитуды сокращения изолированного сердца кролика (длительность работы сердца) от среднего размера частиц эмульсий ПФОС

Средний размер частиц	Амплитуда сердечных сокращений			
	исход*	1 ч	3 ч	5 ч
150 – 200 нм	100	72 ± 10	40 ± 12	26 ± 5
70 – 100 нм	100	$116 \pm 11^{**}$	$118 \pm 11^{**}$	$108 \pm 7^{**}$

* Исходный уровень регистрировался на растворе Кребса-Гензельейта;
** $p < 0,05$ в сравнении с предыдущей группой.

ПФОС практически равна предельной монослойной с толщиной ПАВ не менее 10 Å. Однако фактический слой проксанола в современных отечественных перфторэмульсиях составляет 30 – 40 Å (3 – 4 нм), что существенно предотвращает действие дисперсных сил в жидкости и соответственно уменьшает коалесценцию частиц перфторэмульсии. Поверхностно-активные вещества образуют на поверхности перфторуглеродов сольватные или адсорбционно-сольватные слои, которые в силу своих особых структурно-механических свойств препятствуют соприкосновению и слипанию частиц эмульсии ПФОС.

На устойчивость к коалесценции перфторуглеродных эмульсий оказывает влияние вязкость перфторуглеродной фазы. В высоковязкой среде перфторуглеродным каплям трудно приблизиться друг к другу, они как бы “зацементированы” в непрерывной фазе и вероятность столкновения их низка. Поэтому после получения высоко концентрированных эмульсий их не разводят электролитным раствором до применения.

Соприкосновение частиц эмульсии происходит при так называемом “броуновском движении”. Известно, что причина броуновского движения состоит в том, что молекулы среды, находящейся в тепловом движении, сталкиваются с частицами дисперсной фазы, в данном случае с частицами перфторэмульсии, в результате чего дисперсная фаза получает громадное число ударов с разных сторон. Если частица эмульсии очень мала — субмикронного размера, то возрастает вероятность того, что число или интенсивность ударов молекул с одной стороны будет больше, чем с другой. Результирующая сила вызывает смещение субмикронной частицы эмульсии, т. е. движение. В броуновском движении участвуют частицы с размером менее 5 микрон ($5 \cdot 10^{-6}$ м).

Броуновское движение является причиной диффузии в коллоидных системах. Диффузия вызывает самопроизвольный процесс переноса вещества, приводящий к выравниванию концентраций и химического

потенциала в результате теплового движения молекул, ионов и частиц. В основном именно за счет диффузии происходит увеличение среднего диаметра частиц эмульсии ПФОС при хранении без заморозки, по законам остальдова созревания, т. е. укрупнение частиц эмульсии происходит в основном не в результате коалесценции, а путем молекулярной диффузии ПФОС через водную фазу из частиц меньшего диаметра в частицы большего. Скорость укрупнения частиц эмульсии, ее стабильность в этом случае критически зависят от растворимости перфторуглеродов в воде.

В заключении необходимо сформулировать коллоидно-химическое определение перфторуглеродным эмульсиям медико-биологического назначения — это прямые, концентрированные, высоко- и свободно-дисперсные, гетерогенные термодинамически неустойчивые коллоидные системы, обладающие избыточной свободной энергией и огромной поверхностью газообмена (поверхность раздела фаз), в которых дисперсная фаза нерастворимых монодисперсных наночастиц перфторуглеродов покрыта поверхностно-активным эмульгатором и находится в дисперсной водной структурированной среде во взвешенном состоянии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Д. Шукин, А. В. Перцов, Е. А. Амелина, *Коллоидная химия*, Высшая школа, Москва (2004), сс. 34 – 35.
2. В. В. Капцов, *Автореф. дис. канд. техн. наук*, Москва, (1996).
3. И. Н. Кузнецова, А. Г. Безрукова, *Хим.-фарм. журн.*, **16**(11), 122 – 126 (1982).
4. С. И. Воробьев, Е. И. Маевский, В. В. Образцов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(4), 409 – 412 (1989).
5. С. И. Воробьев, Ю. В. Ладилов, Л. А. Попов и др., *Вестник АМН СССР*, **6**, 61 – 64 (1991).
6. С. И. Воробьев, В. П. Кутышенко, А. Н. Склифас и др., *Био-совместимость*, **3**(1 – 2), 51 – 62 (1995).
7. С. И. Воробьев, В. А. Головин, С. Н. Давыдова и др., *Вестник новых технологий*, **5**(3 – 4), 84 – 88 (1998).

Поступила 15.11.05

COLLOIDAL-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF PERFLUOROCARBON EMULSIONS

S. I. Vorob'ev

Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, Moscow, Russia

Colloidal-chemical properties of perfluorocarbon emulsions, which are used as plasma substitutes when the transfer of normal blood is problematic or impossible, are considered. Physicochemical properties of emulsions based on perfluorodecalin and perfluoromethylcyclohexylpiperidine stabilized by proksanol 268 to an average particle size of 50 – 80 nm are considered. According to the colloidal-chemical classification, perfluorocarbon emulsions for biomedical applications represent direct, concentrated high- and free-dispersed heterogenous thermodynamically-unstable colloidal systems possessing an excess of free energy and very large gas-exchange surface, in which the disperse phase of insoluble monodisperse nanoparticles of perfluorocarbons is coated with a surfactant emulsifier and occurs in suspended state in the structured aqueous surrounding medium.