## ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

АБРАМОВ ВЛАДИСЛАВ

## КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПАВ И УГЛЕРОДНЫМИ НАНОСТРУКТУРАМИ

1.4.10. Коллоидная химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент Богданова Светлана Алексеевна

Казань - 2024

### ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ
ГЛАВА 1. ПОЛИМЕРНЫЕ ГЕЛИ, ИХ СВОЙСТВА И МОДИФИКАЦИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ДОБАВКАМИ12
1.1 Номенклатура карбомеров и их применение 15
1.2 Реологические свойства гелевых систем
1.3 Поверхностно-активные вещества как компоненты гелевых
композиций
1.4 Модификация полимерных гелей углеродными наноструктурами 28
1.4.1 Углеродные наноструктуры
1.4.2 Получение дисперсий углеродных наноструктур с использованием
амфифильных соединений
1.4.3 Углеродные наноструктуры в гелевых системах
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ
2.1 Объекты исследования
2.1.1 Гелеобразователи
2.1.2 Углеродные наноструктуры
2.1.3 Поверхностно-активные вещества
2.1.4 Биологически активные компоненты
2.2. Методы исследования 55
2.2.1 Абсорбционная спектроскопия55
2.2.2 Получение дисперсий углеродных наноструктур 56
2.2.3 Динамическое и электрофоретическое рассеяние света 58
2.2.4 Электронная сканирующая микроскопия 59
2.2.5 Метод инфракрасной спектроскопии 59
2.2.6 Определение реологических свойств гелевых композиций 60
2.2.7 Кондуктометрическое исследование гелевых систем

2.2.8 Гамма-облучение гелеобразователей63
2.2.9 Определение степени набухания порошка гелеобразователя 64
2.2.10 Определение высвобождения биологически активных веществ из
гелевых систем
2.2.11 Определение антиоксидантной активности дисперсий фуллерена
C <sub>60</sub>
2.2.12 Определение острой токсичности гелевых композиций с
углеродными наноструктурами68
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОСТРУКТУР И
ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА КОЛЛОИДНО-
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ70
3.1 Получение и исследование лисперсий углеродных наноструктур с
ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫМИ ВЕШЕСТВАМИ
3.2 ВЛИЯНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И УГЛЕРОДНЫХ
НАНОСТРУКТУР НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ
3.3 Влияние углеродных наноструктур на электропроводящие свойства
ГЕЛЕЙ114
3.4 Свойства гелевых композиций, модифицированных ионизирующим
ИЗЛУЧЕНИЕМ
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АКТИВНЫХ
КОМПОНЕНТОВ ИЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЕЛЕИ 140
4.1 Высвобождение диклофенака натрия из гелевых композиций с
УГЛЕРОДНЫМИ НАНОСТРУКТУРАМИ
4.2 Высвобождение экстракта жимолости из гелей с дисперсиями
ФУЛЛЕРЕНА С <sub>60</sub> 154

4.3 Высвобождение диклофенака натрия из геля, на основе облученного
КАРБОМЕРА157
4.4 Антиоксидантная активность гелей с дисперсиями фуллерена С <sub>60</sub>
4.5 Токсичность гелей с углеродными наноструктурами161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 165
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

#### введение

Актуальность темы исследования. Полимерные гели на основе редкосшитой полиакриловой кислоты (карбомеры) представляют собой перспективные коллоидные системы для применения в качестве матриц для введения биологически активных веществ (БАВ). Их способность поглощать и удерживать большое количество жидкой фазы открывает широкие возможности для создания инновационных лекарственных форм и косметических продуктов, разработки эффективных систем доставки и контролируемого высвобождения лекарственных средств и БАВ.

Несмотря на преимущества полимерных гелей, существует потребность в улучшении их функциональных характеристик. Одним из перспективных подходов к решению этой проблемы является использование электрофореза для управления высвобождением БАВ из объема геля. Однако эффективность электрофореза ограничивается низкой электропроводностью гелей. В этом контексте особый интерес представляют углеродные наноструктуры (УНС), такие как углеродные нанотрубки (УНТ), фуллерен С<sub>60</sub> и графен. Их уникальные электрические и физико-химические свойства открывают новые возможности для модификации гелевых систем. Вместе с тем проблема равномерного распределения УНС в полимерной матрице остается одним из основных препятствий для их эффективного использования. Решением проблемы является диспергирование агломератов УНС растворах В поверхностно-активных веществ, которые также оказывают влияние на процессы доставки БАВ.

Перспективным направлением модификации полимерных гелеобразующих материалов является использование ионизирующего излучения. Гамма-облучение, широко применяемое для стерилизации медицинских продуктов, воздействует на структуру и свойства полимерных гелей, открывая новые возможности для управления их характеристиками.

Систематическое изучение влияния добавок дисперсий УНС, ПАВ и ионизирующего излучения на коллоидно-химические свойства карбомерных гелей способствует разработке новых материалов с улучшенными характеристиками для применения в медицине и косметологии. Это определяет актуальность исследования в области разработки инновационных подходов к модификации полимерных гелей.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на значительный прогресс в области разработки гелевых систем для медицинских и косметических применений, ряд важных аспектов остается недостаточно изученным. В частности, влияние дисперсий различных УНС на структурносвойства, электрофорез карбомерных механические гелей, процессы требуют высвобождения лекарственных препаратов дальнейшего В научной литературе представлены систематического исследования. модификации отдельные работы, посвященные полимерных гелей углеродными нанотрубками, однако исследования, охватывающие широкий спектр свойств и характеристик наномодифицированных гелей на основе редкосшитой полиакриловой кислоты, практически отсутствуют. Радиационное воздействие на структуру и свойства полимерных гелей, особенно в контексте систем доставки лекарственных средств, изучено недостаточно.

Необходимо комплексное изучение влияния дисперсий УНС, полученных в растворах ПАВ при оптимальных условиях, а также ионизирующего излучения на коллоидно-химические свойства гелей и процессы высвобождения активных компонентов из модифицированных гелевых систем.

**Цель работы:** выявление закономерностей влияния дисперсий углеродных наноструктур, поверхностно-активных веществ и ионизирующего излучения на коллоидно-химические свойства модифицированных гелевых композиций.

#### Задачи научного исследования:

 получение стабильных дисперсий УНС в растворах дерматологически мягких неионогенных ПАВ и исследование их коллоиднохимических свойств;

 изучение влияния ПАВ и дисперсий УНС на реологические и электропроводящие свойства гелей на основе карбомеров;

– сравнительный анализ влияния УНС на процессы высвобождения диклофенака натрия и растительных экстрактов из гелей;

модификация гелеобразователей гамма-излучением и оценка
влияния дозы облучения на комплекс свойств гелей;

– токсикологическая оценка гелей с дисперсиями УНС.

 изучение антиоксидантной активности гелей с дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub>.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые разработаны и исследованы полимерные гелевые композиции на основе редкосшитой полиакриловой кислоты, модифицированные дисперсиями углеродных наноструктур в растворах дерматологически мягких поверхностно-активных веществ. Изучено совокупное влияние неионогенных ПАВ и УНС (углеродных нанотрубок, фуллерена  $C_{60}$ И графена) на структурномеханические и электрофизические свойства гелей, а также на высвобождение диклофенака натрия и натуральных экстрактов из гелей. Выявлен характер влияния дозы и условий радиационного воздействия на процессы набухания и структуру карбомера, гелеобразование и свойства наномодифицированных гелевых систем.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлена взаимосвязь коллоидно-химических свойств дисперсий УНС, полученных в мицеллярных растворах ΠAB, реологических параметров наномодифицированных карбомерных гелей. условий проведения электрофореза И кинетических закономерностей максимального высвобождения лекарственного средства из гелей. Полученные результаты

глубже позволили понять механизмы взаимодействия углеродных наноструктур с полимерной матрицей, неионогенными ПАВ и биологически активными компонентами. На основании определения антиоксидантной активности гелей с дисперсией фуллерена С<sub>60</sub> показана возможность создания лечебно-косметических композиций. Найдены условия получения гелей медицинского назначения с использованием ионизирующего излучения. Разработанная технология получения полимерных гелевых нанокомпозитных материалов, обладающих высокими электропроводящими И антиоксидантными свойствами, а также способностью к контролируемому высвобождению БАВ под действием электрического поля, имеет важное значение для фармацевтической и косметической промышленности.

Методология и методы исследования. В рамках настоящей работы исследовалось влияние различных факторов на коллоидно-химические свойства гелей на основе редкосшитой полиакриловой кислоты. Основные результаты получены с использованием гелеобразователя TEGO Carbomer 141G. Дисперсии углеродных наноструктур (многостенных углеродных нанотрубок, фуллерена С<sub>60</sub>, многослойного графена) получены методом ультразвуковой обработки в водных растворах ПАВ, охарактеризованы методом динамического и электрофоретического рассеяния света на приборе Malvern Zetasizer Nano ZS и затем использовались как водная фаза для получения гелей. В качестве ПАВ применялись Твин-80, оксиэтилированный высший жирный спирт со степенью оксиэтилирования *n*=10 и Полоксамер-184. Для анализа гелей применен комплекс методов, включающий инфракрасную реологические исследования, спектроскопию, кондуктометрию, микроскопические методы, фосфомолибденовый метод для оценки антиоксидантной активности.

Облучение полимеров *γ*-лучами <sup>60</sup>Со проведено на установке «Гамматок-100» в ФИЦ ПХФ и МХ РАН (г. Черноголовка). Там же проведена токсикологическая оценка гелей с дисперсиями УНС. Процесс высвобождения диклофенака натрия и растительных экстрактов из гелей исследовали с

использованием метода равновесного диализа Крувчинского в отсутствии и с присутствием электрического воздействия.

#### Положения, выносимые на защиту:

 результаты получения и коллоидно-химические характеристики стабильных дисперсий углеродных наноструктур в растворах ПАВ для модификации гелевых композиций;

 – сравнительный анализ влияния дисперсий углеродных наноструктур на реологические и электропроводящие свойства гелей;

 кинетические закономерности высвобождения БАВ из наномодифицированных гелевых композиций;

 – экспериментальные данные о воздействии гамма-облучения на комплекс физико-химических и токсикологических свойств карбомеров и гелей на их основе.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием апробированных методик и современного оборудования, обеспечивающего высокий уровень точности измерений. Обработка результатов экспериментов проведена с помощью современных информационных средств и программ.

Апробация работы. Основные результаты диссертационного исследования докладывались на ежегодных итоговых научных конференциях КНИТУ (Казань) с 2021 по 2024 годы, Девятой Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры – 2024» (Москва, 2024 г.), Х Юбилейном Всероссийском форуме молодых исследователей «ХимБиоSeasons 2024» (Калининград, 2024 г.), III Всероссийской научной конференции (с международным участием) преподавателей и студентов ВУЗов «Актуальные проблемы науки о полимерах» (Казань, 2023 г.), VI Международной конференции по коллоидной химии и физико-химической механике (Казань, 2023 г.), Международной научно-практической конференции «Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность – 2023» (Севастополь, 2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Достижения современной науки: биотехнология, химия и фармация (БТХФ-2023)» (Симферополь, 2023 г.), Всероссийской конференции «Поверхностные явления в дисперсных системах», посвященной 125-летию со дня рождения ученого, академика AH CCCP Петра выдающегося советского Александровича Ребиндера (Москва, 2023 г.), XIV Всероссийской школеконференции молодых ученых с международным участием «КоМУ-2022» (Ижевск, 2022 г), Международной научно-практической конференции старшеклассников, студентов и аспирантов «Молодежь и наука» (Нижний Тагил 2022 г.), VII Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2022 г.), XIII Школе-конференции молодых ученых «КоМУ-2021» (Ижевск, 2021 г.), XV Международной конференции молодых ученых, студентов и аспирантов – «Кирпичниковские чтения «Синтез и исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений» (Казань, 2021 г.).

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационной работы, включая критический анализ литературных данных, постановку целей и задач исследования, планирование и выполнение экспериментальной работы, обсуждение и интерпретацию полученных результатов, формулировку основных положений и выводов. Автор принимал участие в подготовке публикаций по теме диссертации.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования изложены в 6 статьях, опубликованных в российских журналах, рекомендованных ВАК, также в тезисах 16 докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы. Работа изложена на 198 страницах, содержит 30 таблиц, 62 рисунка и 278 библиографических ссылок. Работа состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, 4 глав, заключения и списка литературы.

Работа выполнена на кафедре технологии косметических средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет». Автор выражает искреннюю благодарность профессору кафедры технологии косметических средств С.А. Богдановой, под руководством которой выполнялась данная работа, а также заведующему кафедрой физической и коллоидной химии – профессору Ю.Г. Галяметдинову, заведующему кафедрой технологии косметических средств – профессору А.А. Князеву, ведущему научному сотруднику «Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской Академии Наук» – профессору С.Р Аллаярову, заведующему кафедрой технологии нефти, газа и углеродных материалов «Казанского федерального университета» – профессору А.Ф. Кемалову, руководителю лаборатории биофизической химии «Казанского института биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук» – профессору Ю.Ф. Зуеву, профессору кафедры физической и коллоидной химии – В.Е. Проскуриной, доценту кафедры технологии косметических средств – А.Р. Гатауллину, оказавшим практическую помощь и давшим ценные советы в ходе выполнения данной работы.

### ГЛАВА 1. ПОЛИМЕРНЫЕ ГЕЛИ, ИХ СВОЙСТВА И МОДИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ДОБАВКАМИ

Полимерные гели представляют собой сшитые полимерные сети, способные поглощать большое количество растворителей и набухать без разрушения своей формы. Термин «суперабсорбирующий полимер» также обычно используется для обозначения гидрофильных полимерных гелей, обладающих высокой способностью поглощать воду в 10-1000 раз больше своего высушенного объема [1].

Из-за огромного количества растворителя в набухших гелях возможны фазовые переходы, которые происходят при усилении притяжения между звеньями сетки, что приводит к вытеснению растворителя из геля в наружный раствор. Резкое уменьшение объема геля при небольшом изменении внешних условий называют коллапсом. В водных средах этот процесс обычно обусловлен гидрофобными взаимодействиями или водородными связями. При внешнем воздействии (температура, состав растворителя, рН и т.д.), усиливающем силы притяжения между звеньями сетки, переход геля в сколлапсированное состояние становится неизбежным. Гели, способные реагировать на внешние изменения, называют восприимчивыми, или подругому – умными материалами. В зависимости от воздействия, которое вызывает коллапс, восприимчивые гели можно разделить на термо-, фото- и рН-чувствительные [2].

Сшитые полимерные сети, содержащие ионогенные группы с высокой способностью поглощать воду, называют полиэлектролитными гелями. Их можно разделить на гели сильных и слабых полиэлектролитов [3]. В гелях сильных полиэлектролитов плотность заряда обычно нечувствительна к изменению рН среды. Объемные свойства и термодинамика таких гелей зависят преимущественно от концентрации и типа противоионов. Примерами являются гели на основе поливинилсульфоновой кислоты и полидиаллилдиметиламмоний хлорида [3, 4]. Гели слабых полиэлектролитов

характеризуются тем, что плотность их заряда зависит от pH среды. Это приводит к обратимому набуханию при изменении pH и ионной силы [5, 6]. Типичными функциональными группами для слабоанионных гелей являются карбоксильные группы (-COOH) и фосфорильные группы (-PO3H2), а слабокатионные гели могут быть получены с использованием первичных аминов (-NH<sub>2</sub>) [7]. Известными примерами гелеобразователей на основе поликарбоновых кислот являются полиакриловая кислота (ПАК), полиметакриловая кислота (ПМАК) и поли-2-этилакриловая кислота (ПЭАК).

Особый интерес представляют полиэлектролитные гели на основе редкосшитых акриловых полимеров  $(PA\Pi)$ С торговым названием «Карбомер». Карбомеры (карбополы) это синтетические высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, поперечно сшитые сшивающими агентами: аллилсахарозой, аллиловым эфиром пентаэритрита или дивинилгликолем. Карбомеры представляют собой гигроскопичные порошки белого цвета, которые в воде диспергируются, образуя коллоидные дисперсии низкой вязкости с pH 2,5-3,5 [8]. Механизм образования геля представлен на рисунке 1.1.



Рисунок 1.1 – Схема золь-гель перехода карбомера

При введении в дисперсию карбомера нейтрализующего агента, когда pH выше  $pK_a (pK_a = 4,5 - 5 для полиакриловой кислоты) карбоксильные группы$ -COOH ионизируются до карбоксилат-анионов -COO<sup>-</sup>, в результатеэлектростатическое отталкивание между соседними заряженными группами приводит к набуханию геля [9]. Однако при снижении pH отрицательно заряженные группы протонируются, и гель разрушается. Кроме того, добавление соли также способствует усадке набухшего геля за счет уменьшения разницы осмотического давления между внутренним слоем геля и окружающим раствором.

Карбомеры синтезируются свободнорадикальной методом осадительной полимеризации в органических растворителях. Растворители выбираются таким образом, чтобы мономеры, инициаторы и другие добавки были растворимы в реакционной среде, а получаемый полимерный продукт – нет. Исторически предпочтительным растворителем для коммерческого синтеза карбомеров был бензол, однако из-за токсичности бензола вместо него могут использовать альтернативные системы растворителей, такие как нгексан или смеси этилацетата и циклогексана. Реакции обычно инициируют органических термически с использованием пероксидов В качестве инициаторов [10].

Типичный синтез карбомера выглядит акриловая кислота, так: небольшие количества пентаэритритатетранитрата И карбоната калия растворяют в сорастворителе этилацетат/циклогексан. Карбонат калия добавляют для нейтрализации небольшого процента групп акриловой кислоты, предположительно для того, чтобы способствовать осаждению полученного полимера в системе сорастворителя. Смесь нагревают до 50°С в атмосфере азота и в течение шести часов в реакционный сосуд медленно добавляют пероксидный инициатор, например, ди-2этилгексилпероксидикарбонат (предварительно растворенный В сорастворителе). По мере протекания реакции полимеризации нерастворимый карбомерный продукт осаждается из растворителя, и образуется суспензия частиц карбомера в растворителе. По окончании реакции карбомер выделяют из суспензии, а твердые частицы полимера сушат с получением продукта в виде порошка.

В ходе реакции полифункциональные сшивающие мономеры сополимеризуются с несколькими линейными цепями ПАК, что приводит к образованию трехмерной сети из сшитых макромолекул ПАК. В обычных процессах объемной или растворной полимеризации сшивающие мономеры при достижении высокой конверсии мономера приводят к гелеобразованию реакционной среды в непрерывную массу сшитой ПАК. Однако при осадительной полимеризации сшитый ПАК выпадает в осадок в виде мелких частиц. Таким образом, сшивка ограничивается отдельными частицами полимера субмикронного размера. Каждая частица карбомера фактически представляет собой одну большую макромолекулу, состоящую из множества линейных цепей ПАК, сшитых между собой. Огромный размер этих полимеров затрудняет определение молекулярной массы карбомеров с помощью обычных методов, хотя по оценкам специалистов она составляет порядка 10<sup>8</sup>-10<sup>9</sup> [11].

#### 1.1 Номенклатура карбомеров и их применение

В фармацевтической и косметической промышленности редкосшитые акриловые полимеры известны под различными торговыми названиями в зависимости от региона и производителя. В европейской фармакопее они известны как «Carbomer», в японских монографиях как «Carboxyvinyl polymer», а в США «Carbopol». В отличие от этого, в словаре INCI термин карбомер используют для обозначения сшитых гомополимеров акриловой кислоты, а сшитые сополимеры акриловой кислоты с другими сомономерами называют акрилатными кроссполимерами, например, акрилаты / C10–C30 алкилакрилатный кроссполимер.

Карбомеры разных типов и их гели различают между собой по суспендирующей и эмульгирующей способности, степени очистки и области применения, скорости образования геля, прозрачности гелей, стойкости к воздействию электролитов, температурным изменениям и механическому

воздействию, также по способности высвобождать лекарственные компоненты и другим характеристикам.

Так Карбопол 941 (Карбомер 141) и карбопол 981 (Карбомер 141G) с молекулярной массой около 1·10<sup>6</sup>, имеют маленькую плотность сшивки (молекулярная масса между сшивками 240 000). Поэтому они образуют маловязкие гели (4-11 сП), при этом отличаются идеальной прозрачностью [12].

Карбопол 940 (Карбомер 140), Карбопол 934 (Карбомер 934), Карбопол 980 (Карбомер 980) с молекулярной массой около 1·10<sup>7</sup>, имеют высокую плотность сшивки (молекулярная масса между сшивками 104 400 г/моль), поэтому они эффективны для получения высоковязких гелей (40-60 сП) [13].

Карбополы ETD (Easy To Disperse) исходя из названия легче диспергируются в воде в сравнении с другими марками Карбополов. Они меньше образуют комков и имеют значительно более низкую вязкость до нейтрализации, что упрощает процесс смешивания [14].

Карбомеры также могут поставлять в предварительно нейтрализованной форме, например, в виде натриевой соли (INCI: Sodium Carbomer).

В создании лекарственных форм для перорального употребления используют особые Карбополы высокой степени очистки с маркировкой "Р" или "USP". При синтезе в качестве растворителя используют смесь этилацетата и циклогексана, в отличие от токсичного бензола, который используется у других Карбомеров. Такие как Карбопол 934P NF (Карбомер 934 Р) и Карбопол 971Р NF (Карбомер 971 Р). Эти полимеры (включая Карбополы 934Р, 971Р и 974Р) выполняют функции загустителей, суспендирующих и эмульгирующих компонентов в медикаментозных формах для внутреннего и наружного использования [15, 16]. Так в работе [17] авторы Carbopol® 934P способен показали, что влиять на проницаемость эпителиального барьера в клеточной линии Сасо-2, которая используется в качестве модели для изучения кишечной абсорбции, тем самым увеличивать парацеллюлярный транспорт гидрофильных маркеров, таких как [<sup>14</sup>C]

маннитол и FITC-декстран. Это происходит потому, что карбопол, будучи анионным полимером, способен связывать и снижать концентрацию ионов кальция Ca<sup>2+</sup> во внеклеточном пространстве, которые поддерживают структуру и плотность межклеточных контактов [18]. Таким образом, карбопол может быть использован для улучшения всасывания гидрофильных пептидных лекарственных веществ при пероральном введении.

В работе [19] исследовали влияние Carbopol 934P, 971P и 974P на протеолиз пептидных лекарств в просвете кишечника. Протеолиз может вызывать деградацию пептидных лекарственных препаратов до их абсорбции в кровоток, что препятствует их терапевтическому воздействию. Результаты показали, что все три полимера Carbopol значительно ингибировали микробную протеолитическую активность против инсулина, кальцитонина и IGF-I, что вероятно связано с способностью этих полимеров подкислять среду инкубации.

Главное преимущество РАП альтернативными перед гелеобразователями заключается в возможности получения высокой вязкости при малых концентрациях, устойчивости к микробиологическим воздействиям, химической и термической стабильности, гипоаллергенности, совместимости с другими лекарственными препаратами, способности к тиксотропности и эффективной абсорбции лекарственных компонентов. Благодаря этим свойствам они нашли широкое применение в косметической и фармацевтической промышленности. Карбомеры также являются важными ингредиентами во многих других продуктах: предметах личной гигиены, глазных каплях, бытовых и промышленных средствах ухода, полироли для автомобилей, материалах для цифровой печати, печатных красках, клеях и покрытиях, а также в нефтяной промышленности [20-21].

#### 1.2 Реологические свойства гелевых систем

Реологические свойства гелевых систем играют ключевую роль в их применении в различных отраслях, включая фармацевтику, косметологию и биомедицину. Структурно-механические характеристики гелей определяют их поведение при нанесении, стабильность, текстуру, а также влияют на биологическую доступность и процессы высвобождения БАВ. В связи с этим, изучение реологических свойств гелей представляет собой важный и неотъемлемый элемент научных исследований.

Важной характеристикой гелей, определяющей технологические и потребительские свойства, является тиксотропное поведение. Большинство гелевых систем обладают тиксотропными свойствами, то есть способностью к обратимому разрушению и восстановлению структурных связей между частицами в процессе механического воздействия [22]. Тиксотропные свойства гелевых дисперсий можно исследовать с помощью ротационной реометрии. Типичная кривая представлена на рисунке 1.2.



Рисунок 1.2 – Кривая течения тиксотропных систем

При последовательном увеличении и снижении скорости  $\dot{\gamma}$  сдвига на кривой течения формируется петля гистерезиса. Верхняя кривая петли соответствует разрушению структуры под действием возрастающих напряжений сдвига, в результате чего вязкость системы снижается. Нижняя

кривая отражает процесс постепенного восстановления межчастичных контактов при уменьшении скорости сдвига. Площадь петли гистерезиса необходимую характеризует энергию, ДЛЯ разрушения тиксотропной структуры геля. Чем меньше площадь этой петли, тем быстрее система способна восстанавливать свою структуру после прекращения механического воздействия, что указывает на ее высокую тиксотропную устойчивость. Таким образом, анализ тиксотропных свойств гелевых композиций позволяет прогнозировать нанесении, ИХ поведение при распределении И восстановлении структуры, что имеет важное значение для потребительских свойств готовых продуктов.

Гели, как правило, относятся к неньютоновским жидкостям, характеризующимся тем, что их вязкость изменяется в зависимости от скорости сдвига. В состоянии покоя, сеть карбомера плотно упакована и ведет себя как упругое твердое тело, сопротивляющееся деформации. Она не начинает течь, пока не достигнут критический уровень напряжения сдвига, называемый пределом текучести, при котором элементы сетки начинают скользить друг по другу.

Из известных математических моделей, используемых для описания течения неньютоновских жидкостей, уравнение Гершеля-Балкли является наиболее распространенным и хорошо описывает реологическое поведение гелевых систем:

$$\tau = \tau_0 + K * \dot{\gamma}^n, \tag{1.1}$$

где  $\tau_0$  – предел текучести, Па; K – коэффициент консистенции, пропорциональный эффективной вязкости при скорости сдвига, равном единице, Па·с;  $\dot{\gamma}$  – скорость сдвига, с<sup>-1</sup>; n – индекс течения системы. Данное уравнение учитывает наличие предела текучести  $\tau_0$ , который характеризует преодоление системой упругого отклика и начало пластического течения, а также зависимость вязкости от скорости сдвига.

В работе [23] Ю.М. Самченко и соавторы исследовали взаимосвязь между прочностью структурной организации геля на основе акриламида и

акриловой кислоты и величиной его динамического предела текучести. Данный параметр характеризует преодоление системой упругого отклика и переход к пластическому течению. Кроме того, авторами выявлено, что прочность связей в гелевой структуре повышается при увеличении концентрации сшивающего агента - N,N'-метилен-бис-акриламида (МБА), в то время как повышение концентрации акриловой кислоты, наоборот, приводит к снижению прочности. Аналогичные выводы сделаны в работе [24], где методом ротационной вискозиметрии исследованы реологические свойства гидрогелей на основе полиакриламида, сшитого пропиленхлоргидрином. Показано, что при определенных концентрациях сшивающего агента происходит перераспределение энергий связей, что влияет на прочность системы.

Реологические свойства гелей определяются не только природой, строением и молекулярной массой гелеобразующих полимеров, но и их концентрацией. Так, в исследовании Н.А. Ляпунова [25], с использованием ротационной вискозиметрии, показано, ЧТО структурно-механические характеристики гелей на основе синтетических полимеров акриловой кислоты зависят от свойств самого гелеобразователя. Это позволяет осуществлять научно обоснованный выбор марки карбомера в зависимости от назначения Также методом электронного парамагнитного резонанса композиции. исследованы характеристики вращательной диффузии водорастворимых спиновых зондов, растворенных в гелевых системах на основе карбомера. Установлено, что процесс образования геля при нейтрализации карбомера щелочью не сопровождается повышением вязкости дисперсионной среды. Такая микроскопическая подвижность растворенных компонентов создает предпосылки для ускоренного и полного высвобождения лекарственных веществ, инкорпорированных в подобные гелевые матрицы.

Полимерные гели являются матрицами для введения разного рода наполнителей и добавок, которые также могут влиять на реологические характеристики гелей. В работах [26] и [27] оценивали влияние лекарственных

средств, обладавших амфифильными свойствами и ПАВ (анионного ДСН и неионного Brij-58) на реологические свойства карбополов – C1342 и C936. Так введение лекарства и анионного ПАВ приводило к увеличению модуля упругости G' гелей С1342, однако этого не происходило с гелем С934, лишенным липофильной модификации. При этом влияние на G' зависело от концентрации веществ, G' изначально увеличивается по мере добавления ПАВ, проходит через максимум, а затем уменьшается до значения ниже, чем начальное G', полученное в отсутствие ПАВ. Это обусловлено способностью ПАВ образовывать смешанные мицеллярные поперечные связи С липофильными модификациями на полимере, что приводит к увеличению модуля упругости гелевой матрицы. С увеличением же концентрации ПАВ происходило экранировании заряженных звеньев полимера и гель разрушался [28]. При добавлении неионного Brij 58 прочность геля снижается для всех концентраций полимера, присутствие этого ПАВ, по-видимому, нарушает структуру матрицы, тем самым снижая эластичность геля.

Шигабиева Ю.А. и соавторы провели обширные исследования различных марок карбомера, изучая их взаимодействие с различными неионными ПАВ [29, 30]. В частности, было исследовано влияние неионогенного ПАВ на структурно-механические характеристики гелей на основе Carbomer 141 [31] Результаты показали, что с увеличением концентрации ПАВ с 0,5 до 2 % мас., вязкость и предел текучести гелей уменьшались.

В работе [32] Миланович и др. исследовали взаимодействие водного раствора гелеобразователя марки Carbopol 940 с ДСН и Твином-80. Вискозиметрическим методом было выявлено, что в области ККМ и выше мицеллообразование, сначала снижает, а затем увеличивает вязкость, и по мере увеличения концентрации ДСН вязкость выходит на постоянное значение. Для Твина-80 наблюдалась аналогичная ситуация, но вязкость постоянно увеличивается с увеличением концентрации ПАВ, объяснилось это тем, что Твин-80 вызывал разворачивание цепей карбопола за счет

образования водородных связей между полиоксиэтиленовыми группами и карбополом. С помощью кондуктометрии, спектрофотометрии и сканирующей электронной микроскопии подтверждены образование ассоциатов карбопол-ПАВ в растворах, а также структурные изменения Carbopol 940 под действием ДСН и Твин-80.

Баррейро-Иглесиас и соавторы [33, 34] обнаружили, что природа ПАВ и оказывают дифференцированное размер ИХ молекул влияние на взаимодействие с ионогенными группами карбопола 934NF и на вязкость системы. При добавлении анионного ДСН к водному раствору карбопола 934NF наблюдается сложная зависимость вязкости от концентрации ПАВ. Сначала вязкость снижается из-за экранирования анионных зарядов карбопола, затем, при увеличении концентрации ДСН, вязкость возрастает вследствие набухания микрогелей карбопола под действием противоионов натрия. Однако при превышении концентрации ПАВ выше уровня насыщения, вязкость снова уменьшается из-за образования свободных мицелл. В случае катионного ПАВ (бензалкония хлорид) наблюдается постепенное снижение вязкости вследствие ионного обмена, вплоть до образования нерастворимых комплексов. Для неионных ПАВ (Твин-80 и Pluronic F-127) зависимость вязкости от концентрации имеет U-образный характер: сначала вязкость снижается до определенного минимума, а затем возрастает. Эти изменения связаны с модификацией гидродинамического объема полимера, где минимум вязкости соответствует насыщению связывания ПАВ и карбопола, а последующий рост обусловлен появлением свободных мицелл. Исследователи также обнаружили, что присутствие карбопола влияет на распределение ПАВ на межфазной границе, так концентрация Твин-80 снижается из-за его адсорбции на частицах карбопола, тогда как концентрация Pluronic F-127 увеличивается благодаря изменению конформации его цепей. Кроме того, было установлено, ЧТО электропроводность растворов карбопола имеет немонотонную зависимость от концентрации ПАВ: сначала она снижается из-за уменьшения степени диссоциации карбоксильных групп, а затем возрастает вследствие образования свободных мицелл.

В работе тех же авторов [35] показано, что увеличение концентрации неионных ПАВ постепенно снижало макровязкость растворов карпобола, измеренную с помощью капилярного вискозиметра. Однако это не приводило к снижению микровязкости, которую оценивали методом динамического рассеяния света, путем измерения коэффициентов диффузии полистироловых латексных наносфер. Напротив, микровязкость увеличивалась из-за образования более крупных агрегатов Carbopol/ПАВ и свободных мицелл, затрудняющих диффузию наносфер. Ионные ПАВ снижали макровязкость, но по-разному влияли на диффузию полистироловых частиц: она затруднялась из-за агрегатов Carbopol/ПАВ в случае катионного ПАВ и облегчалась из-за сжатия микрогелей Carbopol в случае анионного ПАВ.При pH 7,4 ионизация карбоксильных групп приводила к снижению коэффициентов диффузии в 1,5 раза по сравнению с рН 4. Это снижение коэффициента диффузии коррелирует с относительным увеличением именно микровязкости, что намного меньше, чем увеличение макровязкости в 175 раз. В случае рН 7,4 эффекты ПАВ были аналогичными, но менее выраженными. ИК-спектры пленок карбопола с ПАВ показали незначительные изменения в случае Твина-80 указывающие на слабое взаимодействие, в отличие от Pluronic F-127, где наблюдался сдвиг полосы карбонильной группы (с 1705 см<sup>-1</sup> до 1703-1696 см<sup>-1</sup>), что свидетельствует о модификации водородных связей между карбоксильными группами карбопола. Авторы объяснили это наличием многочисленных эфирных групп в Pluronic F-127, которые разрывают некоторые водородные связи между карбоксильными группами карбопола и формируют новые полимер/ПАВ водородные связи.

Приведенные литературные данные показывают значительный интерес исследователей к проблеме влияния компонентов гелевых композиций на их структурно-механические свойства. Реологические свойства гелевых систем играют ключевую роль в определении их функциональных характеристик и областей применения. Введение различных добавок, таких как ПАВ, существенно влияет на структурно-механические свойства гелей, изменяя их вязкость и способность к деформации. Эти изменения могут оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на процессы высвобождения биологически активных веществ, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области.

# 1.3 Поверхностно-активные вещества как компоненты гелевых композиций

Помимо влияния на структурно-механические свойства гелей, ПАВ могут играть ключевую роль В контролируемом высвобождении биологически-активных веществ, а также выступать в роли энхансеров, способствуя усилению проникновения лекарственных средств в глубокие слои кожи. Анионные ПАВ обладают ярко выраженным энхансерным (усиливающим проницаемость) действием, однако они также оказывают наиболее жесткое воздействие на кожу, так как способны связываться с поверхностью корнеоцитов и повреждать липидные пласты, вплоть до экстракции липидов [36, 37]. В то же время, наиболее распространенная группа ПАВ, используемых в косметических композициях, — это неионные ПАВ. Критическая концентрация мицеллообразования неионных ПАВ с нейтральной полярной головной группой ниже, чем у соответствующих заряженных ПАВ. Частично по этой причине неионные ПАВ, как правило, менее раздражающие для кожи и в целом лучше переносятся, чем анионные и катионные ПАВ [38, 39].

В работе [40] исследовали контролируемое высвобождение заряженных лекарственных веществ из гелей на основе различных марок карбопола (Carbopol 934, 940, 981, 1342) с добавлением противоположно заряженных поверхностно-активных веществ – додецилсульфат натрия (ДСН), диметилдодецилбензиламмоний бромид и неионного полиоксиэтилен-20-

цетиловый эфир (Brij 58). Авторы показали, что при смешивании заряженных лекарств с противоположно заряженными ПАВ образуются везикулы, которые замедляют высвобождение лекарств из гелей. Кроме того, использование смеси неионного Brij 58 и анионного ДСН также приводило к замедлению высвобождения альпренолола, но в меньшей степени, чем чистый 1% ДСН. Карбопол С1342 – это полимер акриловой кислоты и С10-С30 алкилакрилата, кросс-сшитый аллилпентаэритролом [41], с является липофильномодифицированной версией карбопола. Авторы отмечают, что этот полимер замедлял высвобождение лекарств сильнее, чем другие марки карбопола. Они объясняли это тем, что липофильные модификации в структуре С1342 способствуют более сильному взаимодействию с агрегатами ПАВ, замедляя тем самым диффузию лекарств. Для остальных карбополов (С934, С940, С981) различия в скорости высвобождения менее выражены, что связано с близкими значениями размера ячеек полимерной сетки этих гелей, оказывающих схожее препятствующее влияние на диффузию. Тем не менее, более сшитые версии карбопола, например С940, замедляли высвобождение в большей степени, очевидно из-за меньшего размера пор полимерной матрицы [42].

В работе [43] исследовали взаимодействия неионного ПАВ Brij 58 с гидрогелем сшитой полиакриловой кислоты. Обнаружено комплексообразование между каркасом сшитой ПАК и мицеллами ПАВ за счет водородных связей между недиссоциированными СООН-группами ПАК и кислородными атомами полиэтиленгликолевых цепей. Мицеллы ПАВ выступали дополнительными «мостиками», связывающими цепи ПАК, что приводило к уменьшению равновесного набухания. Также методом спинового зонда была определена локальная подвижность углеводородного «ядра» мицелл в гидрогеле ПАК. Было установлено, что подвижность мицелл не зависит от плотности сшивки полимерной матрицы, но заметно различается в кислых и щелочных средах. В кислой среде задействовано большее число водородных связей между недиссоциированными карбоксильными группами полимера и мицеллами ПАВ, по сравнению со щелочной средой.

Примечательно, что даже в щелочных растворах, когда взаимодействие между ПАК и ПАВ ослабевает, мицеллы не способны покинуть полимерный гидрогель. Эти результаты позволяют предположить, что данная система может служить перспективным носителем для депонирования и пролонгированного высвобождения гидрофобных лекарственных средств, удерживаемых внутри мицелл, иммобилизованных в полимерной матрице.

Баррейро-Иглесиас и др. [44] исследовали использование Carbopol® 934 в сочетании с различными типами ПАВ (Полоксамер-407 (Pluronic F-127), Твин-80, ДСН и бензалкония хлорид (BkCl)) в качестве носителей для плохо растворимого в воде лекарственного средства (эстрадиола). Полученные результаты свидетельствуют о том, что гидрофобный препарат лучше всего солюбилизируется в агрегатах, образованных Carbopol® с ДСН и Carbopol® с Твин-80. Кроме того, высвобождение эстрадиола из обоих агрегатов оценивали в четырех различных рецепторных средах: 0,3% и 1,0% водном растворе ДСН (pH 4), растворе NaCl (0,001%) и фосфатном буфере (pH 7,5). Показано высвобождение Carbopol®/ДСН что эстрадиола ИЗ И Carbopol®/Твин-80 может продолжаться более 1 недели, причем Carbopol®/ДСН высвобождает больше эстрадиола, чем Carbopol®/ДСН во всех рецепторных средах, кроме 1% ДСН. В частности, высвобождение эстрадиола очень низкое в фосфатном буфере (pH 7,5), что, возможно, связано с ограниченной диффузией эстрадиола через набухшие гели. В отличие от этого в работе [45] изучали высвобождение гидрокортизона из микрокапсул Eudragit L100 (гели сополимера ПМАА/ПММА), включенных в водные гели Carbopol®/гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), и обнаружили, что высвобождение гидрокортизона при pH 7 значительно выше, чем при pH 5 (менее 10% высвобождения гидрокортизона) за 5 ч. Это указывает на то, что данные носители являются хорошим кандидатом для использования в качестве переносчиков гидрокортизона в зависимости от pH, в частности, для больной кожи с pH ~ 6 и выше, в то время как pH здоровой кожи находится в диапазоне от 5,0 до 5,9.

Шигабиева Ю.А. и соавторы провели множество работ, разрабатывая на основе различных марок карбомера лечебно-косметические гели, содержащие разнообразные активные компоненты, такие как аминокислотный комплекс лития [46], экстракт зеленого чая [47, 48], экстракт каланхоэ [31], с антиоксидантом – нитроксимексидол [49] и другие [29, 30]. В ходе этих исследований было изучено влияние неионных ПАВ процесс на высвобождения активных веществ из гелей. Было показано, что при использовании Твина-80 в качестве усилителя проницаемости экстракта максимальный эффект высвобождения каланхоэ, достигался при концентрации ПАВ 0,5% мас. [31]. Однако, с увеличением концентрации ПАВ до 1,5-2 % мас., скорость диффузии замедлялась, что указывает на сложное взаимодействие между ПАВ и активными компонентами, влияющее на эффективность высвобождения и требующее детального изучения для оптимизации лекарственных и косметических препаратов.

В работах [50, 51] также была продемонстрирована эффективность Твина-80 использования усиления трансдермальной для доставки антибиотиков и аскорбиновой кислоты через кожу крыс. В сравнении с Твин-80, себя монолаурат сахарозы проявил активным энхансером при проникновении через модельную липидную биомембрану [52]. В работе [53] авторы разработали и охарактеризовали гели на основе карбополов 940 и 934, мелоксикам для топического применения. Исследованы содержащие различные усилители проникновения БАВ, такие как Твин-80, олеиновая кислота и кунжутное масло, и их влияние на профиль высвобождения мелоксикама из гелевых систем. Гели, содержащие Твин-80 в концентрациях 1% и 2%, показали высвобождение мелоксикама до 68,45% и 67,40% соответственно.

В рассмотренных исследованиях показано, что ПАВ оказывают значительное влияние на процессы высвобождения БАВ из гелевых систем. Влияние ПАВ варьируется в зависимости от их природы, концентрации и условий применения, что позволяет модифицировать кинетику

высвобождения БАВ. Тем не менее, несмотря на большой объем работ, посвященных изучению ПАВ, недостаточно внимания уделено комплексному воздействию различных добавок на процессы высвобождения. Эти аспекты требуют дальнейшего исследования, чтобы разработать более эффективные и контролируемые системы высвобождения активных компонентов.

#### 1.4 Модификация полимерных гелей углеродными наноструктурами

#### 1.4.1 Углеродные наноструктуры

Благодаря своим свойствам полимерные гели являются перспективными материалами для различных применений в косметике и медицине. Однако растет потребность в разработке инновационных систем для местной доставки биологически активных веществ (БАВ). В связи с этим нанотехнологии могут быть использованы для модификации процесса проникновения БАВ через кожу, контролируя их высвобождение и продлевая время их пребывания в организме [54]. Одним развитию дермальной ИЗ подходов К И трансдермальной доставки лекарственных средств является использование наночастиц: оксида железа [55], диоксида титана [56], кремнезема [57], золота [58], серебра [59] и углеродных наноматериалов (таких как графены, фуллерены углеродные нанотрубки [60-62]). Эти И наночастицы характеризуются большой удельной поверхностью хорошей И биосовместимостью.

Наибольший интерес представляют углеродные наноструктуры. Они все чаще находят практическое применение благодаря своим уникальным Например, УНТ получают свойствам. ИЗ тонкие пленки, которые используются качестве прозрачных проводящих электродов [63], В тонкопленочных транзисторов [64], биосенсоров [65]. УНТ также применяются суперконденсаторах [66], композитных полимерных В материалах [67-69], системах очистки воды [70] и доставке лекарств [71]. Фуллерены – другая разновидность углеродных наноструктур, обладают

антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [72, 73], что делает их перспективными для биомедицинских применений, таких как фотодинамическая терапия [74], доставка лекарств [75], в ранозаживляющих средствах [76] и косметике [77]. Кроме того, фуллерены используют в солнечных элементах [78], и катализаторах [79]. Графен также рассматривают для применения в электронике [80, 81], сенсорах [82], биомедицине [83, 84], композитных материалах [85], фильтрации и очистке воды [86], а также в качестве защитных покрытий [87].

Углеродные нанотрубки представляют собой один из наиболее востребованных классов углеродных наноматериалов. Данные структуры могут быть описаны как цилиндрические продолговатые объекты с длиной порядка микрометров, образованные посредством свертывания гексагональной сетки графена. По количеству свернутых в цилиндр плоскостей графена выделяют два основных типа углеродных нанотрубок: одностенные (ОУНТ) и многостенные (МУНТ). Одностенные нанотрубки состоят из единственного слоя графена, имея диаметры в диапазоне 1-2 нм. Многостенные нанотрубки в зависимости от количества слоев могут иметь диаметр 2-100 нм.

Для изготовления структур углеродных нанотрубок разработаны различные методики, в основном связанные с газофазными процессами. Наиболее распространенными являются: химическое осаждение из газовой [88], фазы (CVD) лазерный [89] И электродуговой метод [90]. Высокотемпературные методы, такие как лазерный и электродуговой, первоначально использовались для синтеза УНТ, но в настоящее время они замещены низкотемпературными методами химического осаждения из газовой фазы, поскольку при этом можно точно контролировать такие параметры как длина, диаметр, ориентация, чистота, плотность И расположение УНТ [91].

Фуллерены представляют собой наноструктуры из атомов углерода, организованных в полые шарообразные формы. К настоящему времени

экспериментально обнаружены фуллерены от  $C_{20}$  до  $C_{960}$  [92]. Все их многообразие классифицируется на два семейства относительно фуллерена  $C_{60}$ : низшие ( $C_n < 60$ ) и высшие ( $C_n > 60$ ) [93]. Среди всех структур наиболее распространенными являются  $C_{60}$  и  $C_{70}$ , причем  $C_{60}$ , обладающий высокой симметрией, является самым стабильным из известных фуллеренов.

Хотя методы синтеза фуллеренов и углеродных нанотрубок схожи, существуют различия в процессах извлечения и очистки. На сегодняшний день основным методом извлечения фуллеренов из содержащей их сажи является экстракция, в ходе которой используются органические растворители [94].

Фуллерены практически нерастворимы в полярных растворителях, они лучше растворяются в бензоле, толуоле и хлорбензоле, образуя коричневые растворы. Большинство методов получения водных растворов фуллерена ультразвуковой обработки [95], включают механическое методы диспергирование [96] и метод замены растворителя [97], который заключается в постепенном удалении органических растворителей из смеси фуллерена и замены их гидрофильными растворителями. Также могут использовать комбинацию этих методов, так Михеев И.В. и его коллеги [98] разработали комбинированный включающий метод, смешивание фуллерена с растворителем, ультразвуковую обработку, кипячение и фильтрацию, что позволило получить дисперсии с высокой концентрацией и стабильностью до 5 лет. Другие исследователи, в частности, Целуйкин В.П. с коллегами [99] и Бранд Д.А. с соавторами [100] получали стабильные дисперсии фуллерена С<sub>60</sub> путем перевода из органического растворителя (толуол, бензол) в водную фазу с последующим удалением органического растворителя. Одним из главных преимуществ данного метода является высокая эффективность получения стабильных дисперсий. Тем не менее, для медицинских и косметических целей использование растворителей, применяемых при методе замены растворителя, может быть нежелательным, поэтому для таких областей рекомендуется использовать нековалентную модификацию низко- и высокомолекулярными соединениями.

Графен представляет собой двумерный углеродистый материал, состоящий из углеродных атомов, он образует плоскую гексагональную решетку, в которой каждый атом углерода участвует в трех σ-связях с соседними атомами, оставляя один π-электрон свободным для движения в Графен обладает третьем измерении. уникальными структурными особенностями, которые обеспечивают ему исключительные электронные свойства. К ним относятся высокая электропроводность, вызванная низким сопротивлением движения электронов по поверхности материала, отсутствие запрещенной зоны между валентной зоной и зоной проводимости, что облегчает переход электронов между этими зонами, а также чрезвычайно высокая подвижность носителей заряда с минимальным рассеянием, что снижает потери энергии, характерные для других проводников [101]. С момента открытия графен стремительно эволюционировал от отдельного материала до семейства материалов на его основе: однослойный графен, двухслойный графен, многослойный графен, оксид графена, восстановленный оксид графена и графеновые нанополосы [102, 103]. Получают графен методом химического осаждения на поверхности таких металлов, как Ni, Pd, Ru, Ir, Cu и др. [104].

Использование углеродных наноструктур (УНС) в медицинских материалах требует тщательной оценки их безопасности для здоровья человека. Данные о влиянии УНТ на кожу довольно противоречивы – отмечается, что многослойные УНТ менее токсичны, чем однослойные, а высокая степень карбоксилирования повышает токсичность [105, 106]. Ряд работ демонстрируют отсутствие in vitro раздражающего действия многослойных УНТ, в том числе на клетки кожи [107, 108]. В работе [109] показано, что дисперсии углеродных нанотрубок, полученные ультразвуковым методом биосовместимых средах, оказывают В не токсического воздействия на кожу.

В гелевых системах УНС не имеют прямого контакта с кожей, а встроены в структуру геля. В работах [110, 111] рассматриваются гелевые

биоматериалы на основе биополимеров с добавками углеродных нанотрубок. Исследования показали, что многослойные углеродные нанотрубки, диспергированные в присутствии высокомолекулярных неионогенных поверхностно-активных веществ (НПАВ) – блоксополимеров оксидов этилена и пропилена (Pluronic), не оказывают разрушительного воздействия на клеточную структуру коллагеновых волокон и морфологию гелей на их основе.

Данные о токсичности фуллеренов также сложно унифицировать из-за разнообразия используемых препаратов фуллерена и методов анализа. Согласно данным, представленным в работе [112], коллоидные дисперсии фуллерена С<sub>60</sub> в таких растворителях, как тетрагидрофуран и этанол, проявляли цитотоксический эффект в отношении различных опухолевых клеточных линий и первичных клеточных культур как человеческого, так и Полученные мышиного происхождения. результаты согласуются С результатами исследований, описанных в работах [113]. Однако, как было показано в более поздних публикациях [114-116], токсичность данных фуллерена коллоидных дисперсий связана именно с присутствием органического растворителя тетрагидрофурана, использованного для их приготовления.

Имеются данные о том, что фуллерен  $C_{60}$  накапливался в печени крыс после внутривенного введения [117]. В других же тестах, в том числе на рыбах и ракообразных, острая токсичность водных суспензий фуллерена не была обнаружена [118, 119]. Более того, длительные эксперименты на крысах, получавших фуллерен в составе пищевого рациона, показали даже увеличение продолжительности их жизни, что связывают со способностью фуллерена подавлять окислительный стресс [120]. Аналогичные результаты получены при изучении хронической токсичности водных дисперсий фуллерена, стабилизированных крахмалом [121].

Принимая во внимание методы синтеза углеродных наноструктур, высокая степень их очистки представляет особую важность для их

использования в биомедицинских целях [122]. Это связано с тем, что токсичность углеродных наноматериалов в основном обусловлена наличием металлического катализатора, особенно железа, который остается в углеродном материале после синтеза и может вызывать раздражение кожи [123]. Поэтому углеродные нанотрубки, применяемые в медицинских и фармакологических областях, должны обладать высокой степенью очистки.

# 1.4.2 Получение дисперсий углеродных наноструктур с использованием амфифильных соединений

Структура графеновой поверхности углеродных наноструктур, состоящая полностью из sp<sup>2</sup>-гибридизированных атомов углерода, придает этим наноструктурам превосходные механические и электрические свойства. Однако эта ароматическая структура также приводит к значительным ван-дерваальсовым или  $\pi$ - $\pi$  взаимодействиям, что вызывает агрегацию УНС друг с другом. Это, в свою очередь, затрудняет эффективное их использование, так как не позволяет добиться равномерного распределения наноструктур в материале. [124, 125].

Для дезагрегации и стабилизации наноструктур в растворах используют химическую (ковалентную) функционализацию [126, 127] и нековалентную модификацию их поверхности [128, 129].

Ковалентная функционализация предполагает использование концентрированных серной, азотной или соляной кислот для физической модификации поверхности наноматериалов путем присоединения карбоксильных, гидроксильных или аминогрупп к углеродному каркасу, что поверхности способствует гидрофилизации И ослаблению ван-дерваальсового взаимодействия. На данный момент это один из наиболее эффективных методов получения стабильных дисперсий.

Однако нековалентная модификация имеет ряд преимуществ. Она предполагает использование полимеров или ПАВ для получения стабильных дисперсий УНС без нарушения целостности их *π*-электронной структуры, в

отличие от ковалентной функционализации [130]. Кроме того, нековалентная модификация является более экологически безопасной, так как не требует применения агрессивных окислителей.

Одним эффективных ИЗ подходов является использование ультразвуковой обработки наноструктур в водных растворах ПАВ. Это способствует разъединению наноструктур И адсорбции ПАВ на ИХ поверхности, тем самым предотвращая повторное сближение и агрегацию наноструктур [131, 132]. При диспергировании УНС и получении на их основе гелевых систем, важным требованием является использование безопасных для человека ΠAB. Применяемые ПАВ должны отвечать критериям дерматологической мягкости, что делает неионогенные ПАВ наиболее предпочтительными [133, 134].

#### Получение дисперсий УНТ в растворах ПАВ

работе [135] использованием В с микроскопических методов продемонстрировано полное и равномерное покрытие поверхности МУНТ молекулами Твин-80. С помощью просвечивающей электронной микроскопии выявлено однородное распределение Твин-80 по поверхности МУНТ, в то время как атомно-силовая микроскопия показала, что агрегаты Твин-80 на поверхности нанотрубок имели форму гранул шириной не менее 251 нм и высотой около 6 нм. На основании микроскопических данных авторы предположили, что молекулы Твин-80 взаимодействуют с МУНТ посредством липофильного хвоста, в то время как гидрофильная часть ориентирована в водную среду.

В исследовании [131] авторы изучали диспергирование, осаждение и агрегацию МУНТ действием индивидуальных под И смешанных поверхностно-активных веществ. Они обнаружили, что неионогенное ПАВ Тритон X-100 (TX100) более проявляло высокую способность к диспергированию МУНТ по сравнению с анионным ПАВ додецилсульфатом натрия (ДСН), как и в работе [136]. Вместе с тем средний гидродинамический диаметр был меньше в случае дисперсии с ДСН. Добавление ДСН снижало

адсорбцию ТХ100 на поверхности МУНТ и диспергирующую способность смеси ТХ100–ДСН. Тем не менее, введение ДСН значительно замедляло осаждение и агрегацию диспергированных МУНТ, что было связано с увеличением дзета-потенциала.

В работе [137] проведена оценка стабильности водных дисперсий МУНТ в зависимости от времени и температуры в присутствии различных ПАВ: додецилбензосульфонат натрия (ДБСН), ДСН, цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ) иТХ-100. В течении месяца при комнатной температуре 25°С наибольшую стабильность продемонстрировали дисперсии МУНТ с ДБСН и ТХ-100, далее дисперсия с катионным ЦТАБ и система с ДСН проявила наихудшую стабильность.

В работах [138-140] Зуевой О.С. и соавторов с помощью ЯМРспектроскопии исследовали дисперсии УНТ в растворах Полоксамера Р184, Р407 и Pluronic F127. Сравнение ЯМР-спектров чистых растворов полоксамеров и их дисперсий с УНТ показало небольшие различия и уширение линий в присутствии нанотрубок. Это свидетельствует 0 взаимодействии гидрофобных полипропиленоксидновых-блоков с поверхностью УНТ. То есть молекулы полоксамера адсорбируются и обволакивают нанотрубки, способствуя их диспергированию и стабилизации суспензии.

Похожие результаты получены Фернандесом и др. [141] в процессе исследования взаимодействие Pluronic F127 с одностенными углеродными нанотрубками. Проведен анализ распределения блок-сополимеров между УНТ И диспергированными частицами В осадке, доказано, что полидисперсность блоков сополимера играет важную роль, так как наличие очень длинных полипропиленоксидных блоков, негативно влияет на диспергирующую способность И такие молекулы предпочтительно адсорбируются на поверхности углеродных частиц в осадке, а не способствуют дезагрегированию УНТ.

#### Получение дисперсий фуллерена С60 в растворах ПАВ

Исследование Гатауллина А.Р. и соавторов [142] показало, что добавки неионогенного ПАВ – оксиэтилированного высшего жирного спирта со степенью оксиэтилирования *n*=10 позволяет получить стабильную дисперсию фуллерена С<sub>60</sub>, которая сохраняет свои коллоидно-химические свойства в течение 30 суток.

В другой своей работе ученые сравнили влияние анионных ПАВ – ДСН и ДБСН и неионных ПАВ – оксиэтилированных изононилфенолов (ОЭНФ) со средней степенью оксиэтилирования n = 8, 10, 12 на процесс диспергирования и электрокинетические свойства фуллерена С<sub>60</sub>. Несмотря на наличие заряда, который обеспечивает электростатическую стабилизацию, системы с анионными ПАВ оказались менее устойчивыми по сравнению с дисперсиями, стабилизированными ОЭНФ с различной степенью оксиэтилирования. Как и в более ранних работах [143, 144], авторы установили, что степень оксиэтилирования НПАВ оказывает значительное влияние на комплекс свойств Увеличение дисперсных систем. оксиэтилирования степени способствует более эффективной стабилизации, что объясняется меньшим снижением электрокинетического потенциала частиц после адсорбции НПАВ и является критерием устойчивости. Аналогичные результаты получены авторами в работе [145], увеличение длины оксиэтиленовой цепи полиоксиэтилентетрадецилового эфира термодинамически выгодно для солюбилизации фуллерена С<sub>60</sub>.

В исследовании [146] оценено влияние различных поверхностноактивных веществ на процесс солюбилизации фуллерена  $C_{60}$ . В качестве объектов исследования выбраны как неионные ПАВ (Твин-20, Твин-60, Твин-80, Тритон ТХ-100), так и ионные ПАВ (додецилтриметиламмонийхлорид, миристилтриметиламмоний бромид и додецилсульфат натрия). Полученные результаты продемонстрировали, что неионные ПАВ обеспечивают существенно более высокую растворимость фуллерена  $C_{60}$ , превышающую 85%. В то время как у ионных ПАВ солюбилизирующая способность
значительно ниже, самая низкая наблюдается у додецилсульфата натрия, около 20%. Авторы связывают данное различие с тем, что неионные ПАВ, благодаря более развитой гидрофобной части молекулы, оказались более эффективными в процессе солюбилизации гидрофобного фуллерена C<sub>60</sub> по сравнению с ионными аналогами.

# Получение дисперсий графена в растворах ПАВ

В работе [147] Гатауллин А.Р. и соавторы изучили адсорбцию серии оксиэтилированных изононилфенолов на многослойном графене ДО ультразвуковой (УЗ\_ обработки и проанализировали коллоидно-химические свойства полученных дисперсий. Авторы установили, что форма изотерм адсорбции ОЭНФ на многослойном графене из водных растворов до УЗ обработки соответствует ленгмюровской изотерме адсорбции L2. Они также показали, что с увеличением средней степени оксиэтилирования значения максимальной адсорбции оксиэтилированных изононилфенолов снижаются. Введение НПАВ при УЗ обработке многослойного графена в концентрациях, превышающих ККМ, приводит к увеличению содержания углеродных наноструктур в объёме дисперсий в 120 раз и повышению устойчивости коллоидных систем. Наибольшее содержание графена в объёме дисперсий получено с помощью оксиэтилированного изононилфенола со степенью оксиэтилирования *n*=12.

В статье [148] Роман Дж. Смит и соавторы исследовали дисперсии графена, стабилизированные 12 различными ионными (додецилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, додецилбензолсульфоновая кислота, додецилсульфат лития, ЦТАБ, бромид тетрадецилтриметиламмония, холат натрия, дезоксихолат натрия и тауродезоксихолат натрия и неионными (IGEPAL CO-890, Тритон X-100, Твин-20 и Твин-80) ПАВ. Авторы обнаружили, что степень эксфолиации (размер и толщина хлопьев графена) схожа для всех использованных ПАВ, хлопья имели длину около 750 нм и в среднем состояли из 4 слоев графена. При этом алкилсульфатные ПАВ оказались менее эффективны, чем другие ионные и неионные ПАВ. Авторы

показали, что для ионных ПАВ концентрация графена коррелировала с значением дзета-потенциала частиц, что свидетельствует об факторе стабилизации. Для ПАВ электростатическом неионных обеспечивалась стерическим фактором, но наличие отрицательного дзетапотенциала из-за адсорбированных примесей, также приводит к созданию дополнительного стабилизирующего барьера.

В исследовании [149] авторы продемонстрировали, что двойная связь в молекуле Твин-80 играет ключевую роль в стабилизации суспензий углеродных наноструктур: МУНТ и графена. Для этого приготовлены суспензии УНС в Твин-20, Твин-40 и Твин-60, которые по структуре сходны с Твин-80. но содержат насыщенные жирные кислоты (лауриновую, пальмитиновую и стеариновую соответственно) вместо ненасыщенной олеиновой кислоты. Суспензии УНС в этих трех ПАВ оказались нестабильными, и они быстро оседали в отличие от стабильной суспензии, полученной с использованием Твин-80.

Сравнительный анализ диспергирующей способности ионного ПАВ натрий холата и неионогенного Тритон X-100 по отношению к УНТ и графеновым нанолентам проведен в работе [150]. Обнаружено, что Тритон X-100 обеспечивает меньшую эффективность диспергирования по сравнению с натрий холатом. Анализ кривых диспергирования показал, что Тритон X-100 начинает эффективно диспергировать углеродные наноматериалы при более высоких концентрациях и обеспечивает меньшие значения максимальной концентрации диспергированных наноструктур в растворе. Несмотря на наличие в структуре Тритона X-100 ароматического кольца, которое может образовывать π-π взаимодействия с поверхностью УНС, его диспергирующая способность оказалась ниже. Авторы связывают меньшую эффективность Тритона X-100 с относительно коротким углеводородным радикалом в его молекуле. В случае неионогенных ПАВ, стабилизация диспергированных УНС происходит главным образом за счет стерического отталкивания. Таким образом, более длинные алкильные цепи ПАВ обеспечивают лучшее стерическое отталкивание и, следовательно, более эффективную стабилизацию дисперсий УНС.

Несмотря на разнообразие подходов к получению дисперсий УНС с использованием амфифильных соединений, представленных в рассмотренных исследованиях, эти методы недостаточно ориентированы на полимерные материалы. Недостаточно исследованы условия получения стабильных дисперсий разных типов УНС в присутствии дерматологически мягких ПАВ, разрешенных для использования в лечебно-косметических средствах.

#### 1.4.3 Углеродные наноструктуры в гелевых системах

Существуют различные физические и химические методы для временного преодоления барьерных функций кожи с целью улучшения доставки лекарств. Физические усилители используют электрическое, тепловое, ультразвуковое и механическое воздействие [154]. Химическими усилителями являются ПАВ, терпены, пропиленгликоль, жирные кислоты, спирты, сульфоксиды и т. д. [155]. Среди физических методов усиления трансдермальной доставки существуют два основных типа электростимуляции для введения БАВ: электропорация и электрофорез [156].

Использование электрического поля в качестве внешнего стимула является эффективным методом для увеличения количества высвобождаемого препарата и точного контроля путем простого управления приложенным напряжением [157]. Высвобождение лекарственных средств из гидрогелевых матриц происходит благодаря комплексному взаимодействию нескольких механизмов. Ключевую роль играет создание градиента осмотического давления внутри гидрогеля вследствие миграции ионов к противоположно заряженным электродам. Это приводит к локальным изменениям pH, которые, в свою очередь, вызывают набухание и сжатие гидрогеля, облегчая высвобождение лекарства [158]. Кроме того, наблюдается анизотропная деформация самой матрицы под влиянием электростатических сил, в результате изменяется пористость и плотность сетки, то есть появляется

неоднородность структуры, через которую лекарство может диффундировать наружу. Для заряженных лекарственных молекул дополнительным фактором служит электроосмотический перенос в направлении противоположного электрода [159, 160]. В некоторых случаях локальные изменения pH могут инициировать деградацию полимерной матрицы, также ускоряя высвобождение лекарства [161].

Так в статье [162] авторы исследовали электрически модулированный трансдермальный транспорт солей диклофенака (натриевой, калиевой и диэтиламмониевой) из гидрогелей на основе натрия альгината, Carbopol 934P и их смесей через экскрецированную кожу крыс. Авторы изучали влияние вязкости, pH и ионной силы рецепторной среды при наличии или отсутствии электрического тока. Обнаружен импульсный характер транспорта, зависящий от приложенного тока, ионной природы лекарств и ионной силы диффузионной среды. Транспорт лекарств следовал последовательности: диклофенак натрия > диклофенак калия > диклофенак диэтиламмония. Применение тока вызывало снижение вязкости и повышение рН гидрогелей. Снижение вязкости становилось более выраженным С увеличением содержания карбопола в гидрогелях, что указывает на коллапс структуры гидрогелевой матрицы под действием тока. Авторы объяснили это тем, что образованные ионы водорода вокруг анода, нейтрализовывали отрицательный ослабляя заряд анионных групп В полимерных цепях гидрогеля, электростатическое отталкивание ними. Таким образом, между прикладываемый гидрогелей, способствуя ток вызывал синерезис высвобождению Градиент pН, лекарственных веществ. вследствие электролиза воды и миграции ионов ОН- и диклофенака из матрицы гидрогеля, также действует как движущая сила транспорта препарата. Карбопол проявлял наибольшую чувствительность к электрическому стимулу, но скорость транспорта была выше для альгината натрия. Увеличение содержания карбопола в смесях уменьшало скорость высвобождения лекарств без электрического воздействия, что вероятно связано с увеличением вязкости гелей, однако повышало электрочувствительность и транспорт лекарств при приложении электрического напряжения.

Вместе с тем полимерные гели обладают низкой электропроводностью, поэтому для улучшения отклика на внешнее воздействие целесообразно использовать проводящие наполнители, к которым относятся УНС. С помощью УНС можно целенаправленно изменять свойства гелей, такие как электропроводность, тем самым влияя на высвобождение БАВ [163].

В работах [164, 165] Зуевой О.С. и коллег изучали гидрогели из желатина и к-каррагинана с МУНТ. Несмотря на то, что ИК-спектроскопия не выявила явных молекулярных взаимодействий между полисахаридами и УНТ, (CЭM) сканирующая электронная микроскопия продемонстрировала изменения в макроскопической текстуре полисахаридных гелей. Так без УНТ ассоциаты макромолекул к-каррагинана имели типичную извилистую линейную форму, а при наличии УНТ превращались в скрученные линейные жгуты. Эти изменения свидетельствуют о том, что присутствие УНТ способствует возникновению надмолекулярных процессов, которые влияют на вторичную структуру. Исследования, проведенные методом малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР), выявили, что добавление 5 мг/мл УНТ привело к увеличению размеров ячеек в нанокомпозиционном гидрогеле.

Также авторы исследовали влияние МУНТ на электропроводность и механические свойства гидрогелей. Добавление МУНТ привело к увеличению электрической проводимости гидрогеля с 1,0/1,0 мас. % желатина/к-каррагинана. В случае более концентрированных гидрогелей добавление МУНТ вызывало обратный эффект – снижение электропроводности за счет усиления комплексообразования и связывания части противоионов. При этом проводимость концентрированных гидрогелей без МУНТ превышала их проводимость в присутствии наноструктур, что объясняется гидрофобным эффектом УНТ и увеличением плотности сшивки в гидрогеле [166]. Также на основе других своих исследований была выдвинута гипотеза, что УНТ влияют

на формирование упорядоченных структур в композиционной и среде и способны изменять макроскопическую структуру гелей [167-169].

Исследование Богдановой Л.Р. и др. [170] демонстрирует, что модификация альгинатного гидрогеля углеродными нанотрубками приводит уменьшению скорости высвобождения катионного красителя – бриллиантового зеленого. Это явление связывают с изменением структурных характеристик и уменьшением размера пор гидрогеля.

В работе [171] электропроводящие свойства УНТ использованы при получении проводящих пленок, содержащих лекарственное средство, работающих без повреждения кожного покрова при напряжении 1,1 В. Также известно, что изменение приложенного напряжения приводит к изменению степени ионизации функциональных групп карбомеров в объеме геля, что может быть использовано для контроля высвобождения терапевтического агента [172, 173].

В исследовании [174] МУНТ введены в качестве проводящей добавки в кетопрофеном. полиэтиленоксида с Концентрация МУНТ матрицу варьировалась в диапазоне до 15% мас. С введением 10% мас. МУНТ, электропроводность полимера увеличилась до 13,2 См/м, дальнейшее увеличение концентрации МУНТ приводило к практически постоянным значениям. Количество выпущенного препарата увеличивалось по мере увеличения приложенного напряжения до 15 В, и увеличение составило 85,6% для системы с наличием МУНТ и 46,7% для системы без МУНТ. При этом без напряжения система, не содержащая МУНТ показала приложенного несколько большое количество высвободившегося лекарства, то есть МУНТ без приложенного напряжения действует как барьер, блокируя пространство для высвобождения лекарства.

В другой работе [175] авторы синтезировали электрореактивные гибридные гидрогели, состоящие из желатина и многостенных углеродных нанотрубок. Эксперименты по высвобождению показали, что электрическая

стимуляция увеличивала скорость высвобождения, а общее количество диклофенака натрия было больше на 20% для гидрогеля, содержащего МУНТ.

В работе [176] нановолокна поливиниловый спирт/полиакриловая кислота/МУНТ получены методом электроспиннинга Электропроводность значительно увеличивается при включении МУНТ. Коэффициент набухания нановолокон уменьшался с увеличением содержания МУНТ, что связано с физическим сшиванием, возникающим в результате дополнительным взаимодействия МУНТ с гидрофильными полимерами, что частично способствовало снижению набухания нановолокон. Совершенно иное поведение набухания при воздействии электрического поля на гидрогелевые нановолокна. Коэффициент набухания нановолокон увеличивался под действием электрического поля с увеличением содержания МУНТ. Это объясняется ускорением ионизации функциональных групп в гидрофильных полимерах. Количество высвобожденного препарата, которое связано с набуханием системы, увеличивалось приложении при внешнего электрического поля, а также с увеличением содержания МУНТ.

В работе [177] электрореактивные гибридные гидрогели получены путем ковалентного введения МУНТ в гидрогели, состоящие из акриламида и N,N'-этиленбисакриламида. Установлено, что профили высвобождения зависят как от суммарного заряда молекулы лекарственного средства, так и от приложенного внешнего напряжения. Так анионные препараты (диклофенак натрия) высвобождаются при 12 В с отрицательно заряженной внешней поверхности МУНТ, а катионные препараты (Ципрофлоксацин) удерживаются при 12 В и быстро высвобождаются при отсутствии напряжения.

В работе [178] А. Сервант и остальные показали, что включение МУНТ значительно снизило объемное удельное сопротивление гидрогеля полиметакриловой кислоты, который демонстрировал контролируемое высвобождение лекарств при включении/отключении напряжения 10 В, что проверено как *in vitro*, так и *in vivo*. В исследовании [179], те же авторы провели сравнение гидрогелей, содержащих полиметакриловую кислоту в сочетании с МУНТ и графеном при одной и той же концентрации 0,2 мг/мл. Гели, содержащие графен, достигли более высокой степени набухания по сравнению с гелями, содержащими МУНТ. Это обусловлено лучшей дисперсией графена в полимерной матрице, в отличие от углеродных нанотрубок, которые агрегировались в процессе полимеризации, что снизило механические свойства гелей. Кроме того, гели с графеном проявили значительно более низкое объемное сопротивление по сравнению с гелями, МУНТ. После первой электрической содержащими стимуляции, высвобождение С-сахарозы из геля с графеном было в 2-3 раза выше, чем из геля с МУНТ и геля без наноструктур.

В исследованиях [180, 181] авторы разработали нанокомпозитный гидрогель на основе акриловой кислоты с графеном и восстановленным оксидом графена. Введение УНС в гидрогелевую матрицу позволило электропроводность повысить ee И реализовать управляемое электрочувствительное высвобождение лекарственного препарата ПОД действием внешнего электрического поля. Гидрогель без УНС высвобождал 94,6% инкапсулированного дилтиазема гидрохлорида за 8 часов при приложении напряжения 6 В, что свидетельствовало о неконтролируемом взрывном выбросе лекарства. Установлено низкое пороговое значение перколяции для УНС - 0,69 мас. %, после которого наблюдался существенный рост электропроводности гидрогелей. Поэтому для гидрогеля с концентрацией графена 0,5% не было выявлено значительных различий в высвобождении препарата без и с воздействием электрического поля. При увеличении содержания УНС до 2,5% общий выход лекарственного средства без приложения напряжения снизился до 50% за счет ограничения его диффузии наноструктурами. Однако при воздействии напряжения 6 В, напротив, с ростом концентрации наполнителей кумулятивное высвобождение препарата увеличивалось и достигало 78,2%, при этом было замедленное более контролируемое высвобождение. Авторы также оценили влияние величины приложенного напряжения на высвобождение лекарства. При увеличении напряжения от 0 до 10 В наблюдалось повышение скорости высвобождения, что объясняется морфологическими изменениями в геле, изменением заряда коллоидных графеновых листов и ослаблением их взаимодействия с молекулами препарата. Дополнительно совместный эффект электроосмоса и катафореза также вызывал движение молекул лекарства из матрицы геля. Еще одной причиной, по мнению авторов, является притягивание заряженных УНС к аноду, что вызывает анизотропную деформацию гидрогеля [182].

В исследовании [183] авторы изучили влияние добавления углеродных нанотрубок на проникновение флуоресцеинизотиоцианат-декстрана через кожу, используя агарозный гидрогель, содержащий 1% мас. углеродных нанотрубок. Электропорация свежих образцов кожи мыши (10 импульсов по 20 мс при частоте 1 Гц и напряжении 300 В) показала, что присутствие всего 1% мас. двустенных углеродных нанотрубок внутри гидрогеля значительно усиливает проникновение через поверхностные слои кожи. Авторы отметили, что для практического применения необходимо продолжить работу по оптимизации условий электростимуляции, поскольку включение углеродных нанотрубок преследует цель обеспечить более мягкие режимы доставки, совместимые с реалистичным клиническим использованием.

В работе [184] Парк С.У. и соавторы реализовали немного другой высвобождения лекарственного средства. механизм Был разработан трансдермальный пластырь, содержащий УНТ и кетопрофен. Благодаря превосходным электро- и теплопроводящим свойствам нанотрубок, при подаче электрического тока на гидрогель происходит преобразование Это электрической энергии В тепловую. приводит к сжатию термочувствительного полимера и высвобождению инкапсулированного лекарственного средства. Таким образом, состояния сжатия и набухания гидрогеля, а значит и высвобождение лекарства, могут быть легко переключаемы с помощью электростимуляции.

В работе [185] авторы разработали электрочувствительную систему доставки лекарств на основе гидроксилированного фуллерена TEGs-C<sub>60</sub>, встроенного в гидрогель на основе агарозы. Включение TEGs-C<sub>60</sub> позволило улучшить эластичные, электропроводящие и термические характеристики по сравнению с обычным агарозным гидрогелем. При электростимуляции количество высвобожденных модельных лекарств индометацина И дексаметазона через кожу мышей и кроликов в 4-5 раз выше, чем с отсутствием электрического поля. При этом добавление TEGs-C<sub>60</sub> повысило общее высвобождение на 18-23% сравнению без ПО с гелем гидроксилированного фуллерена.

В публикации авторы [186] рассматривали влияние инкорпорации фуллерена С<sub>60</sub> на свойства гидрогелевой матрицы на основе хитозана для систем доставки противоопухолевых препаратов. С помощью СЭМ и измерения краевого угла смачивания установлено, что добавка фуллерена С<sub>60</sub> приводит к увеличению шероховатости поверхности, размеров пор и гидрофобности гидрогелей. Данные ИК-спектроскопии и рентгеновской дифракции выявили незначительное изменение интенсивности некоторых пиков, связанных с л-связями углерода и росте степени кристалличности полимера при введении фуллерена С<sub>60</sub>. Авторы обнаружили, что увеличение концентрации фуллерена С<sub>60</sub> до 0,5% замедляло высвобождение метотрексата по сравнению с чистым хитозановым гидрогелем. Это было объяснено гидрофобизацией и упрочнением сетчатой структуры гидрогеля за счет взаимодействий фуллерена C<sub>60</sub> с полимерными цепями, что затрудняло диффузию лекарства. Реологические измерения подтвердили рост модуля упругости гибридных гидрогелей. Вместе с тем фуллерен С<sub>60</sub> не проявлял цитотоксичности и усиливал противоопухолевую активность метотрексата.

Исследование влияния УНТ на свойстве гелей были начаты и в Казанском национальном исследовательском технологическом университете (КНИТУ) под руководством Ю. Г. Галяметдинова и С. А. Богдановой. В работе [187, 188] Гатауллина А.Р. и соавторов исследованы закономерности влияния дисперсий МУНТ, полученных в воде и водных растворах ПАВ на электропроводящие свойства гелей на основе Carbomer 141. Показано, что с увеличением концентрации МУНТ без ПАВ до 0,05 % мас. происходило увеличение электропроводности гелей в 1,9 раза. В случае дисперсий УНТ с ПАВ увеличение концентрации до 0,4% приводило к меньшему увеличению в 1,8 раза, что связано с адсорбцией молекул ПАВ на поверхности УНТ, тем самым препятствующих их контакту. Также показано, что удельное поверхностное сопротивление пленок карбомера с увеличением концентрации МУНТ снижается более чем в 100 раз. Эти результаты создают основу для дальнейшего изучения влияния УНС и ПАВ на электропроводящие свойства текущая работа является логическим продолжением гелей. И ЭТИХ исследований, направленных на расширение знаний о комплексном влиянии УНС и ПАВ на свойства гелевых систем.

Исходя из изложенной информации в литературном обзоре, можно сделать следующий вывод: контролируемая трансдермальная доставка лекарственных средств является важной задачей современной фармацевтики. Гели на основе карбомеров обладают хорошим потенциалом для создания систем трансдермальной доставки благодаря их сетчатой структуре, реологическим характеристикам и биосовместимости. Однако для улучшения характеристик таких гелей и расширения возможностей контролируемого высвобождения лекарств требуется их модификация.

Несмотря на многочисленные работы по диспергированию УНС в растворах ПАВ и изучению влияния ПАВ на реологические свойства и высвобождение БАВ, комплексного исследования совместного влияния УНС дисперсий ПАВ различной природы И ИХ с на реологические, электропроводящие свойства и контролируемое высвобождение БАВ из модифицированных карбомерных гидрогелей не проводилось. При этом отсутствуют данные о влиянии электрического напряжения на высвобождение из карбомерных гидрогелей с добавками УНС и о сравнительном влиянии различных УНС на процессы высвобождения.

# ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

# 2.1 Объекты исследования

## 2.1.1 Гелеобразователи

Анализ научно-технической литературы показывает, что полиэлектролитные гели на основе редкосшитой ПАК являются перспективными коллоидными системами для введения биологически активных и функциональных добавок. В данной работе использовали следующие гелеобразователи, представленные в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Физико-химические характеристики гелеобразователей [189, 190]

Гелеобразователь	Сшивающий агент	Вязкость (0,5% мас.), Па·с
TEGO Carbomer 140	аллиловый эфир	40 - 60
(carbopol 940)	пентаэритрита	
TEGO Carbomer 141	аллиловый эфир	4-11
(carbopol 941)	пентаэритрита	
TEGO Carbomer 141G	аллиловый эфир	5,4 - 11,4
(Carbopol 981)	пентаэритрита	
TEGO Carbomer 341ER	аллиловый эфир	10-25
(Acrylates / C10-30 Alkyl	пентаэритрита, аллиловый	
Acrylate Crosspolymer)	эфир сахарозы или	
	аллиловый эфир пропилена	
Carbomer PNC-400	аллиловый эфир	4 - 11
	пентаэритрита	

Состав базовой гелевой композиции приведен в таблице 2.2. Концентрация гелеобразователя составляла 0,4 % мас., которая рекомендована для получения карбомерных гелей [35, 191], в том числе и в работах, выполненных на кафедре технологии косметических средств «КНИТУ» [30].

Ингредиент	Содержание, % мас.
Карбомер	0,4
Триэтаноламин	0,3
Глицерин	5
Вода	До 100

Таблица 2.2 – Рецептура базовой гелевой композиции

Процесс получения геля заключался в диспергировании порошка гелеобразователя в воде, затем добавляли глицерин, который нужен для предотвращения потери влаги гелям, и завершающим этапом добавляли нейтрализующий агент – триэтаноламин, который вызывает загущение системы. Более подробно механизм образования гелей приведен в разделе 1.1.1.

# 2.1.2 Углеродные наноструктуры

В данном исследовании использовали углеродные наноструктуры, отличающиеся методом получения, строением и свойствами, актуальность применения которых показана в аналитическом обзоре литературы.

Углеродные нанотрубки: в работе использованы многослойные углеродные нанотрубки марки «Таунит» производства ООО «НаноТехЦентр» (г. Тамбов), полученные методом газофазного химического осаждения (CVD) в процессе каталитического пиролиза углеводородов. Значения некоторых параметров УНТ «Таунит» приведены в таблице 2.3 [192].

Параметр	Значение
Наружный диаметр, нм	20-40
Внутренний диаметр, нм	5-10
Длина, мкм	>2
Общий объём примесей (%)	<1,5
в т.ч. аморфный углерод	<0,3-0,5
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	0,4-0,5
Удельная поверхность, м <sup>2</sup> /г	>120
Термостабильность, °С	<700
Средний объём пор, см <sup>3</sup> /г	0,22
Средний размер пор, А	70

Таблица 2.3 – Характеристики	УНТ	«Таунит»
------------------------------	-----	----------

В качестве углеводородного сырья для производства УНТ использовали пропан-бутановую смесь (70% пропан, 30% бутан) и Ni/Mg катализатор дисперсностью 80-500 мкм, нанесенный на подложку слоем толщиной 0,1-0,5

мм. Синтез осуществлялся при температуре 600-650°С в атмосфере инертного газа – аргона. В продуктах синтеза кроме самих УНТ содержится также некоторое количество нановолокон, аморфного углерода и металла катализатора, окклюдированного внутри нанотрубок.

Фуллерен С<sub>60</sub>: в работе использован фуллерен С<sub>60</sub> электродугового синтеза производства ООО «НеоТекПродакт» (г. Санкт-Петербург). Из фуллерен-содержащей сажи фуллерен С<sub>60</sub> выделен экстракцией толуолом. Определение массовых концентраций С<sub>60</sub> в экстракте осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с фотометрическим детектированием. Характеристики используемого фуллерена С<sub>60</sub> представлены в таблице 2.4 [193].

Таблица 2.4- Характеристики используемого фуллерена С<sub>60</sub>

Характеристика	Значение
Чистота по фуллеренам	99,98+ мас. %
Содержание углерода, не менее	99,99 мас. %
Содержание растворителей, не более	0,02 мас. %
Содержание С <sub>60</sub>	99,6±0,1 мас. %
Содержание С70	0,3±0,1 мас. %
Содержание С <sub>76</sub> +С <sub>78</sub> +С <sub>84</sub> +С <sub>90</sub>	0,02±0,01 мас. %

Многослойный графен: в работе использован многослойный графен марки «Таунит» производства ООО «НаноТехЦентр» (г. Тамбов), представляющий собой двумерные графеновые пластины толщиной до 15 нм в виде водной пасты. Основой графена является химически диспергированный графит, содержащий незначительное количество неуглеродных примесей в виде серы [195]. Характеристики используемого графена представлены в таблице 2.5 [196].

Таблица 2.5 – Характеристики многослойного графена

Параметр	Значение
Число графеновых слоёв	15-25
Толщина наночастиц, нм	6-8
Размер нанопластин в плоскости, мкм	2-10

Продолжение таблицы 2.5

Параметр	Значение
Содержание нанопластин, мас. %	4-7
Содержание кислорода по отношению к углероду, мас. %	9-13
Содержание серы, мас. %	$\leq 0,7$
Удельный коэффициент поглощения, лм/(гм·см)	30-33

#### 2.1.3 Поверхностно-активные вещества

Диспергирование агломерированных углеродных наноструктур В водной среде для последующего введения в гели осуществлялось В адсорбционно- активных средах-мицеллярных растворах ПАВ. На основании обзора работ, данных литературы, выполненных нами ранее, И предварительных исследований, выбраны дерматологически мягкие ПАВ, которые находят применение в медицине и технологии косметических и космецевтических средств:

1. Оксиэтилированный высший жирный спирт (ОЭ ВЖС) получен в ЦЛО ОАО «Казаньоргсинтез». Синтез и основные характеристики описаны в работе А. О. Эбель [197]. Общая молекулярная формула ОЭ ВЖС представлена на рисунке 2.1.

 $C_m H_{(2m+1)}O + C_2 H_4O \rightarrow H$ 

Рисунок 2.1– Молекулярная формула ОЭ ВЖС, где *m* = 12-14 *n* = 3-10

Исследование эффективности данного ПАВ проведено А. Р. Гатауллиным [193, 194]. В результате установлено, что ОЭ ВЖС со степенью оксиэтилирования n = 10 демонстрирует наилучший дезагрегирующий эффект, поэтому для наших исследований выбран ОЭ ВЖС с данной степенью оксиэтилирования.

2. Сорбитан бис(полиоксиэтилен)-моноолеат (Твин-80) эфир сорбитана оксиэтилированный И олеиновой кислоты, число оксиэтиленовых групп *n*=20. Твин-80 является малотоксичным И биоразлагаемым, применяется в фармацевтической, косметической и пищевой промышленности. Представляет собой вязкую светло-желтую массу, растворимую в воде. В работе использовался Твин-80 фирмы «Ferak» марки «ч». Структурная формула изображена на рисунке 2.2.



Рисунок 2.2– Структурная формула Твин-80, где w+x+y+z=20

3. Полоксамер-184 (производство Fisher Scientific), лучше известен как блок-сополимер оксидов этилена и пропилена. Номер, который всегда указывается в названии этого ингредиента, соответствует различному содержанию гидрофильных и гидрофобных блоков. В Полоксамере-184 соотношение молекулярных масс фрагмента полиэтиленоксида К 40:60. полипропиленоксиду составляет Полоксамер-184 является дерматологически мягким ПАВ, используется в очищающих средствах на водной основе и является главным компонентом мицеллярной воды и других средств для лица - лосьонов, тоников, для снятия макияжа с глаз. Структурная формула Полоксамера-184 представлена на рисунке 2.3.



Рисунок 2.3– Структурная формула Полоксамера-184, где а=13 b=30

4. Децил глюкозид (производство Himpitertorg group) получают путем взаимодействия глюкозы из кукурузного крахмала с жирным спиртом деканолом, который получен на основе жирнокислотной фракции кокосового масла. Представляет собой вязкую бесцветную жидкость. В косметической

промышленности используется как со-ПАВ в жидких мылах, гелях для душа, шампунях и в очищающих средствах. Совместим со всеми типами ПАВ, является стабилизатором пены. Структурная формула изображена на рисунке 2.4.



Рисунок 2.4 – Структурная формула децил глюкозида

Основные коллоидно-химические характеристики используемых ПАВ представлены в таблице 2.6 [193, 198, 199].

Таблица 2.6– Коллоидно-химические характеристики ПАВ

Неионное ПАВ	Молекулярная масса	ГЛБ по Дэвису	ККМ ·10 <sup>5</sup> , моль/л
Твин-80	1308	15,0	5
Полоксамер-184	2900	16,2	48
Децил глюкозид	320	12,8	80
ОЭВЖС с <i>й</i> =10	626	6,2	12,5

# 2.1.4 Биологически активные компоненты

Для исследования влияния добавок УНС и ПАВ на процессы высвобождения активных компонентов из гелевых систем нами использовались диклофенак натрия и экстракты растений.

Диклофенак натрия – нестероидный противовоспалительный препарат, получен в АО «ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ». Данное вещество блокирует выработку в организме определенных веществ, вызывающих воспаление, что помогает уменьшить отек, боль или лихорадку. Структурная формула диклофенака натрия представлена на рисунке 2.5.



Рисунок 2.5 – Структурная формула диклофенака натрия

Растительные экстракты широко применяются полезные как многофункциональные различных компоненты В косметических И лекарственных препаратах, включая косметические гели [30, 47, 31]. В задачу изучить высвобождение экстрактов гелей входило ИЗ спектрофотометрическим методом, поэтому поиск проводили среди компонентов, обладающих фотопротективной активностью и селективно поглощающих УФ-излучение. В целях исследования выбраны экстракты (Extract Prugna), агавы (Agave) и (Caprifoglio), сливы жимолости приобретеннные у компании Phenbiox. Они получены методом водной экстракции из плодов и стеблей растений без применения химических растворителей. Bce экстракты соответствуют стандарту COSMOS CERTIFIED.

Для каждого экстракта сняты УФ-спектры и построены градуировочные графики. Результаты представлены на рисунках 2.6 – 2.7.



Рисунок 2.6 – Спектры поглощения экстакта сливы (а), экстракта жимолости (б), экстракта агавы (в)



Рисунок 2.7 – Градуировочные графики экстакта сливы (а), экстракта агавы (б), экстракта жимолости (в)

Анализ спектров поглощения показал, что экстракт жимолости демонстрирует наиболее выраженный пик поглощения при длине волны 230 нм, что соответствует УФ-С диапазону. Учитывая лучшие фотопротективные свойства экстракта жимолости, а также хорошее согласование градуировочного графика с законом Бугера-Ламберта-Бера, данный экстракт был выбран для дальнейших исследований.

Экстракт жимолости – это растительный компонент, получаемый из листьев и плодов жимолости обыкновенной и японской. Данный экстракт обладает высокой антиоксидантной активностью, фотопротективными и противомикробными свойствами. Характерными особенностями экстракта является независимость от pH, совместимость с ПАВ и отсутствие влияния на поверхностное натяжение, что делает его ценным компонентом в косметических формулах.

## 2.2. Методы исследования

#### 2.2.1 Абсорбционная спектроскопия

Для оценки интенсивности диспергирования и анализа стабильности полученных систем применялся метод абсорбционной спектроскопии. Данный метод позволил количественно охарактеризовать степень диспергирования УНТ и фуллерена С<sub>60</sub>, и определить концентрации ПАВ, при которых наблюдается их лучшие дезагрегирующее и стабилизирующее действия. Измерения проводились цифрового с использованием спектрофотометра PD-303. Относительная погрешность измерений не более 3%. Оптическую плотность дисперсий УНТ и многослойного графена определяли при длине волны 500 нм, которую широко применяют для оценки концентрации данных УНС в дисперсиях [147, 200]. Для дисперсии фуллерена С<sub>60</sub> оптическую плотность измеряли при 360 нм, что соответствует одному из пиков поглощения фуллерена в водной дисперсии. Данные длины волн выбраны так, чтобы минимизировать влияние окружающей среды на результаты измерений оптической плотности [193]. В дальнейшем оптические плотности при данных длинах волн обозначаются как А<sub>500</sub> и А<sub>360</sub> соответственно.

# 2.2.2 Получение дисперсий углеродных наноструктур

Дисперсии углеродных наноструктур получили с помощью ультразвуковой обработки на диспергаторе «МЭФ93.Т». Для многослойного графена проведен подбор концентраций в диапазоне от 0,001% до 0,03% (рис. 2.8).



Рисунок 2.8 – Зависимость оптической плотности дисперсии от концентрации многослойного графена

Анализ рисунка 2.8, на котором представлена зависимость оптической плотности дисперсий от концентрации графена через сутки и через 7 суток, показал, что наиболее устойчивые дисперсии с большей оптической плотностью могут быть получены при исходном содержании графена 0,005% мас. Концентрации УНТ составляли от 0,01% до 0,1%, а концентрации фуллерена C<sub>60</sub> — 0,03-0,06%, что основано на ранее выполненных работах кафедры технологии косметических средств «КНИТУ» [193].

Проведен подбор оптимального времени диспергирования с использованием ультразвука частотой 22 кГц и мощностью 50 Вт (рис. 2.9).



Рисунок 2.9 – Зависимость оптической плотности дисперсий УНТ (а), фуллерена С<sub>60</sub> (б) и многослойного графена (в) от длительности УЗобработки

Как показано на рисунке 2.9, оптическая плотность водных дисперсий УНС достигает плато после 40 минут ультразвукового воздействия. Исходя из

этих результатов, было выбрано время 40 минут для УЗ-обработки углеродных наноструктур как в воде, так и в водных растворах ПАВ. При получении дисперсий с ПАВ, наноструктуры предварительно выдерживались в водном растворе ПАВ в течение суток для достижения адсорбционного равновесия. Концентрация УНТ варьировалась от 0,01% до 0,1%, концентрация фуллерена C<sub>60</sub> составляла 0,03-0,06%, а концентрация графена - 0,005%.

## 2.2.3 Динамическое и электрофоретическое рассеяние света

Для определения размеров частиц и значений дзета-потенциала в дисперсных системах, использовали методы динамического И электрофоретического рассеяния света. Это позволило оценить стабильность дисперсий и эффективность диспергирования углеродных наноструктур. Измерения проводились на анализаторе Zetasizer Nano ZS от компании Malvern Instruments при температуре 25±2°C. В качестве источника света прибор оснащен гелий-неоновым лазером с длиной волны 633 нм и мВт. 173°. мощностью 4 Угол рассеяния света Каждый образец анализировался не менее трех раз. Графическая интерпретация результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения "DTS Application Software" для анализатора Malvern.

Размер частиц определялся методом динамического рассеяния света (ДРС). Суть метода заключается в облучении лазером частиц, находящихся в броуновском движении, что вызывает флуктуации интенсивности рассеянного анализируют света. Флуктуации автокоррелятором для получения автокорреляционной функции сигнала, затухающей экспоненциально. На рассчитывается коэффициент основе этих данных диффузии И гидродинамический диаметр частиц по уравнению Стокса-Эйнштейна [201]. Образец помещался в кювету анализатора и облучался лазером. Рассеянный свет регистрировался системой счета фотонов, сигнал передавался на коррелятор для формирования функции флуктуаций интенсивности. Затем размер частиц рассчитывался компьютерной программой.

Электрокинетический потенциал коллоидных частиц в дисперсиях определялся методом электрофоретического рассеяния света. Расчет дзетапотенциала проводился с помощью встроенного в анализатор программного обеспечения. Относительная погрешность измерений не превышала 5%.

# 2.2.4 Электронная сканирующая микроскопия

Для исследования ультраструктуры пленочных образцов, гели с углеродными наноструктурами объемом 5 мкл помещены на 3 мм (в диаметре) медные сеточки, покрытые формваровой пленкой, высушены в течении 24 часов при комнатной температуре и исследованы с помощью просвечивающего электронного микроскопа HitachiHT7800 (Hitachi, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кэВ с разрешением 0,144 нм\*.

### 2.2.5 Метод инфракрасной спектроскопии

ИК-спектроскопия применялась для изучения химической структуры и взаимодействий между компонентами в гелевых системах с углеродными наночастицами. ИК-спектры регистрировались на спектрометре IR-Affinity1 производства Shimadzu (Япония)<sup>\*</sup>. Прибор работает по принципу Фурьепреобразования. Для достижения высокого качества спектров использовалось разрешение 4,0 см<sup>-1</sup> и проводилось накопление 64 сканов, что значительно улучшает соотношение сигнал/шум. Ключевым элементом IR-Affinity1 является интерферометр Майкельсона, обеспечивающий преобразование оптического сигнала в электрический. ИК-излучение проходит через

<sup>&</sup>lt;sup>\*</sup>Выражаем благодарность научным сотрудникам Казанского института биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук – старшему научному сотруднику Файзуллину Д. А. и профессору Зуеву Ю.Ф. за проведение спектроскопических и микроскопических исследований гелевых композиций

калиброванную формирующую апертуру, входной пучок заданной интенсивности. Отражаясь от коллимирующего зеркала, свет преобразуется в параллельный поток, который направляется на делитель луча. Делитель представляет собой композитный оптический элемент: пластина из бромида калия С тонкопленочным покрытием из германия. Падающий луч расщепляется на два когерентных пучка: один направляется к подвижному зеркалу, другой - к неподвижному. После отражения от зеркал оба пучка снова сходятся делителе, где происходит ИХ интерференция. Далее на интерферограмма математически обрабатывается с помощью алгоритма Фурье-преобразования, превращаясь в традиционный ИК-спектр. Измеряли спектры как исходных образцов в виде гелей, так и приготовленных из них методом высушивания пленок.

#### 2.2.6 Определение реологических свойств гелевых композиций

Важнейшую роль в применении гелевых коллоидных систем играют их структурно-механические свойства. В данном исследовании мы применяем реологические методы для изучения влияния добавок УНС и ПАВ на вязкость и другие реологические характеристики карбомерных гелей. Исследование проводилось с использованием ротационного вискозиметра «Reotest RN 4.1» при температуре 25°C<sup>\*</sup>. Данный прибор обладает возможностью работы как в режиме контролируемого напряжения сдвига, так и скорости сдвига. В ходе исследования реализованы следующие виды испытаний:

# Испытание в режиме сдвигового деформирования

Первоначально к образцу прикладывали возрастающее контролируемое напряжение сдвига до момента преодоления его сопротивления. До

<sup>\*</sup> Выражаем благодарность заведующему кафедры технологии нефти, газа и углеродных материалов Казанского (Приволжского) федерального университета – профессору Кемалову А.Ф. за содействие в реологических исследованиях образцов

достижения предела текучести образец удерживает ротор в неподвижном состоянии, после чего ротор начинает вращаться. Этот подход позволяет корректно определить характер течения дисперсий с низкими значениями [202]. Далее прибор пределов текучести функционирует в режиме контролируемого увеличения скорости сдвига до 1000 с<sup>-1</sup>. Затем скорость сдвига поддерживали на постоянном уровне в течение 10 минут для полного разрушения структуры, что дает верхнюю кривую. После чего скорость сдвига снижается до нуля по нисходящей траектории, формируя нижнюю кривую. Площадь, ограниченная этими кривыми, называется площадью петли гистерезиса. Для её определения проводится аппроксимации кривых течения полиномиальными уравнениями методом регрессионного анализа. Затем вычисляется определенный интеграл по контуру замкнутой фигуры, что соответствует площади петли гистерезиса.

#### Испытание на измерение деформации

В данном типе экспериментов фиксировали изменение деформации образцов в условиях контролируемого напряжения сдвига от 0 до 19 Па. Любое вязкоупругое тело даже при незначительных напряжениях сдвига подвергается упругой деформации  $\gamma$ , которая отражает отклонение образца относительно размера зазора измерительной системы. До определенного напряжения сдвига отношение между  $\gamma$  и  $\tau$  остается неизменным, что соответствует области упругих деформаций. При дальнейшем увеличении сдвиговой нагрузки наступает область необратимой деформации, сигнализирующая о начале течения образца и резком росте деформации.

#### Испытание ползучесть-восстановление

Испытание ползучесть-восстановление является важным методом для изучения вязкоупругих свойств материалов, поскольку позволяет оценить, как обратимые, так и необратимые изменения структуры геля под воздействием напряжения. При измерениях ползучести задают постоянное напряжение и определяют зависимость деформации от времени. Эти величины математически связаны следующим соотношением:

$$\gamma(t) = J(t)\tau, \tag{2.1}$$

где  $\gamma$  – деформация, %; J – податливость, Па<sup>-1</sup>; она определяет, насколько податлив образец, чем выше податливость, тем легче образец может быть деформирован при данном напряжении  $\tau$ .

В ходе эксперимента образцы гелей подвергались воздействию постоянного напряжения сдвига 4 Па в течение 60 секунд, во время которых регистрировалась зависимость деформации от времени – кривая ползучести. Затем напряжение сдвига убиралось, и в течение следующих 60 секунд отслеживалось восстановление деформации.

# Испытание в осцилляционном режиме

Проведены испытания образцов в осцилляционном режиме с частотой 1 Гц. Этот тип испытаний широко применяется для изучения вязкоупругих свойств материалов, таких как гели, путем наложения осциллирующего (колебательного) напряжения сдвига на образец и регистрации его деформационного отклика. В этом режиме на материал воздействуют гармоническим напряжением сдвига, которое изменяется по синусоидальному закону с определенной частотой и амплитудой. Для количественной характеристики вязкоупругих свойств используют такие параметры, как модуль упругости G', модуль потерь G'' и комплексный модуль  $G^*$ . Модуль упругости G' характеризует упругую (энергосберегающую) компоненту деформационного отклика материала, а модуль потерь G'' - вязкую (энергорассеивающую) компоненту. Комплексный модуль  $G^*$  является суммарной характеристикой вязкоупругих свойств.

Определение структурно-механических свойств гелей, таких как вязкость при различных скоростях сдвига, упругой и вязкой составляющих деформации, предела текучести и модуль упругости позволило понять, как введение наноструктур изменяет реологический профиль гелей. Это критически важно для сохранения желаемой структуры и функциональности геля при введении дисперсий наноструктур, что напрямую влияет на его практическое применение и эффективность.

#### 2.2.7 Кондуктометрическое исследование гелевых систем

В рамках исследования систем доставки лекарственных средств с использованием электрофореза, ключевым аспектом является обеспечение высокой электропроводности гелевых матриц. Для количественной оценки удельной электропроводности гелей, содержащих дисперсии углеродных наноструктур, применен кондуктометрический метод с использованием кондуктометра МАРК-603. Применение этого метода позволило выявить закономерности влияния наноструктур на электрические характеристики гелей, что связано с их эффективностью в доставке БАВ. При измерении удельной электропроводности на датчик проводимости подается переменное напряжение и производится измерение тока, возникающего между электродами. Измеренное значение тока пересчитывается в значение удельной электропроводности с учетом электролитической постоянной датчика проводимости. Точность измерения  $\pm 0.05$  мкСм/см.

# 2.2.8 Гамма-облучение гелеобразователей

Коллоидно-химические свойства гелевых систем существенно зависят от внешних воздействий. Учитывая применение ионизирующего излучения в стерилизации фармацевтических и косметических продуктов, проведено исследование влияния данного воздействия на структуру и функциональность гелеобразователей. Облучение образцов *γ*-лучами <sup>60</sup>Со проводили на установке УНУ «Гамматок-100» в Федеральном исследовательском Центре проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (г. Черноголовка) при 23°C на воздухе и в вакууме с мощностью дозы, равной 4 Гр/с [203]. В случае вакуума перед облучением образцы КРБ помещали в стеклянные ампулы, дегазировали на вакуумной установке при комнатной

температуре до 0,13 Па и запаивали<sup>\*</sup>. Гели на основе облученных карбомеров дозами 30, 70, 100, 300, 500, 700 кГр получали аналогично необлученным образцам, как описано в пункте 2.1.1.

#### 2.2.9 Определение степени набухания порошка гелеобразователя

Изучение степени набухания до и после облучения позволило определить, как радиационное воздействие изменяет способность гелеобразователей поглощать воду и формировать гель. Данное исследование важно для понимания возможности использования гамма-стерилизации гелеобразователей без значительного ухудшения их функциональных свойств, а также позволит интерпретировать данные о влиянии облучения на высвобождение активных компонентов из гелевых систем.

Набухание порошков исследуют различными методами: в пробирках с пористым дном с дальнейшим центрифугированием и высушиванием гранул [204], в чайных пакетиках [205-207], с помощью оптической микрометрии [208], методом фильтрации [209]. В исследовании [210] было проведено сопоставление результатов степени набухания, полученных различными методами, а также предложен новый метод. Он аналогичен методу фильтрации, за исключением замены бумажного фильтра на металлическое сито, которое задерживает набухшие частицы, а воду удаляют с помощью вакуумного насоса. В данной работе усовершенствован метод фильтрации, для этого собрана установка с помощью которой удаляли лишнюю воду из растворов набухших порошков. Схема этой установки изображена на рисунке 2.10. Установка состоит из шприца 50 мл на дно которого помещались фильтровальная сетка из нержавеющей стали «AISI 304» с размером ячейки 50

<sup>&</sup>lt;sup>\*</sup> Выражаем благодарность ведущему научному сотруднику ФИЦ ПХФ и МХ РАН – профессору Аллаярову С.Р. и доценту кафедры ТКС ФГБОУ ВО КНИТУ Гатауллину А.Р. за содействие в облучении гелеобразователей

мкм и два бумажных фильтра «синяя лента» с размером пор 3-5 мкм. Игла шприца воткнута в пробку колбы, из которой с помощью водоструйного насоса откачивается воздух. Навески сухого порошка гелеобразователя массой 0,03 г помещали на фильтр и заполняли шприц водой. Через определенные промежутки времени откачивали воду и шприц взвешивали на аналитических весах. Затем предварительно закрыв отверстие шприца иглой, снова заполняли шприц водой и оставляли повторно набухать порошок.



Рисунок 2.10 – Установка для удаления лишней воды из растворов набухших порошков: 1 – шприц, 2 – фильтры, 3 – плоскодонная колба, 4 – водоструйный насос

Равновесную степень набухания определяли по уравнению:

$$\alpha = \frac{m_1 - m_0 - 0.03}{0.03} * 100\%, \tag{2.2}$$

где  $\alpha$  – степень набухания, %;  $m_1$  – масса шприца с набухшим порошком, г;  $m_0$  – масса шприца, г.

Каждый образец был измерен не менее трёх раз. Относительная погрешность измерений не превышала 5%.

# гелевых систем

Понимание профиля высвобождения БАВ важно для оценки эффективности гелей как систем доставки лекарственных средств. Это позволяет прогнозировать скорость и продолжительность действия активных компонентов, что необходимо для оптимизации терапевтического эффекта и разработки режима применения. Для наших исследований это было необходимо для оценки влияния УНС и ПАВ, а также режимов электрофореза на эффективность высвобождения диклофенака натрия и экстрактов из карбомерных гелей.

Для изучения динамики высвобождения БАВ из гелей применен метод равновесного диализа (метод Крувчинского) через полупроницаемую мембрану (целлофановую пленку), куда наносили взвешенное количество гелевой системы с биологически активным веществом [211]. Данную мембрану крепили к диализной трубке с площадью основания S=7 см<sup>2</sup>, которую вносили в сосуд с диализной средой (вода) объемом 30 мл и опускали на глубину не более 2 мм. В эксперименте с электрофорезом использованы угольные электроды и напряжение 10 В. Иллюстрация метода представлена на рисунке 2.11.



Рисунок 2.11 – Метод Крувчинского

Температура эксперимента составляла t=37±1 °C и поддерживалась с помощью термостата марки Termex BT3-1. Отбор проб проводили в течение 360 мин с момента погружения системы. Взятые пробы восполняли новыми порциями диализной среды того же объема с рабочей температурой.

Затем с помощью метода спектрофотометрического анализа осуществляли контроль проб и оценивали концентрацию активного компонента в диализате при длинах волн, имеющих максимум поглощения для каждого конкретного биологически активного вещества.

#### 2.2.11 Определение антиоксидантной активности дисперсий фуллерена

C<sub>60</sub>

Учитывая высокую антиоксидантную активность фуллеренов представляет интерес исследовать ее в гелях с дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub>. Это позволит оценить, сохраняет ли фуллерен С<sub>60</sub> свои антиоксидантные свойства в составе гелевой композиции, и определить потенциал разработанных гелей для применения в качестве антиоксидантных средств в косметологии или мелицине. Антиоксидантная активность гелей определялась фосфомолибденовым методом (ФММ). Принцип метода основан на окислительно-восстановительной реакции, в ходе которой происходит восстановление Мо (VI) до Мо (V), и результатом является образование фосфатного комплекса Мо (V) насыщенного зелёного цвета.

Методика проведения ФММ:

1. готовится фосфомолибденовый реактив (ФМР). Для его приготовления необходимо сделать растворы 0,028 М фосфата натрия, 0,6 М серной кислоты и 0,004 М молибдата аммония обязательно одного объёма;

2. в одноразовую пробирку Эппендорфа наливается 0,1 мл исследуемого образца и затем добавляется 1 мл ФМР;

3. все пробирки инкубируются при 95 °С в течение 90 минут в термостате LOIP LB-161. По завершение работы термостата пробирки вынимаются и остывают строго при комнатной температуре;

5. после остывания проводится спектрофотометрический анализ инкубированных образцов при длине волны  $\lambda$ =695 нм. Значения оптических плотностей записываются по стандартному значению калибровочного графика на основе аскорбиновой кислоты (мг АК/г). Относительная погрешность измерений составляла не более 5%.

# 2.2.12 Определение острой токсичности гелевых композиций с углеродными наноструктурами

Данные о токсичности наноструктур в научной литературе зачастую противоречивы, что создает необходимость тщательного исследования токсичности гелей с углеродными наноструктурами. Это исследование критически важно для понимания потенциальных рисков использования данных материалов в косметических или медицинских целях.

Опыты по определению острой токсичности проводились в ФИЦ ПХФ и МХ РАН (г. Черноголовка) в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств и с соблюдением обращения с принципов гуманного животными В соответствии С национальными и международными стандартами [212]\*. Каждый гель объемом 0,5 мл наносили на выстриженный участок кожи размером 1.2 см<sup>2</sup> на спине белых мышей-самцов линии Balb/с весом 25-30 г. Гель втирали до полного всасывания один раз в день в течение пяти дней. Этот метод позволил нам оценить, как непосредственное воздействие углеродных наноструктур на кожу, так и любые изменения в токсичности карбомера, вызванные уоблучением.

<sup>&</sup>lt;sup>\*</sup>Выражаем благодарность ведущему научному сотруднику Федерального исследовательскогоцентра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук – профессору Аллаярову С.Р. за содействие в определении токсичности гелевых композиций

За животными тщательно наблюдали в лаборатории в течение 72 часов после каждого нанесения, а затем до 14 дней в условиях вивария. Оценивались ключевые показатели здоровья: двигательная активность, аппетит, состояние шерсти, характер дыхания, реакции на внешние раздражители и выживаемость.

Токсикологическая оценка также включала опыты с внутрижелудочным введением изучаемых гелей подопытным мышам. Хотя данный гель предназначен для накожного применения, этот метод позволяет оценить риски в случае случайного проглатывания или всасывания через слизистую полости рта. В эксперименте использовались клинически здоровые мыши линии *C57BL* весом 20-22 г. Посредством металлического зонда животным вводили по 0,5 мл исследуемого препарата один раз в день в течение 5 дней. Ежедневно оценивалось общее состояние животных, их активность и аппетит. По завершении опыта все животные гуманно умерщвлены с помощью ингаляции эфира, после чего проведено патологоанатомическое вскрытие.

# ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОСТРУКТУР И ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ

Обзор научных публикаций, посвященных полимерным гелям с углеродными наноструктурами, подтвердил актуальность этой темы и выявил перспективы для будущих исследований. Данное исследование направлено на оценку влияния дерматологически мягких ПАВ, допущенных к применению в лечебных и косметических средствах, на процесс дезагрегирования углеродных наноструктур И анализ коллоидно-химических свойств полученных дисперсий. Полученные дисперсии использовали в качестве компонентов для гелевых композиций, чтобы оценить их влияние на реологические характеристики и электропроводящие свойства гелей.

# 3.1 Получение и исследование дисперсий углеродных наноструктур с поверхностно-активными веществами

#### Влияние ПАВ на получение дисперсий углеродных нанотрубок.

Предварительная оценка диспергирования агломерированных углеродных наноструктур – УНТ, фуллерена С<sub>60</sub> и многослойного графена в водных растворах ПАВ (додецилсульфат натрия, сульфосукцинат натрия, лаурилсаркозинат натрия, цетримониум хлорид, кокоилглютамат натрия, полоксамер-184, твин-80. кокоамфоацетат кокоглюкозид, натрия, кокамидопропилбетаин), показала, что наибольший эффект отмечен для Твин-80, следующих ΠAB: Полоксамер-184, децил глюкозид И оксиэтилированный высший жирный спирт со степенью оксиэтилирования *n*=10 [213, 214].

Обеспечение стабильности дисперсий углеродных наноструктур требует подбора оптимальной концентрации используемых поверхностноактивных веществ. Важно найти оптимальный баланс, так как чрезмерно высокая концентрация ПАВ может привести к агрегации их собственных кластеров, в то время как недостаточное их количество не обеспечит эффективной дезагрегации частиц. На рисунке 3.1 представлена зависимость оптической плотности дисперсии УНТ от концентрации Твина-80, Полоксамера-184, ОЭ ВЖС, децил глюкозида через сутки и через 7 суток после УЗ-обработки при длине волны 500 нм (А<sub>500</sub>).



Рисунок 3.1 – Зависимость оптической плотности дисперсий УНТ от концентрации Твина-80 (а), Полоксамера-184 (б), ОЭ ВЖС (в), децил глюкозида (г): 1 – через сутки, 2 – через 7 суток

Анализ графиков позволяет определить оптимальные концентрации ПАВ, при которых наблюдаются максимумы оптической плотности коллоидной системы. Максимумы соответствуют наибольшей степени стабилизации и максимальному содержанию наноматериала в дисперсии с

ПАВ. Важно отметить, что эти концентрации существенно превышают ККМ растворов соответствующих ПАВ. Из графиков видно, ЧТО Твин-80 обеспечивает наибольшее содержание УНТ в дисперсии, что отражается в максимальных значениях оптической плотности: 1,45 через сутки после ультразвуковой обработки. Однако через 7 суток значение снижается до 0,96, указывая на постепенную седиментацию частиц. ОЭ ВЖС и Полоксамер-184, имея меньшие значения оптической плотности 1,24 и 1,18, сохраняют высокие значение 1,06 и 0,90 после недельного хранения, что свидетельствует о более эффективном предотвращении агрегации частиц с течением времени [215]. В случае децил глюкозида наблюдалась наименьшее значение оптической плотности, поэтому для дальнейших исследований влияния ПАВ на коллоидно-химические свойства дисперсий УНТ выбраны Твин-80 (Т80), Полоксамер-184 (П184) и ОЭ ВЖС. Для оценки степени дисперсности коллоидных систем методом динамического рассеяния света был определен средний гидродинамический диаметр (СГД) *d<sub>H</sub>* частиц в дисперсиях УНТ. На рисунке 3.2 представлены кривые распределения по размерам частиц УНТ в воде и водных растворах ПАВ.



Рисунок 3.2 – Распределение по размерам частиц УНТ в воде (а) и водных растворах ПАВ: Твин-80 (б), ОЭ ВЖС (в), Полоксамер-184 (г)
Анализ распределения частиц УНТ в воде без ПАВ показывает, что кривая имеет асимметричный вид со смещением в сторону больших размеров частиц, что указывает на полидисперсность системы. Добавление ПАВ приводит к смещению пиков в область меньших размеров. Твин-80 и Полоксамер-184 способствуют формированию более симметричных и узких кривых, указывая на повышение однородности системы. ОЭ ВЖС также вызывает сдвиг к меньшим размерам, однако кривая остается относительно широкой. Наименьший СГД частиц около 167 нм наблюдается для дисперсии УНТ с Полоксамером-184 несмотря на то, что наибольшее значение оптической плотности, свидетельствующее 0 большем содержании наноструктур в системе, было получено для дисперсии с Твином-80.

В таблице 3.1 приведены количественные данные о коллоиднохимических характеристиках полученных дисперсий УНТ. Помимо СГД ( $d_H$ ) и оптической плотности, в таблице представлены значения индекса полидисперсности (*PdI*) и электрокинетического потенциала ( $\zeta$ -потенциал) частиц.

Таблица 3.1 – Коллоидно-химические характеристики дисперсий УНТ в воде и водных растворах ПАВ

Cytomotyo	Спав, %	А <sub>500</sub> , оп' плот	гическая ность	d mr	DJI	ζ
Система	мас.	Через сутки	Через 7 суток	$a_H$ , HM	Pai	мВ
УНТ без ПАВ	0	0,42	0,25	265,3	0,26	-25,5
УНТ+Твин-80	1,6.10-3	1,45	0,96	178,4	0,21	-27,4
УНТ+ОЭ ВЖС	6,25·10 <sup>-3</sup>	1,24	1,06	166,9	0,24	-24,9
УНТ+Полоксамер -184	6,25·10 <sup>-3</sup>	1,18	0,90	244,8	0,12	-28,6

Для водной дисперсии УНТ без ПАВ  $d_H$  составляет 265,3 нм при относительно высокой полидисперсности PdI=0,26. Введение ПАВ приводит к заметному уменьшению  $d_H$  до 178,4 нм для Твина-80, 166,9 нм для Полоксамера-184 и 244,8 нм для ОЭ ВЖС. При этом *PdI* несколько снижается, указывая на уменьшение разброса частиц по размерам.

Из таблицы видно преобладание отрицательного заряда на поверхности частиц во всех исследованных системах, что обусловлено наличием гидроксильных и карбоксильных групп на поверхности наноструктур. Эти группы являются результатом стандартной кислотной обработки, применяемой функционализации УНТ [216-218]. для очистки И Отрицательный заряд на частицах УНТ способствует их электростатическому отталкиванию, что стабилизирует систему. Введение ПАВ несколько увеличивает абсолютное значение ζ-потенциала, особенно для Полоксамера-184 -28,6 мВ, что может способствовать электростатической стабилизации дисперсий.

## Влияние ПАВ на получение дисперсии фуллерена С<sub>60</sub>.

На рисунке 3.3 представлена зависимость оптической плотности дисперсии фуллерена С<sub>60</sub> от концентрации Твина-80, Полоксамера-184, ОЭ ВЖС через сутки и через 7 суток после УЗ-обработки при длине волны 360 нм (А<sub>360</sub>).



Рисунок 3.3 – Зависимость оптической плотности дисперсий фуллерена C<sub>60</sub> от концентрации Твина-80 (а), Полоксамера-184 (б), ОЭ ВЖС (в): 1 – через сутки, 2 – через 7 суток

Анализ оптической плотности дисперсий показал, что введение ПАВ существенно повышает стабильность C<sub>60</sub> в водной среде. В отличие от УНТ,

Твин-80 демонстрировал наибольшую оптическую плотность, для где фуллерена С<sub>60</sub> лучшие результаты показывает ОЭ ВЖС. Оптическая плотность дисперсии с ОЭ ВЖС составляет 1,2 через сутки и 1,06 через 7 суток, что свидетельствует не только о высокой степени дезагрегации, но и об дисперсии. стабильности Дисперсии фуллерена С<sub>60</sub> Твином-80 с И Полоксамером-184 показывают практически идентичные результаты С оптической плотностью около 1,01-1,012 через сутки [219]. Однако через неделю Твин-80 демонстрирует несколько лучшую стабильность 0,77 по сравнению с Полоксамером-184 0,72. Это противоположно тому, что наблюдалось с УНТ, где ОЭ ВЖС и Полоксамер-184 обеспечивали лучшую стабильность с течением времени. Это свидетельствует 0 дифференцированном адсорбционном взаимодействии ПАВ с УНС и может быть предметом дальнейшего исследования.

На рисунке 3.4 представлены кривые распределения по размерам частиц фуллерена С<sub>60</sub> в воде и водных растворах ПАВ.



Рисунок 3.4 – Распределение по размерам частиц фуллерена C<sub>60</sub> в воде (а) и водных растворах ПАВ: Твин-80 (б), ОЭ ВЖС (в), Полоксамер-184 (г)

Без ПАВ распределение частиц фуллерена С<sub>60</sub> характеризуется широкой асимметричной кривой, смещенной в сторону крупных размеров. Введение ПАВ сужает кривые и смещает пики к меньшим размерам. Полоксамер-184 демонстрирует наиболее выраженный эффект, формируя узкую И симметричную кривую. Твин-80 и ОЭ ВЖС также сужают распределение, но менее значительно. В случае дисперсий фуллерена С<sub>60</sub> с Твином-80, ОЭ ВЖС и водой наблюдается слабовыраженный вторичный пик на больших размерах частиц, что указывает на образование дополнительных крупных агрегатов. По сравнению с УНТ влияние ПАВ на размер частиц фуллерена С<sub>60</sub> менее выражено, так без ПАВ СГД составляет около 278 нм, а в присутствии ПАВ он уменьшается лишь до 258-265 нм. Разница в размерах частиц между дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub> с различными ПАВ минимальна, наименьший СГД наблюдается у дисперсии с Твином-80. В таблице 3.2 представлены данные о коллоидно-химических характеристиках полученных дисперсий фуллерена  $C_{60}$  в воде и водных растворах ПАВ.

Таблица 3.2 – Коллоидно-химические характеристики дисперсий фуллерена C<sub>60</sub> в воде и водных растворах ПАВ

Система	С <sub>ПАВ,</sub> % мас.	А <sub>360</sub> , оптическая плотность Через Через 7 сутки суток		• <i>d<sub>H</sub></i> , нм	PdI	ζ потенциал, мВ
С <sub>60</sub> без ПАВ	0	0,57	0,30	277,7	0,33	-30,1
С <sub>60</sub> +Твин-80	5·10 <sup>-3</sup>	1,02	0,77	258,2	0,28	-25,8
С <sub>60</sub> +ОЭ ВЖС	4·10 <sup>-2</sup>	1,24	1,06	261,7	0,29	-22
С <sub>60</sub> +Полоксамер- 184	5·10 <sup>-3</sup>	1,01	0,71	265,2	0,24	-26,7

Как видно из таблицы значение ξ-потенциала составило -30,1 мВ, что коррелирует с литературными данными, где наблюдались значения от -28,4 мВ до -38 мВ [220-222]. Существует ряд причин возникновения отрицательного ξ-потенциала у фуллерена С<sub>60</sub>. Одной из них является ориентация диполей воды на границе раздела фаз, что согласно правилу Коэна,

приводит к образованию двойного электрического слоя и отрицательному частиц. Дополнительно, заряду неполярных донорно-акцепторные взаимодействия между атомами кислорода воды и π-электронной системой фуллерена также могут привести к возникновению отрицательного заряда. Адсорбция ионов ОН<sup>-</sup> на электроноакцепторной поверхности C<sub>60</sub>, а также  $OH^{-}$ локальное увеличение концентрации ионов вокруг электроноакцепторных частиц, наличие малых примесей электролитов, окисление поверхности С<sub>60</sub> при получении дисперсий, особенно при длительном перемешивании с водой или УЗ-обработке, может привести к появлению дополнительных функциональных групп, увеличивающих отрицательный заряд. Кроме того, при УЗ-обработке из растворенного в воде азота возможно образование анионов NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, которые способны адсорбироваться на поверхности фуллерена С<sub>60</sub>, что также влияет на  $\zeta$ потенциал [223-225]. При введении в дисперсию неионогенных ПАВ наблюдается уменьшение абсолютного значения дзета-потенциала. Данный эффект можно объяснить адсорбцией молекул ПАВ на поверхности наноструктур и экранированием поверхностного заряда.

#### Влияние ПАВ на получение дисперсии многослойного графена.

Аналогичным образом оценено влияние ПАВ на дисперсии многослойного графена. Представленная зависимость оптической плотности дисперсии многослойного графена от концентрации Твина-80, Полоксамера-184, ОЭ ВЖС через сутки и через 7 суток после УЗ-обработки демонстрирует различную эффективность ПАВ (рис. 3.5). Твин-80 показал наибольшу. оптическую плотность 0,95 через сутки после УЗ-обработки. Однако через 7 суток значение снизилось до 0,43, что указывает на постепенную седиментацию частиц. ОЭ ВЖС демонстрирует схожую эффективность с начальной оптической плотностью 0,87, снижающейся до 0,38 через неделю. Дисперсия многослойного графена с Полоксамером-184 имела наименьшую оптическую плотность среди исследованных ПАВ.



Рисунок 3.5 – Зависимость оптической плотности дисперсий многослойного графена от концентрации Твина-80 (а), Полоксамера-184 (б), ОЭ ВЖС (в): 1 – через сутки, 2 – через 7 суток

Исследование распределения частиц ПО размерам методом рассеяния определить средний динамического позволяет света гидродинамический диаметр частиц. Важно отметить, что данный метод представляет частицы в виде эквивалентных сфер, что может не полностью отражать реальную морфологию пластинчатых частиц графена. Данный метод позволит получить верхний предел латерального размера чешуек графена, а что касается толщины, то получающиеся результаты в силу особенностей метода менее надёжны [227]. Тем не менее, полученные результаты позволяют оценить влияние ПАВ на дисперсность системы. На рисунке 3.6 представлены кривые распределения по размерам частиц многослойного графена в воде и водных растворах ПАВ.



Рисунок 3.6 – Распределение по размерам частиц многослойного графена в воде (а) и водных растворах ПАВ: Твин-80 (б), ОЭ ВЖС (в), Полоксамер-184 (г)

Дисперсия многослойного графена характеризуется В воде бимодальным распределением с узкими пиками высокой интенсивности. Все исследуемые ПАВ смещают пики в сторону меньших размеров частиц, так ОЭ ВЖС и Полоксамер-184 сохраняют бимодальный характер распределения, но значительно расширяют кривые, что свидетельствует о более разнообразном размерном составе частиц в дисперсии. Твин-80 расширяет распределение с одним основным пиком, что может указывать на формирование более однородной системы. Средний гидродинамический диаметр частиц в водной дисперсии без ПАВ составил 1331 нм при высокой полидисперсности PdI = 0,804. Введение ПАВ привело к существенному уменьшению размеров частиц в 2,2 раза для ОЭ ВЖС. для Твина-80 в 1,7 раза, и наименьшее изменение наблюдалось для Полоксамера-184, где размер уменьшился в 1,6 раза. При этом наблюдалось значительное снижение индекса полидисперсности, что указывает на более однородное распределение частиц по размерам.

Помимо размеров частиц был определен электрокинетический потенциал (ζ-потенциал) частиц. В таблице 3.3 представлены данные о коллоидно-химических характеристиках полученных дисперсий многослойного графена в воде и водных растворах ПАВ.

Таблица 3.3 – Коллоидно-химические характеристиках дисперсий графена в воде и водных растворах ПАВ

Cuerence	С <sub>ПАВ,</sub> %	А <sub>500</sub> , опт плоти	гическая ность	d me	DJI	ζ	
Система	мас.	Через сутки	Через 7 суток	$a_H$ , HM	Pai	мВ	
графен без ПАВ	0	0,296	0,09	1331	0,804	-25,7	
графен+Твин-80	0,8.10-3	0,952	0,427	773,2	0,635	-32,2	
графен+ОЭ ВЖС	1,6.10-3	0,872	0,38	606,7	0,479	-29,3	
графен+ Полоксамер-184	12,5.10-3	0,57	0,198	798,3	0,571	-25,9	

Электрокинетический потенциал играет важную роль в стабильности дисперсий графена. Для водной дисперсии без ПАВ ζ-потенциал составил - 25,7 мВ. Введение ПАВ привело к увеличению абсолютного значения ζпотенциала, особенно для Твина-80 -32,2 мВ и ОЭ ВЖС -29,3 мВ, что способствует усилению электростатического отталкивания между частицами и повышению стабильности дисперсии. Полоксамер-184 оказал наименьшее влияние на ζ-потенциал -25,9 мВ.

В ходе исследования влияния ПАВ на дезагрегацию УНС выявлены следующие закономерности. Для МУНТ Полоксамер-184 продемонстрировал наибольшую эффективность в качестве диспергирующего агента, обеспечив минимальный СГД частиц. Вместе с тем, ОЭ ВЖС и Полоксамер-184 оказались наиболее эффективными стабилизаторами дисперсий МУНТ. В отношении фуллерена С<sub>60</sub> наблюдалась иная картина: ОЭ ВЖС показал

максимальную эффективность в качестве стабилизатора, в то время как Твин-80 проявил наилучшие диспергирующие свойства. При исследовании дисперсий многослойного графена ОЭ ВЖС продемонстрировал наивысшую эффективность в качестве диспергирующего агента, а Твин-80 оказался наиболее эффективным стабилизатором, обеспечив стабильность дисперсии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность ПАВ в роли стабилизаторов и диспергаторов существенно зависит от типа углеродной наноструктуры. Данное исследование подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к выбору ПАВ для каждого типа углеродных наноструктур с целью оптимизации стабильности и дисперсности коллоидных систем.

# **3.2** Влияние поверхностно-активных веществ и углеродных наноструктур на реологические характеристики гелевых композиций

Структурно-механические свойства оказывают существенное влияние на биодоступность активных компонентов и потребительские характеристики лечебно-косметических композиций [226]. Реологические исследования полимерных гелей имеют важное значение, поскольку их вязкоупругие свойства оказывают существенное влияние как на функциональные характеристики, такие как скорость высвобождения активных компонентов, длительность действия, так и на потребительские свойства конечных продуктов, такие как способность легко наноситься на кожу, обеспечивать хорошую адгезию, легко выдавливаться из туб.

### Реологические исследования базовых гелей

Для выбора типа гелеобразователя для дальнейших исследований проведены реологические исследования гелей, на основе следующих гелеобразователей TEGO Carbomer 140, TEGO Carbomer 141, TEGO Carbomer 141G, TEGO Carbomer 341ER и предварительно-нейтрализованный Carbomer PNC-400. Рецептура и методика получения гелей приведены в разделе 2.1.1.

Испытания в режиме сдвигового деформирования проведены в соответствии с методикой, описанной в разделе 2.2.4. В ходе эксперимента скорость сдвига  $\dot{\gamma}$  сначала плавно увеличивалась до достижения максимального значения, что позволило получить верхнюю кривую течения. После этого скорость сдвига плавно уменьшалась. В результате запаздывания напряжения сдвига при снижении скорости на кривых течения образовалась петля гистерезиса. Площадь петли гистерезиса является показателем энергии, необходимой для разрушения тиксотропной структуры геля. Чем меньше площадь петли гистерезиса, тем быстрее гель восстанавливается после снятия напряжения, что указывает на его более высокую тиксотропную устойчивость.

Кривые течения и вязкости гелей представлены на рисунке 3.7.



Рисунок 3.7 – Кривые течения (а) и вязкости (б) гелей на основе гелеобразователей: 1 – 141G, 2 – 141, 3 – PNC-400, 4 – 341ER, 5 – 140

Анализ кривых течения показывает, что все исследованные системы проявляют типичное псевдопластическое поведение - при малых скоростях сдвига напряжение сдвига минимально, но по мере увеличения сдвиговой нагрузки наблюдается резкий рост напряжения сдвига. Наибольшими значениями вязкости обладают гели на основе карбомеров 140 и 341ER. Это объясняется их структурными особенностями: карбомер 140 является высокомолекулярным полимером с высокой плотностью сшивки, а карбомер 341ER представляет собой сополимер акриловой кислоты и С10-С30 алкилакрилата, кросс-сшитый с аллилпентаэритролом. Карбомер 341ER является гидрофобно-модифицированной версией карбомера и его длинные алкильные цепи могут повышать вязкость геля за счет дополнительных гидрофобных взаимодействий. Для таких гелей процессы высвобождения активных компонентов могут быть затруднены из-за высокой плотности сшивки. Гели на основе карбомеров 141G, 141 и PNC-400 имеют меньше значение вязкости, чем гели карбомеров 140 и 341ER, что объясняется их более низкой молекулярной массой. Самой наименьшей вязкостью и обладают площадью гистерезиса гели на основе предварительнонейтрализованного карбомера PNC-400. Гели карбомера 141G и 141 практически идентичны по своим характеристикам, однако они отличаются растворителями, в которых происходила полимеризация. Для карбомера 141G используют смесь н-гептана и этилацетата, а для карбомера 141 используют бензол, остатки которого могут быть токсичными [228]. Поэтому для дальнейших исследований реологических свойств выбраны гелеобразователи карбомер 141G и PNC-400.

#### Влияние ПАВ на реологические свойства гелей

Поскольку В рамках данного исследования рассматриваются полимерные гели, содержащие дисперсии УНС в присутствии ПАВ, необходимо последовательно оценить влияние каждого из этих компонентов на реологические характеристики геля, в первую очередь, влияние самих ПАВ. Эти исследования имеют и самостоятельное значение, поскольку ПАВ часто используются в лечебных и косметических гелевых композициях. Выбранный диапазон концентраций ПАВ (от 0,01 до 0,1% мас.) позволит определить тенденции влияния ПАВ на параметры гелевых систем. Меньшие концентрации не обеспечивают необходимые функции ПАВ в гелевых системах медицинского и косметического назначения, а более высокие

концентрации могут препятствовать формированию геля. Кривые течения и вязкости карбомера PNC-400 с добавками децил глюкозида, Твина-80 и Полоксамера-184 представлены на рисунках 3.8-3.9.



Рисунок 3.8 – Кривые течения гелей карбомера PNC-400 с ПАВ: Децил глюкозид (а), Твин-80 (б), Полоксамер-184 (в) с концентрациями: 1- Базовый гель, 2 – 0,01%; 3 – 0,025%; 4 – 0,05%; 5 – 0,1%

Кривые течения демонстрируют нелинейную зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига, характерную для псевдопластических жидкостей. С увеличением концентрации ПАВ наблюдается снижение напряжения сдвига при одинаковых скоростях сдвига, что указывает на разрушение структуры геля.



Рисунок 3.9 – Кривые вязкости гелей карбомера PNC-400 с ПАВ: Децил глюкозид (а), Твин-80 (б), Полоксамер-184 (в) с концентрациями: 1- Базовый гель, 2 – 0,01%; 3 – 0,025%; 4 – 0,05%; 5 – 0,1%

Введение ПАВ приводит к значительному снижению вязкости во всем диапазоне скоростей сдвига, причем эффект усиливается с увеличением концентрации ПАВ. Видно, что наименьшее влияние на вязкость оказал Полоксамер-184. Децил глюкозид при концентрации 0,01% значительно снизил вязкость геля, но с увеличением концентрации ПАВ вязкость изменялась незначительно, в отличие от Твина-80, который при концентрации 0,1% способствовал наименьшей вязкости геля [229]. Гели карбомера PNC-400 имеют слабовыраженные тиксотропные свойства, поэтому введение ПАВ не приводит к заментному уменьшению петли гистерезиса. Кривые течения и вязкости карбомера 141G с добавками ОЭ ВЖС, Твина-80 и Полоксамера-184 представлены на рисунках 3.10-3.11.



Рисунок 3.10 – Кривые течения гелей карбомера 141G с ПАВ: ОЭ ВЖС (а), Твин-80 (б), Полоксамер-184 (в) с концентрациями: 1- Базовый гель, 2 – 0,01%; 3 – 0,025%; 4 – 0,05%; 5 – 0,1%

Из рисунков видно, что характер кривых течения аналогичен таковым для базовых гелей. Введение ПАВ приводит к снижению напряжения сдвига,

особенно при низких скоростях сдвига, что указывает на изменение структуры геля.



Рисунок 3.11 – Кривые вязкости гелей карбомера 141G с ПАВ: Твин-80 (а), ОЭ ВЖС (б), Полоксамер-184 (в) с концентрациями: 1- Базовый гель, 2 – 0,01%; 3 – 0,025%; 4 – 0,05%; 5 – 0,1%

Кривые вязкости показывают уменьшение эффективной вязкости с ростом скорости сдвига. Добавление ПАВ снижает вязкость, однако эффект менее выражен по сравнению с гелями на основе PNC-400, что объясняется изначально более высокой вязкостью гелей карбомера 141G. Видно, что наибольшая вязкость наблюдается у геля с Полоксамером-184. Для гелей с

Твином-80 и ОЭ ВЖС отмечается небольшая разница в значениях вязкости, однако Твин-80 способствует наибольшему снижению вязкости, особенно при высоких концентрациях. Гели на основе карбомера 141G демонстрируют более выраженные тиксотропные свойства, о чем свидетельствует большая площадь петли гистерезиса по сравнению с гелями на основе PNC-400. Это указывает на то, что структура гелей 141G в большей степени подвержена разрушению под действием сдвиговых нагрузок, но также обладает способностью к восстановлению после снятия напряжения. Введение ПАВ приводит к уменьшению площади петли гистерезиса, что свидетельствует о снижении тиксотропных свойств геля с более быстрым восстановлением структуры.

Уменьшение вязкости под действием ПАВ может быть обусловлено несколькими факторами. Так, молекулы ПАВ способны адсорбироваться на полимерных цепях карбомера нарушая изначальную пространственную структуру геля, также они экранируют заряженные группы полиэлектролитного геля, что уменьшает электростатическое отталкивание заряженных звеньев полимера. С ростом концентрации ПАВ сами мицеллы могут дополнительно препятствовать формированию геля.

Полученные экспериментальные данные аппроксимированы Гершеля-Балкли (1.1).Отличительной особенностью уравнением псевдопластических неньютоновских жидкостей является наличие предела текучести  $\tau_0$  – предельного напряжения сдвига, при превышении которого система начинает течь. Таким жидкостям свойственно сохранение структуры вплоть до достижения напряжения, равного критическому напряжению сдвига. Показатель текучести *n* описывает отклонение от линейного изменения кривой текучести после превышения предела текучести. Коэффициент консистенции К соответствует вязкости при градиенте скорости, равной 1 с<sup>-1</sup>. Предел текучести  $\tau_0$  является действительной физической характеристикой вещества. Параметры: показатель текучести *n* и коэффициент консистенции К не являются действительными константами

88

вещества, а параметрами приближенной математической модели. Структурномеханические характеристики гелей представлены в таблице 3.4.

Гелеобразователь		Карбомер PNC-400			Карбомер 141G					
ПАВ	Полоксамер-184					Полоксамер-184				
С <sub>пав</sub> , % мас.	0	0,01	0,025	0,05	0,1	0	0,01	0,025	0,05	0,1
τ₀, Па	1,5	1,3	1,2	1,1	1	5,5	4,1	3,7	3,4	3,1
<i>К</i> , Па·с	11,1	11,4	9,8	8,6	7,4	22,4	22,9	22,6	20,0	16,5
n	0,48	0,43	0,43	0,45	0,46	0,39	0,36	0,36	0,35	0,37
Площадь петли гистерезиса, Па·с	8792	6284	3926	3922	3580	60072	35160	34885	28168	25408
ПАВ			Твин-80	1	I		1	Твин-80	1	1
С <sub>пав</sub> , % мас.	0	0,01	0,025	0,05	0,1	0	0,01	0,025	0,05	0,1
τ <sub>0</sub> , Πa	1,5	1,3	0,9	0,8	0,7	5,5	3,5	3,2	3,0	2,9
<i>К</i> , Па·с	11,1	9,4	7,4	6,1	3,8	22,4	13,1	12,1	11,3	10,2
n	0,48	0,44	0,44	0,48	0,53	0,39	0,43	0,43	0,43	0,43
Площадь петли гистерезиса, Па·с	8792	5404	3220	3345	2860	60072	32554	29667	26351	22741
ПАВ		Дец	ил глюко	зид	1			ОЭ ВЖС		
С <sub>пав</sub> , % мас.	0	0,01	0,025	0,05	0,1	0	0,01	0,025	0,05	0,1
τ₀, Па	1,5	0,9	0,8	0,8	0,6	5,5	3,9	3,4	3,1	3,0
<i>К</i> , Па·с	11,1	9,1	8,3	7,6	6,5	22,4	14,7	13,1	11,8	10,7
n	0,48	0,47	0,49	0,47	0,46	0,39	0,42	0,42	0,42	0,42
Площадь петли гистерезиса, Па·с	8792	6291	4471	4147	3361	60072	31495	30757	28518	23312

Таблица	3.4 –	Структурно-механические	параметры	гелей	на	основе
Карбомер	oa PNC-4	100 и Карбомера 141G с доба	вками ПАВ			

По данным таблицы очевидно, что более высокий предел текучести и вязкость имеют базовые композиции, что свидетельствует о прочности и структурированности связей. Так для гелей карбомера PNC-400 без добавок составляет предел текучести 1.5 Па. Введение ПАВ приводит К существенному уменьшению этого параметра. Наибольшее уменьшение наблюдается для децил глюкозида и Твина-80, снижение происходит в 1,7-2,3 раза, в отличие от геля с Полоксамером-184 где предел текучести уменьшается 1,1-1,5 Коэффициент раза. консистенции Κ, пропорциональный В

эффективной вязкости, для базового геля PNC-400 равен 11,1 Па·с. Добавление всех исследованных ПАВ вызывает уменьшение этого параметра, причем эффект усиливается с ростом концентрации ПАВ. Например, для Полоксамера-184 К снижается с 11,4 Па·с при 0,01% до 7,4 Па·с при 0,1%. Индекс течения *n* для гелей PNC-400 без ПАВ составляет 0,48, что указывает на псевдопластический характер течения. Присутствие ПАВ незначительно влияет на это значение. Для гелей карбомера 141G базовые значения предела текучести и коэффициента консистенции существенно выше по сравнению с PNC-400, что свидетельствует о более высокой вязкости этих систем. Однако добавление ПАВ оказывает аналогичное действие, снижая параметры. Например, для Твина-80  $\tau_0$  уменьшается с 5,5 до 2,9 Па при 0,1%, а *K* с 22,4 до 10,2 Па·с. Хотя некоторое снижение этих параметров может быть приемлемым для улучшения распределения и впитывания геля, слишком значительное уменьшение вязкости и предела текучести может вызвать проблемы при транспортировке, хранении и применении продукта из-за его чрезмерной текучести. Площадь петли гистерезиса также закономерно уменьшается с введением ПАВ, указывая на снижение вязкоупругих свойств. Зависимость вязкости от концентрации ПАВ для гелей карбомера PNC-400 и карбомера 141G представлены на рисунке 3.12.



Рисунок 3.12 – Зависимость вязкости гелей от концентрации ПАВ для: (а) карбомера PNC-400 и (б) карбомера 141G при скорости сдвига ý=0,5 с<sup>-1</sup>

Для гелей PNC-400 (рис. 3.12а) вязкость монотонно падает с повышением содержания любого из исследованных ПАВ. Наиболее сильное влияние оказывает Твин-80, вязкость снижается более чем в 2 раза при концентрации ПАВ 0,1% мас. Для гелей 141G (рис. 3.12б), также наблюдается падение вязкости, особенно в присутствии Твина-80 и ОЭ ВЖС, но не столь значительно как в случае гелей PNC-400. Также видно, что гель на основе карбомера PNC-400 обладает значительно меньшей вязкостью по сравнению с гелем карбомера 141G. В связи с этим, для дальнейших экспериментов по изучению влияния различных ПАВ на реологические характеристики гелевых систем был выбран гелеобразователь карбомер марки 141G.

Проведены измерения деформации гелей в режиме контролируемого напряжения сдвига при плавном увеличении напряжения до 19 Па. В контексте наших исследований деформация отражает, насколько сильно изменяется структура геля под воздействием напряжения сдвига. Данный анализ позволяет оценить прочность и устойчивость структуры геля.

На рисунке 3.13 показаны зависимости деформации от напряжения сдвига для гелей с различными добавками ПАВ: Твин-80 (рис. 3.13а), ОЭ ВЖС (рис. 3.13б) и Полоксамер-184 (рис. 3.13в). Каждый график на рисунке содержит кривые для базового геля без добавок ПАВ и гелей с различными концентрациями соответствующего ПАВ (0,01%, 0,025%, 0,05% и 0,1%). Анализ рисунков показывает, что при низких напряжениях сдвига деформация незначительна, и гель сохраняет свою структуру. При достижении определенного предела текучести наблюдается резкий рост деформации и гель начинает течь, его структура разрушается. Введение ПАВ приводит к тому, что переход к течению происходит при более низких напряжениях сдвига, что свидетельствует о снижении прочности структуры геля. Для всех ПАВ наблюдается общая тенденция: с увеличением концентрации ПАВ возрастает деформация при одинаковых значениях напряжения сдвига, что указывает на большую податливость структуры геля к разрушению.

91



Рисунок 3.13 – Зависимость деформации от напряжения сдвига для гелей 141G с ПАВ: Полоксамер-184 (а), ОЭ ВЖС (б), Твин-80 (в) с концентрациями: 1- Базовый гель, 2 – 0,01%; 3 – 0,025%; 4 – 0,05%; 5 – 0,1%

Более детальную информацию о влиянии концентрации ПАВ на деформацию гелей при различных напряжениях сдвига можно получить из данных таблицы 3.5. Например, для базового геля при увеличении напряжения сдвига от 3 до 19 Па деформация увеличивается с 10,2 до 589,9%. Добавление Полоксамера-184 в концентрации 0,1% приводит к незначительному увеличению деформации при 3 Па до 10,6%, но к значительному увеличению деформации при 10 Па до 105,7% и 19 Па до 2660%.

92

$C = \frac{9}{1000}$	у при <i>т</i> =3 Па, %	γ при <i>τ</i> =10 Па, %	γ при <i>τ</i> =19 Па, %						
Спав, 70 мас.	Полоксамер-184								
0	10,2	58,2	589,9						
0,01	9,5	86,2	2020,0						
0,025	10,1	93,6	2290,0						
0,05	10,4	116,7	2520,0						
0,1	10,6	105,7	2660,0						
С <sub>ПАВ,</sub> % мас.		ОЭ ВЖС <i>n</i> =10							
0,01	10,8	172,4	2990,0						
0,025	10,8	193,1	<u> </u>						
0,05	11,5	180,6							
0,1	11,8	238,2	3660,0						
С <sub>ПАВ,</sub> % мас.		Твин-80							
0,01	11,0	193,2	3000,0						
0,025	11,6	234,2	3300,0						
0,05	12,5	242,9	3560,0						
0,1	13,6	247,3	4120,0						

Таблица 3.5 – Зависимость деформации гелей от концентрации ПАВ

Сравнивая влияние различных ПАВ, можно отметить, что наибольшее увеличение деформации при высоких напряжениях сдвига наблюдается для гелей с добавкой Твина-80. Так, при концентрации Твина-80 деформация при 19 Па достигает 4120%, что на 11,2% больше, чем для геля с такой же концентрацией ОЭ ВЖС 3660%, и на 35,4% больше, чем для геля с Полоксамером-184 2660%.

Проведены испытания образцов в осцилляционном режиме с частотой 1 Гц с регистрированием значений модуля упругости G', потерь G'' и комплексного модуля  $G^*$ . На рисунке 3.14 представлены зависимости модуля упругости G' и модуля потерь G'' от напряжения сдвига для гелей с разной концентрацией Полоксамера-184. Анализируя рисунок, видно, что для базового геля в области вязкоупругого плато при относительно низких напряжениях сдвига модуль упругости G' превышает модуль потерь G'', что свидетельствует о преобладании упругих свойств над вязкими. Однако при увеличении напряжения сдвига кривые G' и G'' пересекаются в точке перехода, после которой вязкие свойства начинают доминировать над упругими.



Рисунок 3.14 – Зависимость модуля упругости G'и модуля потерь G" от напряжения сдвига для гелей 141G с Полоксамером-184 с концентрациями: 1-Базовый гель, 2 – 0,1%

Добавление Полоксамера-184 приводит к смещению точки перехода в сторону меньших напряжений сдвига, что указывает на снижение упругих свойств гелей и повышение их текучести. Например, для базового геля точка перехода находится при напряжении сдвига около 27 Па, тогда как для геля с 0,1% Полоксамера-184 она смещается до 22 Па. Количественные характеристики вязкоупругих свойств для гелей с добавками Полоксамера-184, Твина-80 и ОЭ ВЖС представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Зависимость параметров модулей G', G" и G\* от концентрации ПАВ

	au точки пересечения $G'$ и	<i>G'</i> , Па при	<i>G"</i> , Па при	<i>G*</i> , Па при
С <sub>ПАВ,</sub> %	<i>G"</i> , Па	<i>т</i> =4 Па	<i>т</i> =4 Па	<i>т</i> =4 Па
мас.		Полоксамер-1	.84	
0	27,1	37,5	13,2	39,7
0,01	26,5	36,5	13,2	38,8
0,025	23,6	34,4	13,2	36,8
0,05	22,3	34,3	13,1	36,7
0,1	22,1	34,1	12,9	36,5

C N	$\tau$ точки пересечения $G'$ и	<i>G'</i> , Па при	<i>G"</i> , Па при	<i>G*</i> , Па при
Спав, %	<i>G"</i> , 11a	<i>τ</i> =4 Πa	<i>τ</i> =4 Πa	<i>τ</i> =4 Πa
мас.		ОЭ ВЖС		
0,01	25,7	36,42	13,2	38,7
0,025	22,3	35,49	13,1	37,8
0,05	22,1	33,79	13,8	36,5
0,1	20,8	33,10	13,3	35,7
С <sub>ПАВ,</sub> % мас.		Твин-80		
0,01	23,1	34,4	13,2	36,8
0,025	22,3	33,0	13,2	35,5
0,05	19,7	31,8	12,9	34,3
0,1	19,4	28,5	13,1	31,3

Продолжение таблицы 3.6

Сравнивая значения модулей G', G" и G\* при фиксированном напряжении сдвига, можно заметить, что с увеличением концентрации Полоксамера-184 ЭТИ модули несколько снижаются, что также свидетельствует об уменьшении вязкоупругих свойств гелей. Аналогичные тенденции наблюдаются и для гелей с добавками Твин-80 и ОЭ ВЖС. Однако для гелей с Твином-80 эффект снижения вязкоупругих свойств выражен наиболее сильно, особенно при высоких концентрациях ПАВ. Так, для геля с 0,1% Твин-80 значение комплексного модуля  $G^*$  при 4 Па составляет 31,3 Па, что в 1,3 раза ниже, чем для базового геля. Это согласуется с данными, при исследовании деформационных кривых, полученными ранее И подтверждает влияние ПАВ на реологические свойства гелей, увеличивая их текучесть.

Было проведено исследование ползучести и последующего восстановления деформации гелей карбомера 141G с добавками различных ПАВ. Ползучесть – это процесс постепенного увеличения деформации материала во времени под действием постоянной нагрузки. Анализ ползучести позволяет оценить, как быстро и насколько сильно изменяется структура геля под длительным воздействием напряжения. Результаты представлены на рисунке 3.15 в виде кривых деформации во времени для гелей с различными концентрациями Полоксамера-184 (а), ОЭ ВЖС (б) и Твина-80 (в).



Рисунок 3.15 – Зависимость деформации от времени для гелей 141G с ПАВ: Полоксамер-184 (а), Твин-80 (б), ОЭ ВЖС (в) с концентрациями: 1 – 0,01%; 2 – 0,025%; 3 – 0,05%; 4 – 0,1%

Для количественного описания полученных кривых ползучестивосстановления использовалось уравнение Бюргерса (3.1). Это уравнение позволяет разделить общую податливость на мгновенную упругую ( $J_0$ ), запаздывающую вязкоупругую ( $J_m$ ) и необратимую вязкую ( $\eta_0$ ) компоненты, а также учесть время релаксации вязкоупругой податливости ( $\lambda$ ). Податливость J(t) – это отношение деформации к напряжению сдвига, и она характеризует способность материала деформироваться под действием нагрузки. Высокая податливость указывает на то, что гель легко деформируется даже при небольших напряжениях, что может быть связано с ослаблением его структуры.

$$J(t) = J_0 + J_m \left( 1 - \left( e^{-\frac{t}{\lambda}} \right) \right) + \frac{t}{\eta_0},$$
 (3.1)

где  $J_0$  – мгновенная упругая податливость,  $J_m$  - вязкоупругая податливость, она связана с запаздывающей деформацией материала,  $\lambda$  - время релаксации, это характерное время, за которое вязкоупругая податливость достигает своего равновесного значения,  $\eta_0$  - коэффициент стационарной вязкости, он характеризует скорость необратимой вязкой деформации материала при длительном воздействии напряжения. Значения этих параметров для различных гелей представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Параметры уравнения Бюргерса для гелей с различной концентрацией ПАВ

$C = 1 = \frac{9}{2}$	$J_0 \cdot 10^{-2}$	$J_m \cdot 10^{-2}$	λ	$\eta_0$	$J_{max} \cdot 10^{-2}$	<b>R</b> <sup>2</sup>					
CIIAB, 70 Mac.		Полоксамер-184									
0,01	3,1	2,2	6,2	3121,7	7,1	0,998					
0,025	3,0	2,6	6,0	2865,7	7,6	0,998					
0,05	3,0	2,9	7,2	2747,9	8,0	0,998					
0,1	3,2	2,8	7,5	2220,8	8,6	0,999					
С <sub>ПАВ,</sub> % мас.			OЭB	ЖС							
0,01	3,1	3,1	9,6	815,2	16,4	0,999					
0,025	2,9	3,2	6,9	791,6	17,8	0,999					
0,05	3,5	4,1	6,5	642,3	17,9	0,999					
0,1	3,5	3,8	12,1	506,2	19,6	0,999					
С <sub>ПАВ,</sub> % мас.			Твин	-80							
0,01	3,1	3,6	8,0	605,7	13,2	0,999					
0,025	3,6	3,7	5,3	544,9	13,4	0,999					
0,05	2,9	3,4	6,4	516,3	16,5	0,999					
0,1	2,9	2,8	3,0	420,4	18,5	0,999					

Для всех исследованных ПАВ наблюдается увеличение мгновенной упругой податливости  $J_0$ , что указывает на повышение податливости геля при приложении напряжения. В частности, начальном при увеличении концентрации Полоксамера-184 прирост  $J_0$  составил 2,26%, для ОЭ ВЖС — 14,38%, а для Твина-80 — 24,31%. Аналогично, все три ПАВ показали увеличение вязкоупругой податливости *J<sub>m</sub>*. Вязкоупругая податливость связана с деформацией геля в вязкоупругой фазе, и её рост указывает на увеличение податливости материала в этой фазе. Время релаксации λ показало интересные результаты. Для Полоксамера-184 и ОЭ ВЖС оно незначительно свидетельствует увеличилось, что 0 более медленном достижении равновесного состояния вязкоупругой податливости. Однако для Твина-80 время релаксации сократилось в 2,6 раза, что свидетельствует о быстром Коэффициент восстановлении материала после снятия напряжения. стационарной вязкости  $\eta_0$  уменьшился для всех исследованных ПАВ, что говорит повышении скорости необратимой вязкой деформации. 0 Максимальная деформация  $J_{max}$  также увеличилась для всех исследованных ПАВ, больше всего для Твино-80. Эти результаты показывают, что добавление ПАВ делает гель более податливым под длительным воздействием напряжения.

Сравнивая влияние различных ПАВ, можно отметить, что Полоксамер-184 в меньшей степени изменяет реологические свойства гелей по сравнению с Твином-80 и ОЭ ВЖС. В работе [35] авторы показали, что наличие Полоксамера в пленках карбопола вызывает сдвиг полосы карбонильной группы с 1705 см<sup>-1</sup> до 1703-1696 см<sup>-1</sup>, что указывает на изменение характера водородных связей между карбоксильными группами карбопола. Это объясняется наличием многочисленных эфирных групп В блоках полиэтиленоксида Полоксамера, которые разрывают некоторые водородные связи между карбоксильными группами карбопола и формируют новые полимер/ПАВ водородные связи.

Вместе с тем меньшее влияние на вязкость может быть связано с высокой молекулярной массой и более сложной структурой Полоксамера-184. В тоже время Твин-80 показал незначительные изменения в ИК-спектрах пленок карбопола, указывающие на слабое взаимодействие с полимером. Это согласуется с нашими наблюдениями, где Твин-80 больше всех уменьшает вязкость гелей карбомера.

Такое поведение можно объяснить низким значением ККМ Твина-80, что позволяет ему даже при относительно низких концентрациях образовывать мицеллы. Возможно, эти мицеллы эффективно солюбилизируют гидрофобные участки карбомера, ослабляя гидрофобные взаимодействия между молекулами полимера. Кроме того, Твин-80, благодаря высокому значению ГЛБ, обусловленному длинной оксиэтилированной цепью *n*=20, оказывает значительное воздействие на вязкость гелей. С увеличением ГЛБ, вероятно, усиливается способность ПАВ взаимодействовать с полимерными цепями карбомера и экранировать заряженные группы, что приводит к уменьшению электростатического отталкивания между цепями и, как следствие, к снижению вязкости геля.

# Влияние дисперсий углеродных нанотрубок на реологические свойства гелей

В соответствии с выбранным алгоритмом исследований далее мы изучали реологические свойства гелей с дисперсиями УНТ, фуллерена С<sub>60</sub> и многослойного графена, полученные в водных растворах ПАВ с их оптимальными концентрациями. На рисунке 3.16 представлены кривые течения и вязкости гелей карбомера 141G с дисперсиями УНТ с Полоксамером-184, Твином-80 и ОЭ ВЖС (n=10). Кривые подтверждают принадлежность гелей с УНТ к псевдопластическим неньютоновским жидкостям.



Рисунок 3.16 – Кривые течения (а) и вязкости (б) для гелей 141G с дисперсиями УНТ с ПАВ: 1- Базовый гель, 2 – 0,1% УНТ+ОЭ ВЖС; 3 – 0,1% УНТ+П184; 4 – 0,1% УНТ+Т80; 5 – 0,1% УНТ без ПАВ

В случае введения дисперсий УНТ кривые демонстрируют увеличение вязкости в сравнении с базовым гелем без УНТ, в отличие от добавок отдельно ПАВ. Так динамическая вязкость гелей при  $\dot{y}=0,5$  с<sup>-1</sup> в случае введения УНТ без ПАВ увеличивается в 1,5 раза, а при введении дисперсий УНТ с ПАВ вязкость увеличивается в 1,5-1,8 раза по сравнению с базовым гелем [230, 231]. При низкой концентрации УНТ (0,01%) значения вязкости практически совпадает с вязкостью базового геля. Однако с увеличением концентрации УНТ до 0,1% при скорости сдвига 0,5 с<sup>-1</sup> наблюдается значительный рост вязкости, примерно в 1,7 раза. Результаты параметров Гершеля-Балкли представлены в таблице 3.8.

Гель	τ₀, Па	<i>К</i> , Па∙с	n	Площадь петли гистерезиса. Па·с
Базовый гель	5,5	24,3	0,38	60072
0,1% УНТ без ПАВ	9,1	25,3	0,40	46427
0,1% УНТ+П184	11,2	35,3	0,39	52784

Таблица 3.8- Структурно-механические параметры гелей с дисперсиями УНТ

Гель	τ₀, Па	<i>К</i> , Па·с	n	Площадь петли гистерезиса. Па∙с
0,1% УНТ+ОЭ ВЖС	10,5	32,8	0,37	49656
0,1% YHT+T80	9,9	31,1	0,39	47858
0,01% YHT+ T80	5,5	23,8	0,38	43739
0,01% УНТ+П184	6,2	25,3	0,38	45465

Продолжение таблицы 3.8

При концентрации УНТ 0,01% значения предела текучести  $\tau_0$  и константы коэффициента К близки к значениям для базового геля. С увеличением концентрации УНТ до 0,1% в случае дисперсии без ПАВ происходит увеличение  $\tau_0$  до 9,1 Па, что в 1,6 раза больше по сравнению с базовым гелем. Это указывает на усиление структурообразования и повышение прочности геля за счет армирующего действия нанотрубок. При добавлении 0,1% дисперсий УНТ с ПАВ значения  $\tau_0$  возрастают еще значительнее, максимальное увеличение  $\tau_0$  в 2 раза наблюдается для геля с дисперсией 0,1% УНТ+П184 по сравнению с базовым гелем. Такое повышение предела текучести для гелей с дисперсиями УНТ и ПАВ по сравнению с гелем, содержащим 0,1% дисперсии УНТ без ПАВ, вероятно объясняется лучшей дезагрегацией нанотрубок в присутствии ПАВ, что способствует более равномерному распределению УНТ в полимерной матрице геля и усилению армирующего эффекта. Аналогичная тенденция прослеживается и для коэффициента консистенции К. Для базового геля К = 24,3 Па·с. При добавлении 0,1% дисперсии УНТ без ПАВ значение К незначительно увеличивается до 25,3 Па·с. Однако введение 0,1% дисперсий УНТ с ПАВ приводит к более существенному росту К в 1,3-1,5 раза. Индекс течения n, характеризующий степень отклонения от ньютоновского поведения, практически не меняется при добавлении дисперсий УНТ и остается в диапазоне 0,37-0,40, что соответствует псевдопластическому характеру течения гелей [232].

На рисунке 3.17 представлена зависимость деформации от напряжения сдвига для гелей с дисперсиями УНТ.



Рисунок 3.17 – Зависимость деформации от напряжения сдвига для гелей 141G с УНТ с ПАВ: 1- Базовый гель, 2 – 0,1% УНТ+П184; 3 – 0,1% УНТ+ОЭ ВЖС; 4 – 0,1% УНТ+Т80; 5 – 0,1% УНТ без ПАВ; 6 – 0,01% УНТ+П184; 7 – 0,01% УНТ+Т80

Из графиков видно, что введение 0,1% дисперсий УНТ приводит к уменьшению деформации геля по сравнению с базовым гелем при одинаковых значениях напряжения сдвига. Наиболее выраженное снижение деформации наблюдается для геля с дисперсией УНТ 0,1% в сочетании с Полоксамером-184. При напряжении сдвига 19 Па его деформация составляет 196,4%, что в 3 раза меньше, чем для базового геля 589,9%. Данные в таблице 3.9 количественно подтверждают этот эффект снижения деформации при добавлении дисперсий УНТ. Например, при напряжении 10 Па деформация базового геля равна 58,2%, тогда как для гелей с дисперсией УНТ 0,1%, полученных в водных растворах ПАВ, она находится в диапазоне 46,5-54,0%, что в 1,1-1,3 раза ниже.

Гель	γ при <i>τ</i> =4 Па, %	у при <i>т</i> =10 Па, %	γ при <i>τ</i> =19 Па, %
Базовый гель	10,2	58,2	589,9
0,1% УНТ без ПАВ	14,6	57,6	365,5
0,1% YHT+II184	12,4	46,5	196,4
0,1% УНТ+ ОЭ ВЖС	13,3	53,9	334,3
0,1% YHT+T80	14,5	54,0	360,6
0,01% YHT+ T80	15,3	110,2	1220,0
0,01% УНТ+П184	15,8	81,9	1000,0

Таблица 3.9 – Значения деформации для гелей с дисперсиями УНТ

В случае низкой концентрации дисперсий УНТ 0,01% с ПАВ наблюдается противоположная тенденция, деформация этих гелей возрастает в 1,7-2 раза по сравнению с базовым гелем.

На рисунке 3.18 представлены зависимости модулей упругости G' и потерь G" от напряжения сдвига для гелей с дисперсиями УНТ 0,1%.



Рисунок 3.18 – Зависимость G' и G'' от напряжения сдвига для гелей с УНТ с (а) водой, (б) Твином-80, (в) Полоксамером-184, (г) ОЭ ВЖС: 1 - G'; 2 - G''

В области вязкоупругого плато значения G' превышают значения G'', что характерно для гелеобразных систем. Точки пересечения кривых G' и G'', соответствующие напряжениям сдвига, при которых происходит разрушение структуры геля и переход от вязкоупругого к вязкотекучему поведению, смещаются в область более высоких напряжений при добавлении 0,1% дисперсий УНТ: 39,0-43,2 Па. Максимальное значение 43,2 Па наблюдается для геля с 0,1% УНТ с Полоксамером-184. Это указывает на повышение прочности структуры гелей с добавлением дисперсий УНТ и ПАВ, что согласуется с данными о пределе текучести. Структура таких гелей способна выдерживать более высокие сдвиговые нагрузки без разрушения.

Образец	τ точки пересечения G' G", Па	<i>G</i> ', Па при <i>τ</i> =4 Па	<i>G"</i> , Па при <i>т</i> =4 Па	<i>G*</i> , Па при <i>τ</i> =4 Па
141G	27,1	37,5	13,2	39,7
141G+0,1% УНТ без ПАВ	39,7	40,5	13,3	42,7
141G+0,1% УНТ+Т80	39,0	37,8	14,0	40,3
141G+0,1% УНТ+П184	43,2	44,7	14,6	47,0
141G+0,1% УНТ+ОЭ ВЖС	40,6	41,6	14,1	43,92
141G+0,01% УНТ+П184	29,0	39,1	13,4	41,3
141G+0,01% YHT+T80	27,6	37,0	13,7	39,5

Таблица 3.10 – Значение параметров G', G'' и G\* для гелей с дисперсиями УНТ

Данные в таблице 3.10 показывают, что помимо роста модуля упругости G', также наблюдается некоторое увеличение модуля потерь G'' при введении 0,1% дисперсий УНТ по сравнению с базовым гелем. Это может свидетельствовать об усилении вязких взаимодействий в структуре геля. При низкой концентрации 0,01% УНТ точки пересечения G'/G'' практически совпадают с базовым гелем 27,6-29,0 Па, что говорит о незначительном влиянии малых добавок на структурную прочность геля. Комплексный модуль  $G^*$  характеризует общее сопротивление материала деформации и складывается из упругой G' и вязкой G'' составляющих. Значения  $G^*$  в области вязкоупругого плато при напряжении 4 Па также демонстрируют рост

при введении 0,1% дисперсий УНТ по сравнению с базовым гелем. Наибольшее значение *G*\* 47,0 Па наблюдается для геля с УНТ 0,1% с Полоксамера-184.

Наблюдается корреляция между концентрацией и размерами частиц УНТ в исходных дисперсиях и влиянием этих дисперсий на реологические свойства гелевых композиций. Так, значения вязкости, предела текучести и модулей упругости гелей с УНТ увеличиваются в следующем ряду: 0,01% УНТ < 0,1% УНТ без ПАВ < 0,1% УНТ+Твин-80< 0,1% УНТ+ОЭ ВЖС< 0,1% УНТ+Полоксамер-184. Этот ряд коррелирует с оптическими плотностями и средними размерами частиц в исходных дисперсиях УНТ. Наибольшие оптические плотности и наименьшие размеры частиц ~167 нм достигнуты для дисперсии 0,1% УНТ с Полоксамером-184, что свидетельствует о наилучшей УНТ в диспергирования И дезагрегации этой степени системе. Соответственно, в геле с такой дисперсией нанотрубки оказались наиболее равномерно распределенными в полимерной матрице, что обеспечило максимальный армирующий эффект и рост вязкоупругих характеристик. Вместе с тем прослеживается влияние самих ПАВ на реологию гелей с УНТ. Хотя все исследованные ПАВ способствовали снижению вязкости и прочности геля по сравнению с системой без ПАВ, их индивидуальное воздействие различалось. В частности, Твин-80 больше снижал вязкость геля с ОЭ ВЖС и Полоксамером-184 ПО сравнению при одинаковых концентрациях. Это приводило к снижению вязкости и уменьшению армирующего действия дисперсии 0,1% УНТ+Твин-80 по сравнению с дисперсиями, стабилизированными другими ПАВ.

#### Гели с дисперсиями фуллерена С60

На рисунке 3.19 представлены кривые течения и вязкости для гелей 141G с добавлением дисперсий фуллерена С<sub>60</sub>. Видно, что все исследуемые гели проявляют псевдопластическое поведение, характерное для неньютоновских жидкостей.



Рисунок 3.19 – Кривые течения (а) и вязкости (б) для гелей 141G с фуллереном C<sub>60</sub> с ПАВ: 1- Базовый гель, 2 – 0,06% C<sub>60</sub>+П184; 3 – 0,06% C<sub>60</sub>+T80; 4 – 0,06% C<sub>60</sub>+ОЭ ВЖС

При введении дисперсий фуллерена  $C_{60}$  наблюдается некоторое уменьшение вязкости по сравнению с базовым гелем без наноструктур, что контрастирует с эффектом добавления УНТ. На рисунке видно, что введение 0,06% фуллерена  $C_{60}$  вместе с Полоксамером-184 или Твином-80 приводит к уменьшению эффективной вязкости в 1,3 и 1,6 раз соответственно при скорости сдвига 0,5 с<sup>-1</sup>. Меньше всего уменьшает вязкость геля добавление 0,06% фуллерена  $C_{60}$  вместе с ОЭ ВЖС, примерно в 1,14 раза при той же скорости сдвига.

С увеличением концентрации фуллерена  $C_{60}$  до 0,06% в дисперсиях с Полоксамера-184 или Твин-80, снижение вязкости становится более выраженным по сравнению с гелями, содержащими 0,03% фуллерена  $C_{60}$ . Это указывает на значительное влияние концентрации наноструктур на реологические свойства гелей. Результаты параметров Гершеля-Балкли представлены в таблице 3.11.

106

Гель	τ₀, Па	<i>К</i> , Па·с	п	Площадь петли гистерезиса. Па∙с
Базовый гель	5,5	24,3	0,38	60072
0,06% C <sub>60</sub> +П184	3,8	16,6	0,42	31135
0,06% C <sub>60</sub> +T80	3,3	15,6	0,42	27233
0,06% С <sub>60</sub> +ОЭ ВЖС	4,8	16,9	0,41	35324
0,03% C <sub>60</sub> +П184	4,3	17,3	0,38	25624
0,03% C <sub>60</sub> +T80	4,8	18,5	0,38	29205

Таблица 3.11 – Структурно-механические параметры гелей с дисперсиями фуллерена C<sub>60</sub>

При анализе структурно-механических параметров гелей видно, что базовый гель характеризуется самыми высокими значениями предела текучести, коэффициента консистенции и площади петли гистерезиса. Введение 0,06% фуллерена C<sub>60</sub> с Полоксамером-184 или Твином-80 приводит к значительному снижению этих параметров, что свидетельствует о заметном изменении структурных свойств гелей. Наиболее выраженные изменения наблюдаются при использовании дисперсии 0,06% C<sub>60</sub> с Твином-80: предел текучести  $\tau_0$  уменьшается в 1,6 раза, а площадь петли гистерезиса в 2,2 раза. При добавлении Полоксамера-184 также наблюдается заметное снижение структурно-механических параметров, а диисперсия C<sub>60</sub> с ОЭ ВЖС показывает более умеренный эффект, снижая параметры незначительно. При уменьшении концентрации C<sub>60</sub> до 0,03% изменения становятся менее выраженными. Индекс течения *n* для всех модифицированных гелей незначительно увеличивался по сравнению с базовым.

На рисунке 3.20 представлена зависимость деформации от напряжения сдвига для гелей с дисперсиями фуллерена  $C_{60}$ . Видно, что гели демонстрируют различное поведение в зависимости от концентрации фуллерена  $C_{60}$  и используемых ПАВ. Видно, что введение дисперсий фуллерена  $C_{60}$  смещает границу перехода к вязкому течению в область более

низких напряжений сдвига, то есть способствует разрушению структуры геля, в отличие от дисперсий УНТ.



Рисунок 3.20 – Зависимость деформации от напряжения сдвига для гелей 141G с фуллереном C<sub>60</sub> и с ПАВ: 1- Базовый гель, 2 – 0,03% C<sub>60</sub>+T80; 3 – 0,03% C<sub>60</sub>+П184; 4 – 0,06% C<sub>60</sub>+П184; 5 – 0,06% C<sub>60</sub>+T80

В таблице 3.12 приведены конкретные значения деформации при фиксированных напряжениях сдвига 4 Па, 10 Па и 19 Па.

Таблица 3.12 – Значения деформации для гелей с дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub>

Гель	γ при <i>τ</i> =4 Па, %	γ при <i>τ</i> =10 Па, %	γ при <i>τ</i> =19 Па, %
Базовый гель	10,2	58,2	589,9
C <sub>60</sub> 0,06%+T80	19,7	305,8	4700
С <sub>60</sub> 0,06%+П184	14,4	185,8	4081
С <sub>60</sub> 0,03%+П184	13,2	174,8	3480
C <sub>60</sub> 0,03%+T80	11,3	122,8	2400

При приложении напряжения сдвига гели демонстрируют разнообразное поведение в зависимости от концентрации фуллерена C<sub>60</sub> и типа ПАВ. Введение дисперсий фуллерена C<sub>60</sub> приводит к смещению границы перехода к вязкому течению в сторону более низких напряжений, что свидетельствует о разрушении структуры геля. Наиболее заметное увеличение деформации наблюдается при добавлении 0,06% C<sub>60</sub> с Твином-80, что в
несколько раз превышает значения базового геля при разных уровнях напряжения. Гели с меньшей концентрацией фуллерена C<sub>60</sub> показывают улучшенные деформационные свойства, хотя и в меньшей степени. Эти изменения подчеркивают, что дисперсия фуллерена C<sub>60</sub>, особенно в сочетании с определенными ПАВ, значительно влияет на реологические характеристики гелей, делая их более податливыми к деформации.

На рисунке 3.21 представлены зависимости модуля упругости G' и модуля потерь G'' от напряжения сдвига для гелей с добавлением дисперсий фуллерена С<sub>60</sub> и П184.



Рисунок 3.21 – Зависимость модуля упругости *G* ' и модуля потерь G'' от напряжения сдвига для гелей 141G с фуллереном C<sub>60</sub> и П184: 1- Базовый гель, 2 – 0,06% C<sub>60</sub>+П184; 3 – 0,03% C<sub>60</sub>+П184

Видно, что для базового геля точка пересечения G' и G'', характеризующая переход от упругого к вязкопластичному поведению, наступает при более высоком напряжении сдвига 27,08 Па по сравнению с модифицированными гелями. Добавление 0,06% С<sub>60</sub>+П184 смещает точку пересечения к меньшему напряжению 25,6 Па. Аналогичная тенденция, но немного меньше, наблюдается для 0,03% С<sub>60</sub>+П184 с напряжением 25,9 Па. В таблице 3.13 представлены значения параметров G', G" и G\* для гелей с дисперсиями фуллерена C<sub>60</sub>.

Таблица 3.13 – Значение параметров G', G" и G\* для гелей с дисперсиями фуллерена C<sub>60</sub>

Образец	τ при точки пересечения <i>G' G"</i> , Па	<i>G'</i> , Па при <i>τ</i> =4 Па	<i>G</i> ", Па при <i>τ</i> =4 Па	<i>G*</i> , Па при <i>τ</i> =4 Па
Базовый гель	27,1	37,5	13,2	39,7
141G+0,03 С <sub>60</sub> +П184	25,9	29,6	13,8	32,7
141G+0,03 C <sub>60</sub> +T80	26,1	31,3	15,7	35,0
141G+0,06 C <sub>60</sub> +T80	23,0	27,6	12,2	30,2
141G+0,06 С <sub>60</sub> +П184	25,6	28,9	13,3	31,8

Заметные изменения наблюдаются в точке пересечения модулей G' и G'', характеризующей переход к вязкопластичному течению. Гель с 0,06%  $C_{60}$ +T80 демонстрирует наиболее раннее начало течения, за ним следуют композиции с  $C_{60}$ +П184, все они показывают более низкие значения напряжения сдвига в точке перехода по сравнению с базовым гелем.

Введение дисперсий фуллерена  $C_{60}$  приводит к снижению модуля упругости *G*', с увеличением концентрации фуллерена  $C_{60}$  тенденция сохраняется. Наиболее выраженный эффект наблюдается для композиции с 0,06%  $C_{60}$ +T80. Модуль потерь *G*" для большинства модифицированных гелей остается близким к значению базового геля, однако композиция с 0,03% C60+T80 показывает увеличение *G*", что указывает на усиление вязких потерь энергии при деформации.

Комплексный модуль  $G^*$ , отражающий общее сопротивление материала деформации, также снижается при добавлении дисперсии фуллерена C<sub>60</sub>. Это снижение более выражено для высоких концентраций фуллерена C<sub>60</sub>, причем композиции с Твином-80 демонстрируют несколько более низкие значения  $G^*$ , чем гели с Полоксамером-184.

Эти изменения реологических параметров свидетельствуют о том, что введение дисперсии фуллерена С<sub>60</sub> в целом приводит к ослаблению структуры геля, делая его более податливым к деформации, особенно в сочетании с Твином-80.

В отличие от дисперсий УНТ, введение дисперсий фуллерена  $C_{60}$ приводит к уменьшению вязкости, предела текучести и модулей упругости по сравнению с базовым гелем, причем этот эффект усиливается с увеличением концентрации фуллерена  $C_{60}$  в дисперсии. Наиболее выраженное снижение реологических параметров наблюдается для гелей с дисперсией  $C_{60}$ +Твин-80, в то время как наименьшее изменение показывают гели с дисперсией  $C_{60}$ +ОЭ ВЖС. Анализ корреляций с размерами частиц дисперсий показывает, что все исследованные ПАВ эффективно стабилизировали дисперсии фуллерена  $C_{60}$ , позволяя получить концентрированные коллоидные системы. Тем не менее, различия в воздействии ПАВ на содержание наноматериала в дисперсии и размеры частиц были несущественными. Это указывает на то, что влияние дисперсий фуллерена  $C_{60}$  на реологические характеристики гелей в большей степени зависело от конкретного ПАВ, а не от степени диспергирования фуллерена  $C_{60}$ .

### Гели с дисперсией многослойного графена

На рисунке 3.22 представлены кривые течения и вязкости для гелей 141G с добавлением многослойного графена. Характер кривых течения аналогичен вышеприведенным для других УНС. В отличие от эффекта, наблюдаемого при добавлении фуллерена  $C_{60}$ , введение дисперсии графена приводит к незначительному увеличению вязкости гелей. Наибольшее увеличение вязкости наблюдается у геля с дисперсией графена в сочетании с Полоксамером-184. В этом случае эффективная вязкость при скорости сдвига 0,5 с<sup>-1</sup> увеличилась в 1,2 раза по сравнению с базовым гелем. Наименьшая вязкость отмечена у геля с дисперсией графена в сочетании с



Рисунок 3.22 – Кривые течения (а) и вязкости (б) для гелей 141G с многослойным графеном с ПАВ: 1- Базовый гель, 2 – Базовый гель+графен; 3

- графен+Полоксамер-184; 4 - графен+ОЭ ВЖС; 5 - графен+Твин-80

Результаты параметров Гершеля-Балкли представлены в таблице 3.14. При анализе структурно-механических параметров гелей видно, что введение водной дисперсии графена без ПАВ приводит к увеличению предела текучести геля с 5,5 Па до 6,6 Па.

Таблица 3.14 – Структурно-механические параметры гелей с дисперсиями графена

Гель	τ₀, Па	<i>К</i> , Па·с	п	Площадь петли гистерезиса. Па∙с
Базовый гель	5,5	24,3	0,38	60072
Графен без ПАВ	6,6	24,2	0,39	18765
Графен+П184	4,2	20,8	0,40	29347
Графен+ОЭ ВЖС	4,9	20,9	0,40	30728
Графен+Т80	2,6	13,8	0,42	22123

Однако при добавлении дисперсии графена с различными ПАВ наблюдается снижение реологических показателей. Наиболее значительные изменения наблюдались для гелей с дисперсией графена в сочетании с

Твином-80. В этом случае предел текучести  $\tau_0$  уменьшился в 2 раза по базовым гелем. Коэффициент консистенции К также сравнению с продемонстрировал максимальное снижение в 1,8 раза. Дисперсии графена с Полоксамером-184 и ОЭ ВЖС показали более умеренный эффект, снижая предел текучести в 1,1-1,3 раза по сравнению с базовым гелем. Индекс течения *п* для всех модифицированных гелей незначительно увеличивался по сравнению базовым, что указывает на небольшое снижение с псевдопластичности. Площадь петли гистерезиса для всех гелей с графеном значительно меньше, чем у базового геля. Это может свидетельствовать о том, что введение графена приводит к ускорению восстановления структуры геля после деформации.

Таким образом, введение дисперсии многослойного графена в гель оказывает заметное влияние на его реологические свойства, причем характер этого влияния зависит от используемого ПАВ. Интересно отметить, что введение дисперсии графена без ПАВ приводит к небольшому увеличению вязкости и предела текучести геля по сравнению с базовым гелем. Однако при использовании ПАВ наблюдается снижение реологических параметров, причем наиболее выраженный эффект показывает композиция с Твином-80.

Наблюдается частичная корреляция между оптической плотностью исходных дисперсий графена и их влиянием на реологические свойства гелей. Дисперсия графена с Твином-80, имеющая наибольшую оптическую плотность, приводит к большему снижению вязкоупругих характеристик геля. Это может быть связано с более эффективным распределением пластинчатых частиц графена структуре геля, что приводит нарушению В К пространственной сетки геля. Влияние размеров частиц графена на реологические свойства гелей менее выражено, что может быть связано с анизотропной природой графеновых пластинок и сложностью их поведения в полимерной матрице.

Сравнивая влияние различных углеродных наноструктур на реологические свойства гелей, можно отметить существенные различия в их

113

воздействии. УНТ в целом усиливают вязкоупругие характеристики гелей, что может быть объяснено их волокнистой структурой, способствующей армированию полимерной матрицы. Фуллерен С<sub>60</sub>, напротив, приводит к снижению вязкости и прочности гелей, вероятно, из-за нарушения межмолекулярных связей в структуре геля. Многослойный графен показывает промежуточное поведение: без ПАВ он может незначительно усиливать структуру геля, но в сочетании с ПАВ, особенно с Твином-80, приводит к снижению реологических параметров.

### 3.3 Влияние углеродных наноструктур на электропроводящие свойства гелей

Электропроводность полимерных гелей является критически важным параметром для многих приложений, включая трансдермальную доставку лекарств методом электрофореза. В нашем случае, введение углеродных наноструктур открывает новые возможности для управления этим свойством. Для понимания механизмов электропроводности в этом разделе мы объединяем три взаимодополняющих метода исследования. Электронная микроскопия позволяет визуализировать распределение наноструктур в гелевой матрице и выявить структурные особенности, влияющие на Прямые измерения электропроводности проводимость. количественно оценивают эффект от введения дисперсий УНС, а также роль ПАВ. ИКвзаимодействия спектроскопия раскрывает молекулярные между объяснить наблюдаемые компонентами, помогает ЧТО тренды В электропроводности.

#### Микрофотографии гелей

Методом просвечивающей электронной микроскопии исследована ультраструктура пленочных образцов гелей с УНТ и ПАВ. Микрофотографии гелевых систем, полученных с помощью дисперсий УНТ в воде и водном растворе ОЭ ВЖС *n*=10, представлены на рисунке 3.23.



Рисунок 3.23 – Микрофотографии гелей с дисперсий УНТ в воде (а), масштаб 2 мкм, и водном растворе ОЭ ВЖС *n*=10 (б), масштаб 500 нм

На микрофотографиях геля с дисперсией УНТ в водном растворе ПАВ отчетливо видны индивидуальные нанотрубки диаметром 20-40 нм,

достаточно равномерно распределенные в объеме геля. Также наблюдаются элементы сетчатой структуры, образованной нанотрубками, что имеет большое значение, так как наличие такой сетки может существенно повысить электрическую проводимость материала. Вместе с тем на микрофотографии геля, полученного с помощью дисперсии УНТ в воде без добавления ПАВ, сетчатая структура из нанотрубок не обнаруживается. Это различие объясняется низкой концентрацией нанотрубок в коллоидной системе без ПАВ, что не позволяет им образовывать непрерывную сеть [233]. Микрофотографии гелей с дисперсией фуллерена С<sub>60</sub> представлена на рисунке 3.24.



Рисунок 3.24 – Микрофотографии гелевых систем с дисперсией фуллерена С<sub>60</sub> масштаб 10 мкм

На рисунке видно, что в объеме геля присутствуют коллоидные частицы фуллерена С<sub>60</sub>, распределенные в объеме геля. Однако, в отличие от УНТ, которые способны формировать проводящую сеть, частицы фуллерена представлены в виде отдельных включений.

### Электропроводность гелей

Электропроводность полиэлектролитных гелей зависит от количества ионов, переносящих заряд, их подвижности и вязкости системы [234-236]. В случае гелей карбомера основной вклад в электропроводность вносят подвижные противоионы. Кроме того, могут происходить процессы ассоциации-диссоциации гидратной воды вблизи кислотных и основных групп. Эти процессы могут приводить к наличию в растворе определенного количества ионов гидроксония (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>) и гидроксид-ионов (OH.), которые также могут вносить вклад в общую электропроводность системы.

Была проведена оценка влияния отдельно ПАВ и отдельно УНТ на удельную электропроводность гелей. На рисунках 3.25-3.26 представлены зависимости удельной электропроводности от концентрации УНТ в присутствии и отсутствии ПАВ, и от концентрации отдельно ПАВ.









На рисунках видно, что ПАВ резко уменьшает проводимость базовых гелей и с увеличением концентрации выходит на постоянное значение. Это влияние объясняется природой данных ПАВ. Будучи неионогенными, Твин-80 и Полоксамер-184 не привносят дополнительных носителей заряда в систему. Повидимому, происходит экранирование молекулами ПАВ переносчиков зарядов в гелевых системах. В случае же VHT без ПАВ на рисунке 3.25 (кривая 1) четко видно, что с увеличением концентрации УНТ происходит увеличение удельной электропроводности. УНТ обладают собственной высокой электропроводностью, и их введение в гель создает дополнительные пути для переноса заряда. При этом в случае получения гелей с дисперсией УНТ в водных растворах ПАВ вследствие меньших размеров частиц и лучшего распределения в полимерной матрице наблюдается большая удельная электропроводность чем у гелей без ПАВ. На рисунке 3.27 представлены значения удельной электропроводности для базового геля и гелей с УНТ.



Рисунок 3.27 – Удельная электропроводность гелей с дисперсиями УНТ

При замене воды в рецептуре геля на водную дисперсию УНТ, мы наблюдали значительное увеличение электропроводности в 1,8-2,1 раза по сравнению с

базовым гелем [237]. Этот эффект можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, УНТ обладают собственной высокой электропроводностью благодаря их уникальной электронной структуре. В sp<sup>2</sup>-гибридизованной углеродной решетке УНТ электроны в  $\pi$ -орбиталях делокализованы, что обеспечивает почти беспрепятственное движение зарядов вдоль трубки [238]. Во-вторых, как мы уже видели на микрофотографиях гелей с наноструктурами, УНТ способны формировать непрерывную сетчатую структуру в объеме геля. Эта сеть создает "проводящие пути" через весь материал, позволяя зарядам эффективно перемещаться.



Рисунок 3.28 – Удельная электропроводность для гелей с дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub>

Как видно на рисунке 3.28, введение фуллерена  $C_{60}$  в гель увеличивает электропроводность в 2,2-2,5 раза по сравнению с базовым гелем. Этот эффект оказался более выраженным, чем при введении УНТ. Высокую электропроводность можно объяснить тем, что фуллерен  $C_{60}$  известен своей исключительной способностью акцептировать электроны, что может приводить к образованию множественных комплексов с переносом заряда между фуллереном С<sub>60</sub> и электронодонорными группами карбомера [185, 239, 240]. Такие комплексы значительно увеличивают общую концентрацию носителей заряда в системе. Удельная электропроводность гелей с дисперсией многослойного графена представлена на рисунке 3.29.



Рисунок 3.29 – Удельная электропроводность для гелей с дисперсиями многослойного графена

При введении 0,005 % мас. многослойного графена (рис 3.29) произошло увеличение удельной электропроводности в 1,7-1,9 раза по сравнению с базовым гелем. Наибольшей электропроводностью обладал гель с дисперсией графена в сочетании с ОЭ ВЖС. Этот эффект по-видимому можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, имеет значения собственная высокая электропроводность графена благодаря уникальной двумерной структуре с sp<sup>2</sup>-гибридизованными атомами углерода, образующими гексагональную решетку. Эта структура обеспечивает высокую подвижность носителей заряда в плоскости графенового листа [241]. Во-вторых, многослойный графен аналогично УНТ способен образовывать проводящую сеть в объеме геля. Благодаря своей пластинчатой морфологии, графеновые листы могут перекрываться и создавать непрерывные

пути для переноса заряда через весь объем материала [242]. В-третьих, взаимодействие между графеном и полимерной матрицей геля может приводить к образованию межфазных областей с измененной электронной структурой. Эти области могут служить дополнительными каналами для переноса заряда, усиливая общий эффект повышения электропроводности [243].

Электропроводность гелей с дисперсиями наноструктур зависит от ПАВ, используемых для получения исходных дисперсий, так как их дезагрегирующее и стабилизирующее действие обеспечивает равномерное распределение наноструктур и способствует увеличению электропроводности. Наблюдаются корреляции между размерами частиц наноструктур В дисперсиях И электропроводностью гелей на их основе. Например, гель с дисперсией УНТ в сочетании с Полоксамером-184, которая имела наименьший размер частиц 166,9 нм, продемонстрировал высокую электропроводность 822,5 мкСм/см. Однако, несмотря на чуть больший размер частиц 178,4 нм УНТ с Твином-80, гель с данной дисперсией достиг еще более высокой электропроводности 955 мкСм/см. Вероятно, это происходит вследствие меньшей вязкости геля с дисперсией УНТ с данным ПАВ (раздел 3.2, 100 с.).

Вязкость геля играет важную роль в его электропроводности. Гели с более низкой вязкостью, как правило, обладают более высокой электропроводностью, что может быть связано с улучшенной мобильностью зарядов в менее вязкой среде. Фуллерен С<sub>60</sub>, несмотря на близкие размеры частиц 258-265 нм, показал различные уровни электропроводности в зависимости от используемого ПАВ. Максимальная электропроводность 1157 мкСм/см была достигнута в геле с Твином-80, что подчеркивает влияние не только размера частиц, но и вязкости геля на эффективность проводящей сети.

Графен также подтвердил общую тенденцию: наименьший размер частиц 606,7 нм в дисперсии с ОЭ ВЖС соответствовал наибольшей электропроводности геля 866 мкСм/см. Однако, в случае с графеном, корреляция между вязкостью и электропроводностью не столь однозначна. Гель с графеном и Твином-80 имеет наименьшую вязкость 16,8 Па·с, но его электропроводность 788 мкСм/см ниже,

121

чем у геля с графеном и ОЭ ВЖС, который обладает более высокой вязкостью 31,2 Па·с и более высокой электропроводностью 866 мкСм/см. Это указывает на то, что в случае графена, помимо вязкости и размера частиц, могут играть роль и другие факторы, такие как природа ПАВ и его взаимодействие с наноструктурами.

# ИК спектроскопия базового геля и гелей с дисперсиями углеродных наноструктур

ИК-спектроскопия является инструментом для изучения молекулярной структуры и межмолекулярных взаимодействий в гелевых системах. На начальном этапе мы провели детальное исследование базового геля на основе карбомера 141G, проявляющего оптимальные реологические свойства, чтобы установить влияние каждого компонента рецептуры на спектральные характеристики. В состав базовой рецептуры гелей входят гелеобразователь 0,4%, глицерин 5%, триэтаноламин 0,3% и вода до 100%. Для ИК спектроскопии использовали как готовые гели, так и пленки, полученные высушиванием гелей. Сравнение спектров гелей и сухих пленок не выявило существенных различий по количеству и соотношению интенсивностей полос между ними. Поскольку спектры гелей при данных концентрациях имели низкое отношение сигнал / шум, то для анализа использовали спектры пленок.

Базовый гель является продуктом взаимодействия полимера 141G, содержащего по одной карбоксикислотной группе на звено, и ионогенного ПАВ ТЭА. Известно, что ТЭА в водном растворе ионизуется по схеме: R3N + H2O –> [R3NH]<sup>+</sup> + OH<sup>-</sup>. На рисунке 3.30 представлены спектры пленок базового геля pH 5,85, водной дисперсии 141G с pH 3 и карбомера 141G оттитрованного NaOH до pH 7. Из сравнения спектров чистого ТЭА и его водного раствора следует, что ионизация слабо сказывается на спектре ТЭА. Положение и интенсивность полосы vC-N 1152 см<sup>-1</sup> практически не меняется. Полоса vC-O(H) 1028 см<sup>-1</sup> не меняется по форме, но испытывает сдвиг в сторону больших волновых чисел, что, скорее всего, связано с гидратацией СОН групп ТЭА и образованием водородных связей с водой.



Рисунок 3.30 – ИК спектры высушенных пленок: 1 – базового геля, 2 – водная дисперсия 141G (pH 3), 3 – 141G+NaOH (pH 6), 4 – чистый ТЭА, 5 – пленка из 3% водного раствора ТЭА

Водная дисперсия карбомера имеет pH 3, а его комплекса с ТЭА – pH 5.85. То есть основные свойства ТЭА приводят к сдвигу pH в нейтральную область, что должно отразиться на состоянии карбоксильных групп карбомера. Помимо этого, можно ожидать проявления и иных взаимодействий с ТЭА. Для этого сопоставим спектры карбомера в комплексе с ТЭА и водной дисперсии карбомера при pH 3 и 6.

Титрование водной дисперсии карбомера щелочью NaOH позволит выявить изменения в его состоянии, обусловленные только ионизацией, без осложняющих эффектов взаимодействия с ТЭА. Водная дисперсия карбомера сразу после приготовления имеет консистенцию вязкой жидкости, а после 48 часов стояния при комнатной температуре образуется плотный гель. Измеренное после 48 часов значение pH 3,18. Спектры карбомера в этих условиях приведены на рисунке 3.31. В спектре карбомера сразу после получения дисперсии помимо интенсивной полосы протонированных карбоксилов 1710 см<sup>-1</sup> имеется слабое поглощение на

1550 см<sup>-1</sup>, указывающее на ионизацию части карбоксильных групп, а полоса С-ОН в области 1000 – 1100 см<sup>-1</sup> расщеплена на несколько компонент.



Рисунок 3.31 – ИК спектры: 1 – Водной дисперсии карбомера 141G (pH 3) сразу после приготовления, 2 – через 48 часов, 3 – 141G+NaOH (pH 6)

В результате стояния интенсивность поглощения ионизованных карбоксилов падает, а в области С-ОН групп исчезает тонкая структура полосы и уменьшается ее интенсивность. Одновременно увеличивается интенсивность в области 1130 – 1350 см<sup>-1</sup>. Полоса С=О протонированных карбоксилов смещается в низкочастотном направлении к 1700 см<sup>-1</sup>, что указывает на образование водородных связей между группами С=О и окружением, вероятно, группами С-ОН соседних цепей. Титрование этого образца щелочью до рН 6 приводит к разрушению геля и образованию вязкого раствора, происходит падение интенсивности поглощения групп С=О и рост ионизованных карбоксилов СОО-. Уменьшение доли С-ОН групп сопровождается снижением интенсивности в области 1350 – 1130 см<sup>-1</sup> и одновременно ростом интенсивности в области 1000<sup>-1</sup>100 см<sup>-1</sup>. Указанные изменения можно объяснить, предположив, что при рН 3 карбоксильные группы

соседних цепей полимера связаны между собой сильными водородными связями, вызывающими сдвиг поглощения C-O(H) групп в область 1350 – 1130 см<sup>-1</sup>. Ионизация части карбоксильных групп приводит к диссоциации цепей полимера и разрыву водородных связей, следствием чего является сдвиг поглощения C-O в характеристическую область 1000-1100 см<sup>-1</sup>.

Введение ТЭА в водную дисперсию карбомера сдвигает рН в нейтральную область (рН 5,85), что приводит к ионизации части карбоксильных групп и диссоциации цепей полимера, делая возможным взаимодействие отрицательно заряженных карбоксилов с молекулами положительно заряженного ТЭА. Парадоксальным образом комплексообразование карбомера с ТЭА хотя и сопровождается сдвигом рН в область нейтральных значений и соответствующим изменением соотношения ионизованных и нейтральных карбоксильных групп, но при этом не меняет количества водородно-связанных С-ОН групп, что следует из неизменности поглощения в области 1350 – 1130 см<sup>-1</sup>. Кроме того, в спектре комплекса в области 1000-1100 см<sup>-1</sup> появляется интенсивная многокомпонентная полоса С-ОН, отражающая существенные конформационные перестройки в карбомере. То, что количество ионизованных карбоксильных групп остается одинаковым в водной дисперсии карбомера (при рН 6) и в его комплексе с ТЭА может означать, что взаимодействие является чисто ионным и не сопровождается переносом протона от ТЭА к карбомеру. Нейтрализация заряда в результате связывания ТЭА способствует сближению цепей карбомера и образованию водородных связей между С-ОН группами ТЭА и карбомера с формированием сшивок между соседними цепями полимера и желированием системы.

Было проведено исследование гелей карбомера 141G в отсутствии и присутствии 5% глицерина. Спектры представлены на рисунке 3.32. Форма и положение полосы валентных колебаний C=O групп акриловой кислоты (1710 см<sup>-1</sup>) мало различаются для обоих образцов, несмотря на то, что пленка, высушенная из глицерина, содержит остаточную прочно связанную воду (1655 см<sup>-1</sup>). Интенсивность и положение полосы остаточной воды совпадает с положением полосы воды в жидком глицерине.



Рисунок 3.32 – ИК спектры высушенных пленок: 1 –карбомер 141G, 2 – карбомер 141G+глицерин 5%, 3 - глицерин

Таким образом, в воздушно-сухой пленке остаточная вода также связана с глицерином, а структура водородных связей, образуемых С=О группами акриловой обеих систем. В различается для то же время, кислоты, не полоса антисимметричных колебаний ионизованных групп акриловой кислоты (СОО-) имеет различное положение максимума для пленки, высушенной из водной дисперсии (1555 см<sup>-1</sup>) и из 5% глицерина (1570 см<sup>-1</sup>), что может отражать различный характер взаимодействия с триэтаноламином.

На рисунке 3.33 представлены спектры сухих пленок карбомера 141G без глицерина, и гели содержащие дисперсии УНТ с ОЭ ВЖС с разной концентрацией УНТ 0,1 и 0,01%. Положение максимума полосы С=О колебаний увеличивается с увеличением концентрации УНТ: 1708 для базового геля, 1712 см<sup>-1</sup> для геля с 0,01% УНТ+ОЭ ВЖС, 1714 геля с 0,1% УНТ+ОЭ ВЖС. Рост частоты максимума указывает на рост доли С=О групп без водородных связей [244].



Рисунок 3.33 – ИК спектры высушенных пленок: 1 –карбомер 141G, 2 – карбомер 141G+УНТ 0,1%+ОЭ ВЖС, 3 - карбомер 141G+УНТ 0,01%+ОЭ ВЖС

Положение максимума полосы антисимметричных СОО<sup>-</sup> колебаний также увеличивается с увеличением концентрации УНТ: 1555 для базового геля, 1558 для геля с концентрацией УНТ 0,01% и 1561 см<sup>-1</sup> для геля с концентрацией 0,1% ВЖС. УНТ+ОЭ Что может свидетельствовать об изменении характера взаимодействий ионизированных карбоксилатных групп с окружением, возможно, за счет специфических взаимодействий с введенными УНТ. Отношение интенсивностей полос С=О и СОО- колебаний при варьировании концентрации УНТ может указывать на влияние введенных дисперсий углеродных нанотрубок на конформационное групп степень ионизации состояние карбоксильных И карбомера. Эти изменения могут приводить к перестройке полимерной сетки геля, что в свою очередь может объяснять наблюдаемые реологические эффекты и изменения электропроводности.

На рисунке 3.34 представлены спектры сухих пленок гелей карбомера 141G с добавлением ПАВ и дисперсий фуллерена С<sub>60</sub>.



Рисунок 3.34 – ИК спектры сухих пленок: 1 – базовый гель, 2 – 141G+П184, 3 – 141G+T80, 4 – 141G+T80+УНТ 0,1%, 5 - 141G+П184+УНТ 0,1%, 6 - 141G+T80+0,06% С<sub>60</sub>; 7 - 141G+П184+0,06% С<sub>60</sub>

Спектры на рисунке 3.34 показывают, что исследуемые образцы не имеют заметных отличий по числу, форме и положению полос спектра, однако различаются ПО соотношению полос протонированных И ионизованных карбоксилов. Данные представленные на рисунке 3.35а показывают, что значение pН у разных образцов, что приводит к перераспределению варьирует интенсивности полос С=О и СОО-. Варьирует также положение полос симметричных и асимметричных валентных колебаний СОО- групп, причем с ростом рН эти полосы смещаются в противоположные стороны, что приводит к росту разницы их частот (Рис. 3.356). Величина этой разницы превышает 150 см<sup>-1</sup>, что указывает на ионный характер образуемых этими группами связей с окружением, в качестве которого, вероятно, выступают ионы ТЭА. Линейный характер приведенных на рисунке 3.35 зависимостей спектральных параметров от рН указывает, что вариации рН, скорее всего, обусловлены различиями в концентрации ТЭА, поскольку не проявляется какого-либо специфического влияния добавок.



Рисунок 3.35 – (а) Отношение интенсивностей полос ионизированных и протонированных карбоксильных групп и (б) разница частот валентных асимметричных и симметричных колебаний карбоксильных групп *vas* – *vs* от pH 1 – базовый гель, 2 – 141G+П184, 3 – 141G+T80, 4 – 141G+T80+УНТ 0,1%, 5 - 141G+П184+УНТ 0,1%, 6 - 141G+T80+0,06% С<sub>60</sub>; 7 - 141G+П184+0,06% С<sub>60</sub>

Данные ИК-спектроскопии позволяют сделать вывод, что введение УНС изменяет конформационные состояния карбомера, что может влиять на его электропроводность и другие структурно-механические свойства. Этот подход позволяет рассмотреть механизм гелеобразования карбомеров в присутствии дисперсий УНС на более глубоком уровне, что может быть предметом дальнейших исследований.

## 3.4 Свойства гелевых композиций, модифицированных ионизирующим излучением

Радиационная обработка широко применяется в промышленности для модификации свойств полимерных материалов, создания полимеров с управляемой энергетикой поверхности, а также для стерилизации и обеззараживания различных материалов [246]. Гамма-облучение, как один из методов радиационной

полимеризации, позволяет достичь сшивки полимерных материалов без добавления катализаторов или инициаторов, что особенно важно для медицинских и косметических целей [247, 248]. При этом образуются свободные радикалы, которые могут как сшивать полимеры, так и вызывать их разложение в зависимости от условий облучения [249].

Регулируя дозу облучения, можно контролировать степень сшивки и свойства гидрогелей, такие как набухание, реологические свойства и высвобождение биологически активных веществ [250, 251]. Кроме того, благодаря бактерицидному действию, гамма-излучение позволяет создавать гелевые системы, устойчивые к микроорганизмам, что особенно ценно для косметической и фармацевтической промышленности [252-253]. Стандартная доза *γ*-облучения для стерилизации составляет 25 кГр [254].

Исследования показывают различное влияние облучения на вязкость гелей карбопола при разных дозах. Например, в работе [255] отмечается резкое снижение вязкости гелей на основе марок карбопола 934, 940, 941 при облучении исходных гелеобразователей дозой 30 кГр, в то время как в другом исследовании [256] наблюдалось увеличение вязкости концентрированных гелей при облучении дозой 25 кГр. При облучении готовых гелей малыми дозами до 1 кГр заметные изменения структуры геля и снижение вязкости наблюдались лишь при максимальной дозе [257], а доза в 100 кГр оказалась недопустимой, приводя к значительному снижению вязкости [258]. Другие исследования также подтверждают влияние гамма-облучения на молекулярную массу, плотность сшивки, физическую стабильность и вязкость гелей карбопола [259-261].

Исследование влияния гамма-облучения на свойства карбомера было начато и в совместных работах КНИТУ и ФИЦ ПХФ и МХ РАН. Так Аллаяров и др. [262] обнаружили, что *γ*-облучение снижает термическую стабильность Карбомера-140. Шаймухаметова И.Ф. и соавторы [263] продемонстрировали, что облучение Карбомера-140 препятствует формированию прочного гелевого каркаса, что приводит к снижению реологических характеристик гелей. Этот вывод подтверждается данными ИК-спектроскопии, где обнаружена взаимосвязь между

130

уменьшением интенсивности полос поглощения карбоксильных групп карбомера и снижением структурно-механических свойств гелей. Анализ спектров необлученного и облученного карбомера показал сходство, но с различиями в относительной интенсивности полос поглощения, зависящими от дозы облучения. Эти различия свидетельствуют о протекании деструктивных процессов в полимере при облучении. Модификация карбоксильных групп при *γ*-облучении, повидимому, приводит к ослаблению полиэлектролитного эффекта и ухудшению способности к гелеобразованию. Наше исследование является логическим продолжением этих работ.

Таким образом, гамма-облучение можно рассматривать как эффективный способ модифицирования гелей, позволяющий целенаправленно изменять их свойства. В последующих разделах нашей работы мы детально исследуем влияние гамма-облучения на свойства карбомеров, изучим кинетику набухания гелеобразователей, реологические характеристики и процессы высвобождения БАВ из облученных гелей.

### Влияние гамма-облучение на кинетику набухания карбомера

В данном разделе представлены результаты влияния гамма-облучения порошка гелеобразователя на его набухание в воде. На рисунке 3.36 представлены кривые набухания для исходного и облученного гелеобразователей, подвергнутых гамма-облучению в дозах 30, 70, 100, 300, 500 и 700 кГр на воздухе, а также дозой 300 кГр в вакууме.

Из рисунка видно, что наблюдается ограниченное набухание, когда степень набухания со временем достигает определенного максимального значения, что свойственно гелеобразователям, имеющим сшивающие связи. Облучение ухудшает способность гелеобразователя к набуханию в воде. Так, при облучении дозой 30 кГр происходит уменьшение степени набухания в 1,8 раза по сравнению с необлученным гелеобразователем. С увеличением дозы гамма-облучения эти тенденции сохраняются. Данные были описаны с использованием уравнений первого и второго порядка.

131



Рисунок 3.36 – Кинетика набухания исходного (1) и облученных гелеобразователей дозами (2) 30 кГр, (3) 70 кГр, (4) 100 кГр, (5) 300 кГр, (6) 500 кГр, (7) 700 кГр, (8) 300 кГр в вакууме

В литературе часто предполагается, что набухание РАП следует кинетике первого порядка, однако экспериментальные данные не всегда подтверждают эту гипотезу. Кинетика первого порядка (3.2) предполагает, что скорость набухания в любой момент времени прямо пропорциональна оставшейся способности к набуханию, то есть количеству растворителя, которое еще предстоит поглотить до достижения равновесного значения  $Q_{max}$ :

$$\frac{dQ}{dt} = k(Q_{max} - Q) \tag{3.2}$$

Проинтегрировав выражение можно получить уравнение прямой, из которой можно определить значение константы скорости набухания.

$$ln(Q_{max} - Q) = -kt + ln(Q_{max}),$$
(3.3),

где  $Q_{max}$  – максимальная степень набухания, Q – степень набухания при данном времени t, k – константа скорости набухания. Хотя это уравнение может удовлетворительно описывать начальные и средние стадии набухания, оно часто отклоняется от экспериментальных данных на поздних стадиях. Это отклонение может быть связано с изменением физических свойств полимера в процессе набухания, что влияет на константу скорости k.

С другой стороны, кинетика второго порядка (3.4) предполагает, что скорость набухания пропорциональна квадрату оставшейся способности к набуханию:

$$\frac{dQ}{dt} = k(Q_{max} - Q)^2 \tag{3.4}$$

Или в линейной форме:

$$\frac{t}{Q} = \frac{t}{Qmax} + \frac{1}{k * Q_{max}^2}$$
(3.5)

Основное различие между кинетическими уравнениями первого и второго порядка заключается в механизме, контролирующем скорость набухания. В случае уравнения кинетики первого порядка процесс контролируется диффузией, и предполагается, что скорость набухания линейно зависит от оставшейся способности к набуханию. Однако это предположение не учитывает изменения в структуре полимера по мере его набухания, что может приводить к отклонениям от линейной зависимости.

В случае уравнения кинетики второго порядка, скорость контролируется релаксацией напряжений в набухающей полимерной сети. Предполагается, что скорость пропорциональна как относительной остаточной способности к набуханию, так и внутренней структуре полимера, которая изменяется в процессе набухания. По мере того, как растворитель разрывает межмолекулярные связи, структура полимера меняется, что приводит к квадратичной зависимости скорости набухания от оставшейся способности к набуханию [264]. Зависимости, полученные по данным уравнениям представлены на рисунке 3.37.

Из графиков видно, что экспериментальные данные лучше описываются уравнением второго порядка. Это указывает на то, что набухание карбомеров контролируется релаксацией напряжений в полимерной сети, а не просто диффузией. В процессе набухания они претерпевают значительные структурные изменения, такие как разворачивание полимерных цепей и ослабление межмолекулярных взаимодействий.



Рисунок 3.37 – Зависимости (а) *ln(Qmax-Q)* и (б) *t/Q* от времени для исходного (1) и облученных гелеобразователей дозами (2) 30 кГр, (3) 70 кГр, (4) 100 кГр, (5) 300 кГр, (6) 500 кГр, (7) 700 кГр, (8) 300 кГр в вакууме

Эти изменения влияют на скорость дальнейшего набухания, что лучше описывается кинетикой второго порядка. Значения предельной степени набухания и константы скорости представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Значения параметров уравнений первого и второго порядка для гелеобразователей с разной дозой гамма-облучения

Доза облучения	Уравнение первого порядка			Уравнение второго порядка		порядка
	k, мин <sup>-1</sup>	Q <sub>max</sub>	$\mathbb{R}^2$	k·10 <sup>3</sup> , мин⁻¹	Q <sub>max</sub>	$\mathbb{R}^2$
Не облученный	0,091	345,8	0,963	0,36	394,4	0,993
30 кГр	0,069	191,6	0,942	0,66	214,9	0,998
70 кГр	0,060	128,6	0,877	0,86	146,9	0,988
100 кГр	0,089	67,4	0,443	3,82	69,9	0,984
300 кГр	0,135	27,3	0,977	9,85	29,2	0,998
500 кГр	0,101	23,7	0,984	5,82	26,7	0,996
700 кГр	0,073	13,6	0,912	18,3	14,4	0,999
300 кГр вакуум	0,039	38,2	0,521	12,1	38,1	0,999

Из таблицы предельной степени видно, что значения набухания уменьшаются, а константы скорости увеличиваются с увеличением дозы гаммаоблучения, что, вероятно, объясняется структурными изменениями в полимерной сетке. Ранее уже было сказано, что облучение полимеров сопровождается процессами деструкции и образования сшивок. Важно отметить, что эти процессы могут происходить одновременно, и их относительный вклад в конечные свойства гелеобразователя зависит от многих факторов, таких как доза облучения, наличие кислорода и структура полимера. В случае карбомеров, содержащих множество карбоксильных групп, у-облучение может вызывать их модификацию, как показано в работах [262, 263]. Авторы обнаружили, что с увеличением дозы облучения происходит накопление двойных связей С=С в основной цепи полимера и изменение интенсивности полосы поглощения при 1700 см<sup>-1</sup>, характерной для Эти процессы общую колебаний связи C=O. уменьшают способность гелеобразователя к набуханию, что позволяет быстрее достигать равновесного состояния, то есть приводит к увеличению константы скорости набухания. Можно отметить значения предельной степени набухания и константы скорости для гелеобразователей, облученных в воздухе и в вакууме при одной и той же дозе 300 кГр. В вакууме предельная степень набухания больше в 1,4 раза, а значение константы скорости больше в 1,2 раза. Это различие может быть обусловлено отсутствием окислительных процессов в вакууме, что приводит к иному характеру структурных изменений в гелеобразователе. В присутствии кислорода свободные радикалы, образующиеся в полимере, быстро реагируют с O<sub>2</sub>, образуя пероксильные радикалы. Эти радикалы могут атаковать другие части полимерной цепи, вызывая множественные разрывы и окислительную деструкцию. В вакууме этот процесс отсутствует, и радикалы чаще участвуют в рекомбинации, образуя новые сшивки.

Одним из ключевых аспектов в исследовании влияния гамма-облучения на свойства гелеобразователей является анализ изменений в структуре полимерной сетки. Для количественной оценки этих изменений можно использовать уравнение Флори-Ренера (3.7), которое позволяет связать макроскопические свойства

гелеобразователя, такие как степень набухания, с их микроскопической структурой [265]. В нашем случае, это уравнение использовалось для расчета средней молекулярной массы между сшивками M<sub>c</sub> и степени сшивки d<sub>c</sub> на основе данных равновесной степени набухания:

$$M_{c} = -\frac{\rho_{\chi} V_{w} \varphi^{\frac{1}{3}}}{\ln(1 - \varphi_{2}) + \varphi_{2} + \chi \varphi_{2}^{2}},$$
(3.7)

где  $\rho_{\chi}$  – плотность полимера,  $V_w$  – молярная масса воды,  $\varphi_2$  – объемная доля полимера,  $\chi$  – параметр взаимодействия полимер-вода. Значение  $\chi$  определяется по следующему уравнению (3.8):

$$\chi = -\frac{\ln(1 - \varphi_2) + \varphi_2}{{\varphi_2}^2}$$
(3.8)

Значение объемной доли полимера  $\varphi_2$  рассчитывается по уравнению (3.9):

$$\varphi_2 = \frac{1}{1 + \frac{\rho_x}{\rho_w} Qmax},\tag{3.9}$$

где  $\rho_w$  – плотность воды. Плотность сшивки рассчитывалась по уравнению (3.10):

$$d_c = \frac{\rho_x}{2M_c} \tag{3.10}$$

Важно понимать, что эти расчеты основаны на теоретической модели Флори-Ренера, которая предполагает, что изменения в набухании гелеобразователя обусловлены исключительно изменениями в степени сшивки. Однако, как было показано ранее, у-облучение карбомеров также вызывает значительную деструкцию полимерных цепей. Таким образом, уменьшение степени набухания, которое, согласно модели, интерпретируется как увеличение степени сшивки, может также частично объясняться разрушением структуры полимера. Реальные структурные изменения в гелеобразователе, вероятно, являются результатом сложного баланса между процессами сшивания и деструкции. Результаты расчётов средней молекулой массы между сшивками (а) и плотность сшивки (б) для гелеобразователей, облученных разной дозой гамма-облучения представлены на рисунке 3.38.



Рисунок 3.38 – Рассчитанные значения (а) средней молекулярной массы между сшивками и (б) плотности сшивки гелеобразователей на основе исходного карбомера и облученного дозами 30-700 кГр

Из анализа рисунка видно, что согласно теоретическим расчётам с увеличением дозы гамма-облучения происходит уменьшение молекулярной массы между сшивками и, следовательно, увеличение плотности сшивки.

### Реологические характеристики гелей, полученных из облученного карбомера

Из облученных гелеобразователей приготовлены гелевые композиции по методике, описанной в главе 2. Карбомер облученный дозами более 300 кГр утрачивал способность диспергироваться в воде и оседал на дне. На рисунке 3.39 представлены кривые течения (а) и вязкости (б) гелей на основе исходного и облученного карбомера 141G.

Изучение кривых течения и вязкости позволило установить, что все исследуемые гелевые системы, включая те, что приготовлены из облученного карбомера, сохраняют неньютоновский вязко-пластичный характер. Это проявляется в асимптотическом снижении вязкости при возрастании скорости сдвига, что типично для структурированных дисперсных систем. Однако интенсивность этого эффекта заметно меняется в зависимости от дозы облучения.



Рисунок 3.39 – Кривые течения (а) и вязкости (б) гелевых композиций на основе карбомера 141G: 1 – базовый гель, и гель на основе облученного карбомера дозой 2 – 30 кГр, 3 – 70 кГр, 4 – 100 кГр, 5 – 300 кГр в вакууме

Кривые течения имеют форму петли гистерезиса, что указывает на тиксотропность – способность структуры частично восстанавливаться после снятия нагрузки. Площадь петли гистерезиса, отражающая степень тиксотропности, максимальна у необлученного карбомера и уменьшается с ростом дозы облучения, что является плюсом, т.к. характеризует такие показатели как намазываемость, наполнение и выдавливание из туб [266].

На графике зависимости вязкости гелей от напряжения сдвига (рис. 3.396) видно, что после облучения карбомера дозой в 30 кГр произошло падение вязкости геля на 52%, с увеличением дозы до 70 и 100кГр вязкость падает на 63% и 60% соответственно. Эти наблюдения согласуются с ранее упомянутыми исследованиями [262, 263, 267], где было показано, что *γ*-облучение карбомера приводит к деструкции карбоксильных групп. Эти группы не только обеспечивают полиэлектролитный эффект, но и участвуют в формировании физических сшивок

и водородных связей, которые значительно влияют на вязкость геля. Несмотря на то, что теоретические расчеты по модели Флори-Ренера указывают на увеличение степени сшивки с ростом дозы облучения, наблюдаемое снижение вязкости гелей свидетельствует о том, что процесс деструкции основной цепи полимера и карбоксильных групп, играет доминирующую роль в изменении реологических свойств. В случае облучения под вакуумом дозой 300 кГр произошло падение вязкости лишь на 2% [268]. Присутствие кислорода приводит к интенсификации деструкции полимера за счет вклада радиационного окисления, которое осуществляется за счет кислорода воздуха, диффундирующего в толщу полимерного образца [269].Рассчитанные показатели уравнения Гершеля-Балкли указаны в таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Реологические характеристики гелевых систем на основе γоблученного карбомера 141G

Доза облучения	Уравнение Гершеля-Балкли			Площадь петли гистерезиса	
	<i>τ</i> <sub>0</sub> , Πa	<i>К</i> , Па·с	n	<i>S</i> , Па·с <sup>-1</sup>	
не облученный	5,5	22,4	0,39	60072,6	
30 кГр	2,3	8,8	0,48	28661,7	
70 кГр	1,6	7,1	0,46	18768,2	
100 кГр	0,4	8,9	0,39	19124,8	
300 кГр вакуум	3,7	18,7	0,59	46894,2	

Из таблицы видно, что с увеличением дозы облучения наблюдается снижение предела текучести  $\tau_0$  и коэффициента консистенции *K*. При дозах 30-100 кГр  $\tau_0$  уменьшается в 5-20 раз, а *K* - в 2,3-2,8 раза по сравнению с необлученным образцом [270]. Интересно, что при облучении в вакууме  $\tau_0$  даже немного возрастает в 1,2 раза, что согласуется с меньшим изменением вязкости. Хотя снижение вязкости и тиксотропности может казаться негативным эффектом, в контексте косметических и фармацевтических гелей это может быть преимуществом. Менее вязкие гели легче наносятся на кожу, лучше распределяются и быстрее высвобождают активные компоненты.

# ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ИЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЕЛЕЙ 4.1 Высвобождение диклофенака натрия из гелевых композиций с углеродными наноструктурами

Согласно литературным данным, ПАВ способны действовать в качестве усилителей проницаемости, в то время как электропроводящие дисперсии наноструктур открывают возможность для направленного высвобождения активных ингредиентов в кожные покровы посредством метода электрофореза. Однако влияние дисперсий углеродных наноструктур на коллоидно-химические свойства гидрофильных гелей карбомера, содержащих биологически активные вещества, остается практически неизученным. На данном этапе работы стояла задача изучения процесса высвобождения диклофенака натрия из гелевых систем с дисперсиями УНТ, фуллерена С<sub>60</sub> и многослойного графена, полученных в растворах ПАВ. Для этого приготовлены композитные гели с дисперсиями углеродных наноструктур и диклофенаком натрия.

Одним из важнейших параметров, характеризующих эффективность гелевых композиций с БАВ, является способность данных соединений высвобождаться из геля и проникать в организм, то есть их биодоступность. Для оценки биодоступности БАВ в разработанных гелевых системах был использован спектрофотометрический метод, позволяющий количественно определять содержание высвободившегося активного ингредиента в диализной среде. Выбор длины волны для детектирования основывался на анализе УФ-спектра поглощения диклофенака натрия, представленного на рисунке 4.1. Как видно из спектра, данное соединение имеет характерный максимум поглощения при 277 нм. Используя серию калибровочных растворов с известными концентрациями диклофенака натрия, была построена калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации при длине волны 277 нм. Это позволило количественно рассчитывать содержание активного вещества, перешедшего из геля в диализную среду, по измеренным значениям оптической плотности.



Рисунок 4.1 – Спектр поглощения диклофенака натрия

Изучение кинетики высвобождения диклофенака натрия из разработанных гелевых композиций проводилось методом равновесного диализа по методике Крувчинского, детали которой приведены в главе 2. Результаты высвобождения диклофенака натрия (ДН) из гелей с дисперсиями УНТ с Полоксамером-184 (а), Твином-80 (б) и ОЭ ВЖС (в) представлены на рисунке 4.2.

Результаты свидетельствуют о том, что под воздействием электрического тока концентрация вышедшего диклофенака натрия заметно возрастает. Для без добавок степень высвобождения базового геля при электрофорезе увеличивается в 2,3 раза по сравнению с пассивной диффузией. Введение ПАВ приводит к усилению высвобождения препарата без электрического поля в 1,4-1,7 раза, а при наложении напряжения 10 В это усиление становится более выраженным, достигая 2,5-2,8 раз. Наибольший усиливающий эффект проявляет Твин-80, обеспечивая увеличение высвобождения в 1,7 раза в отсутствие электрофореза и в 2,8 раза под действием электрического поля. ОЭ ВЖС способствуют росту высвобождения без электричества в 1,6 раза и в 2,6 с электрофорезом. Наименьшую активность демонстрирует Полоксамер-184, повышающий степень высвобождения в 1,4 и 2,5 раза соответственно.



Рисунок 4.2 – Динамика высвобождения диклофенака натрия из гелей с дисперсиями УНТ и ПАВ: (а) Полоксамер-184, (б) Твин-80, (в) ОЭ ВЖС: 1 - ДН; 2 – ДН+ПАВ; 3- ДН + 0,1% УНТ+ПАВ; 4 – ДН электрофорез; 5 – ДН+ПАВ электрофорез; 6 – ДН + 0,1% УНТ+ПАВ электрофорез

При введении в гель дисперсий УНТ отклик на электрическое воздействие становится еще более выраженным. Максимальный выход диклофенака натрия наблюдается для дисперсии с Твином-80, которая под действием электрического поля усиливает высвобождение в 1,91 раза по сравнению с гелем Твин-80 без наноструктур. Этот показатель лишь незначительно уступает усилению выхода в 1,94 раза для геля с дисперсией УНТ в Полоксамере-184. Для геля с дисперсией УНТ в ОЭВЖС при электрофорезе зафиксировано увеличение высвобождения в 1,6 раза относительно соответствующего геля без наноструктур. Также можно отметить влияние дисперсий УНТ без электрического воздействия. Для гелей с

дисперсиями УНТ с Полоксамера-184 и ОЭ ВЖС наблюдается незначительное увеличение высвобождения препарата в 1,1-1,2 раза, а для геля с УНТ с Твином-80 выход уменьшается в 1,2 раза. Скорее всего, это связано с адсорбцией диклофенака натрия на поверхности УНТ, что замедляет высвобождение препарата. Кроме того, сами нанотрубки могут служить барьером, препятствующим выходу лекарственного средства.

На рисунке 4.3 представлена динамика высвобождения диклофенака натрия из гелей с дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub> с Полоксамером-184 (а), Твином-80 (б) и ОЭ ВЖС (в).



Рисунок 4.3 – Динамика высвобождения диклофенака натрия из гелей с дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub> и ПАВ: (а) Полоксамер-184, (б) Твин-80, (в) ОЭ ВЖС: 1 - ДН; 2 – ДН+ПАВ; 3- ДН + 0,06% С<sub>60</sub>+ПАВ; 4 – ДН электрофорез; 5 – ДН+ПАВ электрофорез; 6 - ДН + 0,06% С<sub>60</sub>+ПАВ электрофорез

В случае дисперсий фуллерена  $C_{60}$  наблюдается лучшее высвобождение для геля с дисперсией с ОЭ ВЖС, для него с электрофорезом происходит увеличение концентрации препарата в диализате в 2,6 раза по сравнению с гелем с ПАВ без фуллерена  $C_{60}$  при тех же условиях. Для Твина-80 незначительно меньше, а для Полоксамера-184 меньше всего в 1,9 раза [271].

Для сравнения влияния концентрации наноструктур на процесс выхода диклофенака натрия получены гели с концентрацией УНТ 0,01 и 0,1%, и с концентрацией фуллерена  $C_{60}$  с 0,03 и 0,06%. В результате с увеличением концентрации УНТ влияние воздействия электрическим током увеличивается в 1,6-1,7 раза, а в случае фуллерена  $C_{60}$  в 1,4-2,2 раза [272]. При этом без электрического воздействия уменьшение концентрации УНТ приводит к большему выходу лекарства, что еще раз подтверждает версию о том, что УНТ без электрического воздействия могут препятствовать выходу лекарства.

На рисунке 4.4 представлена динамика высвобождения диклофенака натрия из гелей с дисперсиями многослойного графена с Полоксамером-184 (a), Твином-80 (б) и ОЭ ВЖС (в). Из анализа рисунков видно, что введение многослойного графена без ПАВ приводит к снижению высвобождения диклофенака натрия как в присутствии электрофореза, так и без него. Это явление вероятно объясняется адсорбцией препарата на поверхности графеновых частиц, аналогично случаю с УНТ, а также неравномерным распределением графена в геле. Графен в сочетании с ОЭ ВЖС показывает наибольшее высвобождение без электрофореза и умеренное увеличение с электрофорезом в 2,2 и 1,7 раза соответственно по сравнению с базовым гелем. Комбинация графена с Полоксамером-184 приводит к умеренному увеличению высвобождения без электрофореза и значительному увеличению при электрическом воздействии в 1,6 и 2,8 раза соответственно. Наибольший выход диклофенака натрия наблюдается у геля с дисперсией графена с Твином-80, концентрация вышедшего препарата увеличивается в присутствии и отсутствии электрического напряжения в 2 и 3 раза соответственно в сравнении с базовым гелем.


Рисунок 4.4 – Динамика высвобождения диклофенака натрия из гелей с дисперсиями многослойного графена и ПАВ: (а) Полоксамер-184, (б) Твин-80, (в) ОЭ ВЖС 1 - ДН; 2 – ДН+ПАВ; 3- ДН + графен; 4 – ДН + графен+ПАВ; 5 – ДН электрофорез; 6 – ДН+Графен электрофорез; 7 – ДН++ПАВ электрофорез; 8– ДН+графен+ПАВ электрофорез

Сравнивая эффективность различных ПАВ в комбинации с графеном, можно отметить, что без электрофореза наилучшие результаты показывает ОЭ ВЖС, за которым следуют Твин-80 и Полоксамер-184. Однако при применении

электрофореза картина меняется: Твин-80 становится наиболее эффективным, за ним следует Полоксамер-184, а ОЭ ВЖС показывает наименьшее увеличение.

Для более глубокого понимания и количественной оценки процесса высвобождения диклофенака натрия из разработанных гелевых композиций целесообразно применить математическое моделирование кинетики высвобождения. Это позволяет не только описать экспериментальные данные, но и получить важную информацию о механизмах высвобождения лекарственного вещества. В данном исследовании использованы четыре широко применяемые математические модели:

Модель нулевого порядка:

$$Q = Q_0 + kt , \qquad (4.1)$$

где: Q - количество высвободившегося вещества в момент времени t, ммоль/л,  $Q_0$  - начальное количество вещества в растворе, ммоль/л, k - константа скорости высвобождения нулевого порядка, ммоль/(л\*мин), t – время, мин. Эта модель описывает системы, где скорость высвобождения не зависит от концентрации вещества.

Модель первого порядка:

$$ln(Q_1 - Q) = l n Q_1 - kt, (4.2)$$

где: Q – количество оставшегося в лекарственной форме вещества в момент времени t, ммоль/л,,  $Q_1$  – начальное количество вещества в лекарственной форме, ммоль/л, k – константа скорости высвобождения первого порядка, мин<sup>-1</sup>, t – время, мин. Эта модель применима к системам, где скорость высвобождения зависит от концентрации вещества.

Модель Хигучи:

$$Q = k\sqrt{t} , \qquad (4.3)$$

где: Q - количество высвободившегося вещества на единицу поверхности, ммоль/л, k - константа высвобождения Хигучи, ммоль/(л\*мин<sup>0,5</sup>), t – время, мин. Эта модель описывает высвобождение лекарственного вещества как процесс диффузии, основанный на законе Фика.

Модель Корсмейера-Пеппаса:

$$\frac{Q}{Q_{\infty}} = kt^n , \qquad (4.4)$$

где:  $\frac{Q}{Q_{\infty}}$  – доля высвободившегося вещества, k – константа скорости высвобождения, мин<sup>-n</sup>, n - показатель высвобождения, t – время, мин. Эта модель используется для анализа высвобождения лекарственных веществ из полимерных систем. Показатель n указывает на механизм высвобождения:  $n \le 0,45$  – фиковская диффузия; 0,45 < n < 0,89 – происходит аномальный транспорт, который представляет собой сочетание диффузии и релаксации полимера;  $n \ge 0.89$  – высвобождение контролируется релаксацией полимера.

Данные параметров математических моделей для гелей с дисперсиями УНТ, фуллерена С<sub>60</sub> и многослойного графена представлены в таблицах 4.1-4.3.

05	Нулевой	порядок	Первый	порядок	Хи	гучи	Корсмейр-пеппас			
Ооразец	$k \cdot 10^{2}$	$R^2$	$k \cdot 10^2$	$R^2$	k	$R^2$	$k \cdot 10^2$	п	$R^2$	
БГ	1,18	0,912	0,88	0,937	0,24	0,961	6,35	0,48	0,962	
T80	2,08	0,936	0,85	0,967	0,40	0,989	4,86	0,53	0,991	
П184	1,50	0,795	1,19	0,914	0,36	0,763	15,60	0,32	0,972	
ВЖС	1,99	0,881	1,10	0,962	0,42	0,964	8,11	0,45	0,973	
УНТ П184	1,62	0,973	0,74	0,963	0,27	0,920	1,61	0,73	0,990	
УНТ Т80	1,09	0,899	0,92	0,974	0,20	0,935	4,15	0,56	0,944	
УНТ ОЭ ВЖС	2,33	0,840	1,34	0,974	0,35	0,959	22,68	0,26	0,998	
БГ Электрофорез	3,44	0,991	0,60	0,913	0,48	0,811	0,37	0,99	0,988	
П184 Электрофорез	3,29	0,954	0,78	0,980	0,58	0,956	2,64	0,64	0,989	
Т80 Электрофорез	3,86	0,987	0,69	0,957	0,62	0,907	1,20	0,78	0,997	
ВЖС Электрофорез	2,82	0,867	0,96	0,928	0,62	0,931	9,95	0,40	0,975	
УНТ П184 Электрофорез	5,64	0,855	1,07	0,981	1,23	0,958	9,54	0,41	0,989	
УНТ Т80 Электрофорез	7,11	0,949	0,86	0,980	1,29	0,975	3,39	0,60	0,994	
УНТ ВЖС Электрофорез	4,38	0,747	1,49	0,928	1,13	0,567	20,40	0,28	0,988	

Таблица 4.1 – Математическое описание кинетики высвобождения диклофенака натрия из гелей с дисперсиями УНТ

При анализе коэффициентов детерминации *R*<sup>2</sup> для различных математических моделей, описывающих кинетику высвобождения диклофенака

натрия, становится очевидным, что модель Корсмейера-Пеппаса наиболее точно описывает экспериментальные данные.

Базовый гель демонстрирует механизм высвобождения, близкий к диффузии Фика, с показателем *n* = 0,48. Введение ПАВ без наноструктур и электрофореза приводит к различным эффектам. Твин-80 незначительно замедляет скорость высвобождения, но смещает механизм в сторону аномального транспорта. Полоксамер-184, напротив, существенно ускоряет высвобождение и изменяет механизм на более выраженный диффузионный контроль высвобождения препарата. ОЭ ВЖС также ускоряет высвобождение, сохраняя механизм, близкий к диффузии Фика.

УНТ с Полоксамером-184 без электрического воздействия значительно снижает скорость высвобождения препарата из геля, так константа *k* уменьшается в 4 раза, но происходит смещение механизма к аномальному транспорту, так как *n* увеличился в 1,5 раза. Аналогичная тенденция наблюдается для УНТ с Твином-80, хотя изменения менее выражены.

В случае базового геля электрофорез существенно снижает скорость высвобождения, но увеличивает показатель *n* до 0,99, что указывает на преобладание релаксации полимера в механизме высвобождения. Для гелей с ПАВ эффект электрофореза варьируется, но в целом наблюдается тенденция к увеличению показателя *n*, что свидетельствует о более сложных механизмах высвобождения.

Влияние электрофореза на гели с дисперсиями УНТ дает наиболее разнообразные результаты. Например, УНТ с ОЭ ВЖС при электрофорезе демонстрируют наивысшую скорость высвобождения среди образцов с УНТ при электрофорезе, но при этом имеют самый низкий показатель n, указывающий на преобладание диффузионного механизма высвобождения. Схожий механизм наблюдается у геля с дисперсией УНТ с Полоксамером-184, но он имеет наименьшую скорость высвобождения. Гель с дисперсией УНТ с Твином-80 имеет показатель n=0,60, что свидетельствует о релаксационном механизме высвобождения.

Ofmanay	Нулевой	порядок	Первый	порядок	Хи	гучи	Корс	мейр-пег	пас
Ооразец	$k \cdot 10^{2}$	$R^2$	$k \cdot 10^2$	$R^2$	k	$R^2$	$k \cdot 10^2$	п	$R^2$
БГ	1,18	0,912	0,88	0,937	0,24	0,961	6,35	0,48	0,962
П184	1,50	0,795	1,19	0,914	0,36	0,763	15,60	0,32	0,972
T80	2,08	0,936	0,85	0,967	0,40	0,989	4,86	0,53	0,991
ВЖС	1,99	0,881	1,10	0,962	0,42	0,964	8,11	0,45	0,973
С <sub>60</sub> П184	2,37	0,962	0,77	0,976	0,42	0,969	2,83	0,62	0,997
C <sub>60</sub> T80	2,39	0,982	0,71	0,959	0,39	0,911	1,34	0,76	0,994
С <sub>60</sub> ВЖС	1,70	0,874	1,06	0,960	0,36	0,958	8,83	0,43	0,978
БГ Электрофорез	3,44	0,991	0,60	0,913	0,48	0,811	0,37	0,99	0,988
П184 Электрофорез	3,29	0,954	0,78	0,980	0,58	0,956	2,64	0,64	0,989
Т80 Электрофорез	3,71	0,988	0,68	0,954	0,59	0,899	1,09	0,80	0,997
ВЖС Электрофорез	2,91	0,844	1,17	0,967	0,66	0,929	11,40	0,38	0,993
С60 П184 Электрофорез	7,17	0,967	0,75	0,947	1,13	0,885	1,26	0,78	0,976
С <sub>60</sub> Т80 Электрофорез	8,56	0,960	0,81	0,971	1,52	0,964	2,84	0,63	0,993
С <sub>60</sub> ВЖС Электрофорез	6,65	0,711	1,64	0,910	1,80	0,290	24,30	0,25	0,982

Таблица 4.2 – Математическое описание кинетики высвобождения диклофенака натрия из гелей с дисперсиями фуллерена C<sub>60</sub>

Гель с дисперсией фуллерена C<sub>60</sub> с ОЭ ВЖС демонстрирует увеличение скорости высвобождения  $k = 8,83 \cdot 10^{-2}$  и имеет показатель n = 0,43, что близко к фиковской диффузии. В случае же дисперсий фуллерена C<sub>60</sub> с Полоксамером-184 и Твином-80 наблюдается замедление скорости высвобождения и механизм соответствует аномальному транспорту. В случае электрофореза эти тенденции сохраняются, так гель с дисперсией C<sub>60</sub> с ОЭ ВЖС при электрофорезе демонстрирует наивысшую скорость высвобождения  $k = 24,3\cdot 10^{-2}$  и низкий показатель n = 0,25, что соответствует фиковской диффузии. В то же время, для гелей с C<sub>60</sub> и Твином-80 и Полоксамером-184 при электрофорезе n = 0,63 и 0,78, что говорит об аномальном транспорте, сочетающем диффузию и релаксацию полимерной матрицы.

Введение дисперсии графена в гель с Полоксамером-184 и Твином-80 уменьшает показатель *n* до 0,4 и 0,32 соответственно, что свидетельствует об диффузионном механизме высвобождения. В случае геля с графеном в сочетании с ОЭ ВЖС демонстрируют релаксационный механизм высвобождения, что

Таблица 4.3 – Матем	латическое описани	е кинетики	высвобождения	диклофенака
натрия из гелей с дис	персиями многосло	йного граф	ена	

Ofmanau	Нулевой	порядок	Первый	порядок	Хи	гучи	Корсмейр-пеппас		
Образец	$k \cdot 10^{2}$	$R^2$	$k \cdot 10^2$	$R^2$	k	$R^2$	$k \cdot 10^2$	п	$R^2$
БГ	1,18	0,912	0,88	0,937	0,24	0,961	6,35	0,48	0,962
П184	2,54	0,887	0,92	0,991	0,44	0,987	15,78	0,44	0,999
Т80	0,24	0,932	0,49	0,837	0,04	0,798	0,69	0,84	0,879
ВЖС	0,14	0,984	0,51	0,954	0,02	0,899	0,86	0,81	0,984
БГ Электрофорез	3,44	0,991	0,60	0,913	0,48	0,811	0,37	0,99	0,988
П184 Электрофорез	3,26	0,868	1,09	0,987	0,57	0,992	19,69	0,45	0,999
Т80 Электрофорез	1,97	0,959	0,62	0,892	0,37	0,909	2,53	0,63	0,931
ОЭ ВЖС Электрофорез	0,89	0,905	0,93	0,885	0,20	0,928	8,51	0,43	0,944
Графен	0,59	0,925	0,70	0,984	0,10	0,971	4,97	0,46	0,999
Графен Электрофорез	1,55	0,912	0,81	0,992	0,27	0,993	11,91	0,43	0,999
П184+Графен	2,27	0,767	1,07	0,972	0,40	0,974	17,55	0,40	0,999
Т80+Графен	1,70	0,831	1,09	0,848	0,44	0,791	15,16	0,32	0,964
ОЭ ВЖС + Графен	1,79	0,957	0,72	0,933	0,36	0,969	4,21	0,54	0,973
П184+Графен Электрофорез	6,22	0,786	1,34	0,980	1,09	0,981	30,74	0,52	0,999
Т80+Графен Электрофорез	3,75	0,743	1,63	0,825	1,09	0,447	22,94	0,25	0,974
ОЭ ВЖС + Графен Электрофорез	2,21	0,956	0,72	0,917	0,44	0,957	4,16	0,54	0,960

Гели с графеном в сочетании с Полоксамером-184 и ОЭ ВЖС при электрофорезе показывают улучшение параметров высвобождения, демонстрируя аномальный транспорт с увеличенным показателем n до 0,52 и 0,54 соответственно. Для геля с графеном в сочетании Твином-80 при электрофорезе показатель n остается низким, что продолжает свидетельствовать о диффузионном механизме высвобождения. Также электрическое воздействие способствовало значительному увеличению показателя скорости высвобождения k для гелей с графеном в сочетании с Полоксамером-184 и Твином-80.

Сравнивая результаты для трех типов наноструктур видно, что наибольшее значение константы скорости высвобождения наблюдаются для гелей с графеном. Вместе с тем гели с дисперсией фуллерена С<sub>60</sub>, обладая меньшей скоростью

высвобождения, имели большие значения вышедшего препарата. Гели с дисперсиями УНТ занимают промежуточное положение, характеризуясь средней скоростью и имея чуть меньшие значения концентрации вышедшего препарата чем гели с фуллереном С<sub>60</sub>.

Для более глубокого понимания механизмов высвобождения диклофенака натрия из разработанных гелевых композиций и влияния на этот процесс различных факторов, целесообразно рассмотреть зависимости между ключевыми физико-химическими характеристиками гелей и параметрами высвобождения лекарственного вещества. Вязкость геля играет важную роль в процессе высвобождения лекарственного вещества, поскольку она непосредственно влияет на подвижность молекул в системе и, следовательно, на скорость их диффузии. С другой стороны, удельная электропроводность геля является ключевым параметром при использовании электрофореза для усиления трансдермальной доставки лекарственных веществ. На рисунках 4.5-4.6 представлены корреляции гелей, их удельной электропроводностью и степенью между вязкостью высвобождения диклофенака натрия как при пассивной диффузии, так и при воздействии электрического поля.



Рисунок 4.5 – Зависимости высвобождения диклофенака натрия от вязкости гелей с углеродными наноструктурами и ПАВ: 1 – Полоксамер-184, 2 – Твин-80, 3 – ОЭ



Рисунок 4.6 – Зависимости высвобождения диклофенака натрия от удельной электропроводности гелей с углеродными наноструктурами и ПАВ: 1 – Полоксамер-184, 2 – Твин-80, 3 – ОЭ ВЖС

Анализ данных, представленных на рисунке, позволяет выявить взаимосвязь между вязкостью гелей и степенью высвобождения лекарственного вещества. Наблюдается тенденция к увеличению высвобождения диклофенака натрия при уменьшении вязкости геля. Это может быть объяснено тем, что в менее вязких системах молекулы лекарственного вещества обладают большей подвижностью, что способствует их более легкой диффузии из матрицы геля. Так, гели с фуллереном С<sub>60</sub> и Твином-80, обладающие наименьшей вязкостью, демонстрируют наибольшее высвобождение диклофенака натрия как без электрического воздействия, так и с применением электрофореза. Также прослеживается четкая тенденция: чем выше электропроводность геля, тем больше лекарственного вещества выходит при применении электрофореза. Это наблюдение подтверждает эффективность электрофореза как метода усиления трансдермальной доставки лекарственных веществ, особенно в системах с высокой электропроводностью.

Сравнивая влияние различных типов наноструктур на свойства гелей и высвобождение диклофенака натрия, можно отметить, что каждый тип

152

УНТ наноструктур проявляет свои уникальные характеристики. Гели С демонстрируют наибольшую вязкость среди всех образцов, что может быть связано с формированием сложной трехмерной структуры в геле. При этом, несмотря на высокую гели УНТ показывают значительное увеличение вязкость, с высвобождения диклофенака натрия при электрофорезе, что указывает на их потенциал в системах с контролируемым высвобождением под действием электрического поля.  $Фуллерен C_{60}$ , отмечалось, способствует как уже формированию гелей с наименьшей вязкостью наибольшей И электропроводностью. Это приводит к наиболее эффективному высвобождению диклофенака натрия, особенно при применении электрофореза. Такое поведение может быть объяснено тем, что агломераты фуллерена С<sub>60</sub> в дисперсии имеют форму, близкую к сферической, что позволяет им равномерно распределяться в геле, создавая меньше структурных препятствий для диффузии лекарственного вещества по сравнению с другими углеродными наноструктурами. Гели с графеном занимают промежуточное положение по вязкости и электропроводности. Вместе с тем они демонстрируют высокую степень высвобождения диклофенака натрия без электрофореза, но менее выраженное увеличение при применении электрического поля по сравнению с гелями с УНТ и фуллереном C<sub>60</sub>. Это может указывать на то, что графен эффективно модифицирует структуру геля, создавая благоприятные условия для пассивной диффузии лекарственного вещества.

Учитывая ограниченную эффективность многослойного графена в высвобождении диклофенака натрия и сложности, возникшие при попытке создания стабильных дисперсий графена выше 0,005% с помощью ультразвукового диспергирования, которые приводили к быстрой потере устойчивости и образованию осадка, для дальнейшего исследования влияния типа наноструктур при их равных концентрациях в геле на динамику высвобождения лекарственного вещества выбраны УНТ и фуллерен C<sub>60</sub> с Твином-80. Результаты представлены на рисунке 4.7.



Рисунок 4.7 – Динамика высвобождения диклофенака натрия с электрофорезом из гелей: 1 – с УНТ+Твин-80, 2 - с фуллереном C<sub>60</sub>+Твин-80

На графике видно, что фуллерен C<sub>60</sub> эффективнее способствует высвобождению диклофенака натрия с электрофорезом чем УНТ при равных концентрациях. По прошествии трех часов лекарственного препарата вышло в 1,8 раза больше чем в случае геля с УНТ [273].

## 4.2 Высвобождение экстракта жимолости из гелей с дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub>

Учитывая эффективность фуллерена  $C_{60}$  и его активное применение в косметических средствах [274], было решено расширить исследование, включив дисперсию фуллерена  $C_{60}$  в косметические гелевые системы с растительными экстрактами. Эти системы представляют интерес как потенциальные носители БАВ для целевой доставки при микротоковой терапии. В разделе 2.1.4 проведен подбор растительного экстракта, в результате был выбран экстракт жимолости, обладающий фотопротективными и антиоксидантными свойствами.

При разработке косметических гелевых композиций важно учитывать влияние компонентов на pH системы. Это особенно актуально для средств, предназначенных для нанесения на кожу лица и тела. Значительные отклонения pH могут нарушить водно-липидный баланс кожи и повлиять на эффективность доставки биологически активных веществ. Результаты измерений pH представлены в таблице 4.4.

Система	pН
Базовый гель	6,87
Гель+дисперсия фуллерена C <sub>60</sub> +Т80	6,12
Гель+дисперсия фуллерена C <sub>60</sub> +П184	7,59
Гель+дисперсия фуллерена С <sub>60</sub> +ОЭ ВЖС	7,32
Гель+экстракт жимолости	6,43
Гель+дисперсия фуллерена C <sub>60</sub> +Т80+экстракт жимолости	6,22
Гель+дисперсия фуллерена C <sub>60</sub> +П184+экстракт жимолости	6,31
Гель+дисперсия фуллерена С <sub>60</sub> +ОЭ ВЖС+экстракт жимолости	6,53

Таблица 4.4 – рН полученных гелевых композиций

Как видно из результатов, дисперсии фуллерена в растворах НПАВ имеют тенденцию смещать pH среды в щелочную сторону. Однако добавление экстракта жимолости приводит к снижению pH, приближая его к нейтральному значению. Итоговая величина pH косметического геля с экстрактом жимолости составил 6,45, что находится в оптимальном диапазоне для косметических средств (5,0-9,0) и близко к нормальному pH кожи 5,5.

Проведенное в разделе 2.1.4. спектрофотометрическое исследование водного экстракта жимолости показало характерный пик поглощения в УФ-области спектра при длине волны  $\lambda$ =230 нм. Данная длина волны соответствует идее создать гель с солнцезащитными свойствами на основе выбранной дисперсии фуллерена C<sub>60</sub> в растворе НПАВ с растительным экстрактом. Выбранная концентрация экстракта, как действующего компонента, составила 1% мас. Динамика высвобождения экстракта жимолости из геля с дисперсией фуллерена C<sub>60</sub> представлена на рисунке 4.8.



Рисунок 4.8 – Динамика высвобождения экстракта жимолости из гелей с дисперсией фуллерена C<sub>60</sub> с ПАВ: 1 – Базовый гель, 2 –Базовый гель электрофорез, 3 – C<sub>60</sub>+ ОЭ ВЖС; 4 – C<sub>60</sub>+ОЭ ВЖС электрофорез; 5 – C<sub>60</sub>+П184; 6 – C<sub>60</sub>+П184 электрофорез; 7 – C<sub>60</sub>+T80; 8 – C<sub>60</sub>+T80 электрофорез

Из анализа рисунка видно, что введение дисперсий фуллерена С<sub>60</sub> значительно влияет на высвобождение экстракта жимолости из гелевых композиций. Для базового геля без добавок степень высвобождения экстракта жимолости при электрофорезе увеличивается в 2,7 раза по сравнению с пассивной диффузией. В случае введения дисперсии фуллерена С<sub>60</sub> в сочетании с ПАВ наибольшую эффективность показала комбинация фуллерена C<sub>60</sub> с ОЭ ВЖС, при электрофорезе концентрация вышедшего экстракта увеличивается в 3,6 раза по сравнению с базовым гелем в тех же условиях. Дисперсия фуллерена С<sub>60</sub> с Полоксамером-184 также демонстрирует существенное увеличение высвобождения при электрофорезе, превышая показатели базового геля в 2,6 раза. Гель с дисперсией фуллерена С<sub>60</sub> и Твином-80 показывает наименьшую активность среди исследованных комбинаций, но все же усиливает высвобождение экстракта в 1,6 раза при электрофорезе по сравнению с базовым гелем.

Экстракт жимолости, являясь комплексным соединением, состоящим из множества биоактивных компонентов, оказывает многофакторное влияние на свойства дисперсной системы. Интересно отметить, что эффективность дисперсии фуллерена  $C_{60}$ , стабилизированной Твином-80, в усилении высвобождения экстракта жимолости оказалась ниже, чем наблюдалось ранее для диклофенака натрия. Это явление может быть связано с изменением pH системы при добавлении экстракта жимолости, как показано ранее. Снижение pH может влиять на коллоидную стабильность фуллерена  $C_{60}$ , что в свою очередь может приводить к изменению их способности усиливать БАВ. В тоже время система с дисперсией фуллерена  $C_{60}$  в сочетании с ОЭ ВЖС оказалась наиболее эффективной при высвобождении экстракта жимолости.

# 4.3 Высвобождение диклофенака натрия из геля, на основе облученного карбомера

Исходя из результатов реологических исследований, представленных в разделе 3.4, оптимальной дозой облучения гелеобразователя для получения устойчивых гелей является доза 30 кГр, которая соответствует дозе, рекомендуемой для стерилизации продуктов медицинского назначения [275]. На рисунке 4.9 представлены кинетические кривые высвобождения диклофенака натрия из гелей на основе исходного и облученного карбомера 141G. Видно, что облучение гелеобразователя приводит к увеличению общего количества вышедшего препарата в 1,6 раза в случае отсутствии тока и в 2,2 раза при электрофорезе [276]. Увеличение, вероятно, связано с падением вязкости гелей после облучения. Для исследования процесса высвобождения гелей из облученного гелеобразователя с УНС была выбрана дисперсия фуллерена С<sub>60</sub> с ОЭ ВЖС, для которой наблюдался наибольший выход препарата под действием электрического напряжения. На рисунке 4.10 представлены кинетические кривые высвобождения диклофенака натрия из гелей на основе облученного карбомера с дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub> с ОЭ ВЖС.



Рисунок 4.9 – Зависимость концентрации диклофенака натрия в диализате от времени диализа для гелей на основе: необлученного карбомера без тока (1) и с ним (2), облученного дозой 30 кГр в отсутствии (3) и присутствии электрического напряжения (4)



Рисунок 4.10 – Зависимость концентрации диклофенака натрия в диализате от времени диализа для гелей на основе облученного карбомера без тока (1) и с ним

(2), облученного с дисперсией фуллерена С<sub>60</sub> без тока (3) и с ним (4)

Из рисунка видно, что модифицирование гелей гамма-облучением и дисперсиями УНС способствует увеличению количества вышедшего лекарства в 4,6 раза. Это существенно превышает аналогичные результаты, полученные для необлученного карбомера. Это открывает перспективы использования гаммаоблучения для получения модифицированных гелевых систем с улучшенными свойствами, в контексте их использования в процессах трансдермальной доставки лекарств и БАВ.

#### 4.4 Антиоксидантная активность гелей с дисперсиями фуллерена С<sub>60</sub>

Фуллерен С<sub>60</sub> является «радикальной губкой», потому что обладает выраженными антиоксидантными свойствами [73, 245]. Создание косметических и космецевтических продуктов, содержащих фуллерен С<sub>60</sub>, представляет собой перспективное направление в разработке композиционных материалов с высокой антиоксидантной активностью [77]. В связи с этим целесообразно исследовать влияние фуллерена С<sub>60</sub> на антиоксидантную активность гелей.

В качестве объекта исследования выбран гель, содержащий дисперсию фуллерена  $C_{60}$  с ОЭ ВЖС, благодаря его оптимальным реологическим свойствам и эффективному механизму высвобождения. Для определения антиоксидантной активности гелей применен фосфомолибденовый метод, который отличается простотой и в то же время воспроизводимостью результатов. Методика определения АОА подробно описана в главе 2. Значения оптической плотности исследуемых образцов интерпретируются с использованием калибровочной кривой, построенной на основе аскорбиновой кислоты (АК), поэтому АОА выражается в мг АК/г.

Результаты представлены в таблице 4.5. Анализируя данные таблицы, видно, что добавление дисперсии фуллерена C<sub>60</sub> в гель значительно усиливает его антиоксидантную активность, эквивалентную включению 2105,7 мг аскорбиновой кислоты на грамм продукта, что в 1,3 раза выше показателей базового геля [277].

159

Исследуемые образцы	Оптическая плотность по ФММ	АОА, мг АК/г
Базовый гель	0,49	1628,0
Гель с С <sub>60</sub> +ОЭ ВЖС	0,63	2105,7

Таблица 4.5 – Антиоксидантная активность гелей

Для практического примнения была разработана рецептура косметического геля с дисперсией фуллерена C<sub>60</sub> проявляющего антиоксидатные и увлажняющие свойства. В рецептуру геля включены исследованные ранее экстракты жимолости и агавы, обладающие фотопротективной активностью. Рецептура представлена в таблице 4.6.

Таблица 4.6 — Рецептура антиоксидантного косметического геля с дисперсией фуллерена

Ингредиент	%, мас.
Карбомер 141 G	0,4
Глицерин	5
Экстракт жимолости	1
Экстракт агавы	0,4
Триэтаноламин	0,3
Витамин С	0,1
Консервант, отдушка	q.s.
Дисперсия фуллерена	До 100

Исследование показало, что косметический гель с дисперсией фуллерена  $C_{60}$  обладает высокой антиоксидантной активностью, эквивалентной 2603,44 мкг аскорбиновой кислоты на грамм. Это делает его эффективным средством против оксидативного стресса и обеспечивает фотопротективные свойства благодаря совместному действию с экстрактом жимолости, который также защищает от УФ-излучения. Данные о высвобождении под действием электрического поля свидетельствуют о возможности использования геля в микротоковой терапии для улучшения кожного регенеративного процесса, снижения пигментации и стимуляции восстановления кожных тканей. Разработанный гель соответствует нормативным показателям (pH 6,45) и может быть рекомендован к производству.

#### 4.5 Токсичность гелей с углеродными наноструктурами

Использование углеродных наноструктур в медицинских и косметических целях вызывает определенные опасения из-за их потенциальной токсичности. Вместе с тем встроенные в структуру гелей, дисперсии УНС не имеют прямого контакта с кожей. Тем не менее для дальнейшего безопасного использования была проведена токсикологическая оценка гелей с дисперсиями УНС. Исследования проводили в ФИЦ ПХФ и МХ РАН (г. Черноголовка) при накожном нанесении и внутрижелудочном введении гелей с УНС лабораторным мышам линии Balb/с и C57BL. Подробнее методика описана в главе 2. Показано, что все исследуемые гели, при накожном нанесении и внутрижелудочном введении в максимально возможной дозе не оказывали токсического действия на организм лабораторных животных и не вызывали их гибели. Данные массы тел животных при внутрижелудочном введении представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Масса тела опытных животных при внутрижелудочном введении исследуемых гелей

Вид геля	Доза	Macca	Масса тела животных после введения препарата на сутки:							
	облучения	0	1	2	3	7	14			
	0 кГр	21,51	21,05	21,03	21,33	21,81	22,29			
Ианалич		±0,61	±0,51	±0,63	$\pm 0,68$	±0,77	$\pm 0,76$			
исходныи	300 кГр	21,30	20,96	20,78	20,92	21,12	21,57			
		$\pm 0,66$	±0,54	±0,39	$\pm 0,44$	$\pm 0,66$	$\pm 0,40$			
+ YHT	0 кГр	21,27	21,20	20,90	20,92	20,98	21,36			
		$\pm 0,40$	±0,54	±0,59	$\pm 0,44$	±0,41	$\pm 0,38$			
	300 кГр	21,49	21,32	21,11	21,15	21,37	21,95			
		±0,69	±0,73	±0,74	±0,44	$\pm 0,68$	±0,72			
+ фуллерен	0 кГр	21,08	20,73	20,68	20,62	20,88	21,28			
C <sub>60</sub>		±0,55	$\pm 0,80$	±0,83	±0,74	±0,92	±0,73			
	300 кГр	21,94	22,03	21,78	21,58	21,84	22,20			
		$\pm 0,60$	$\pm 0,55$	$\pm 0,70$	$\pm 0,88$	$\pm 0,83$	$\pm 0,55$			

Внутрижелудочное введение гелей вызвало незначительное снижение массы тела экспериментальных животных, однако на 14 сутки наблюдалась тенденция к восстановлению. Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы и не отличались от контроля. За период наблюдения у мышей, находящихся в опыте, не было выявлено расстройств пищеварения. Данные по результатам накожного нанесения представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Масса тела опытных животных при накожном нанесении исследуемых гелей

Вид геля	Доза	Macca	Масса тела животных после введения препарата на сутки:								
	облучения	0	1	2	3	7	14				
Исходный	0 кГр	25,02	25,75	26,28	26,37	27,66	28,55				
		±1,32	$\pm 0,90$	$\pm 0,81$	±1,22	±1,15	±1,12				
	300 кГр	23,75	25,07	24,94	25,42	26,00	26,87				
		±0,67	±0,76	$\pm 0,56$	±0,43	±0,37	±0,45				
+ YHT	0 кГр	28,21	28,30	28,51	28,80	28,90	29,63				
		±1,35	±1,29	±1,29	±1,51	±1,28	±1,87				
	300 кГр	28,12	28,63	28,55	28,78	28,97	29,68				
		±1,22	±1,99	±1,24	±1,30	±1,33	±1,14				
+	0 кГр	28,50	29,10	28,81	28,98	29,09	29,71				
фуллерен		±0,65	±0,79	±1,14	±1,13	±1,25	±1,54				
C <sub>60</sub>	300 кГр	28,11	28,69	28,52	28,61	28,90	29,51				
		±1,93	±1,63	±1,54	±1,53	$\pm 1,60$	±1,42				

В течение 2-х недель после накожного нанесения гелей наблюдали положительный прирост массы тела у опытных мышей. Шерстяной покров в опытных группах был опрятным, блестящим. Кожа без изменений. Наличие у исследуемых гелей местно-раздражающего действия при макроскопическом исследовании участков контакта с препаратом не выявлено. Можно отметить, что присутствие УНС в гелях, как при накожном, так и при внутрижелудочном введении, несколько замедляло набор веса подопытными животными. Однако этот эффект оказался умеренным и не сопровождался другими признаками интоксикации, что позволяет рассматривать его как адаптивную реакцию эффект [278]. Для организма, a не токсический патоморфологических исследований все животные подвергли эвтаназии. Морфологическая картина внутренних органов у всех экспериментальных животных не отличалась от таковой наблюдаемых у контрольных животных. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования наномодифицированных карбомерных гелей для создания на их основе композиций медицинского и косметического назначения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получены устойчивые дисперсии углеродных нанотрубок, фуллерена С<sub>60</sub> и многослойного графена в растворах неионогенных ПАВ (Твин-80, Полоксамер-184, ОЭ ВЖС). Установлено, что размер частиц углеродных наноструктур дифференцированно зависит от природы ПАВ: для УНТ размер уменьшается в ряду ОЭ ВЖС > Твин-80 > Полоксамер-184, для графена эффективен ОЭ ВЖС, а для фуллерена С<sub>60</sub> влияние ПАВ минимально.

2. Выявлено влияние ПАВ и дисперсий УНС на реологические и электропроводящие свойства гелей на основе редкосшитой полиакриловой кислоты. Введение ПАВ снижает вязкость, модуль упругости и предел текучести гелей, тогда как введение УНС в целом приводит к структурированию системы. Показано, что добавление УНС повышает электропроводность гелей в 1,7-2,5 раза в ряду графен < УНТ < фуллерен C<sub>60</sub>.

3. Установлено, что в присутствии ПАВ наблюдается интенсификация высвобождения диклофенака натрия из гелей, наибольший эффект отмечен для Твина-80. Применение электрофореза в присутствии дисперсий УНС значительно (в 2,2-7,4 раза) увеличивает концентрацию вышедшего препарата. Наибольшая эффективность наблюдается для гелей с дисперсией фуллерена С<sub>60</sub>, что коррелирует с их повышенной электропроводностью.

4. Показано, что добавка дисперсии фуллерена C<sub>60</sub> увеличивает высвобождение растительного экстракта из гелей и приводит к повышению их антиоксидантной активности.

5. Гамма-облучение гелеобразователя уменьшает степень набухания, плотность сшивки и вязкость гелей. Вместе с тем малые дозы облучения (30 кГр) увеличивают высвобождение диклофенака натрия, особенно в присутствии фуллерена С<sub>60</sub>.

6. Токсикологические исследования не выявили негативного воздействия гелей с УНС при нанесении на кожу и в процессах внутрижелудочного введения лабораторным животным. Дальнейшее развитие исследований видится в углубленном изучении механизма межмолекулярных и межчастичных взаимодействий ПАВ, углеродных наноструктур и полимерной сетки. Перспективным представляется анализ возможностей трансдермальной доставки с использованием электрофореза широкого спектра лекарственных веществ и косметических ингредиентов из модифицированных гелевых систем.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ПАВ поверхностно-активное вещество
- НПАВ неионогенное поверхностно-активное вещество
- УНТ углеродные нанотрубки
- МУНТ многостенные углеродные нанотрубки
- ОУНТ одностенные углеродные нанотрубки
- УЗ обработка ультразвуковая обработка
- УНС углеродные наноструктуры
- ДДСН додецилсульфат натрия
- П184 полоксамер-184
- T80 Tвин-80
- ОЭ ВЖС оксиэтилированный высший жирный спирт
- ТХ100 Тритон X-100
- ДБСН додецилбензосульфонат натрия
- ЦТАБ цетилтриметиламмоний бромид
- ОЭНФ оксиэтилированный изононилфенол
- ККМ критическая концентрация мицеллообразования
- БГ базовый гель
- ПЭ полиэлектролит
- ПАК полиакриловая кислота
- ПМАК полиметакриловая кислота
- ПЭАК поли(2-этилакриловая кислота)
- РАП редкосшитые акриловые полимеры
- БАВ биологически-активные вещества
- ИК-спектр инфракрасный спектр
- СГД средний гидродинамический диаметр
- ГЛБ гидрофильно-липофильный баланс

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ahmed, E.M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review
 / E. M. Ahmed // Journal of advanced research. – 2015. – V. 6. – №. 2. – P. 105-121.

 Филиппова, О.Е. «Умные» полимерные гидрогели / О.Е. Филиппова // Природа. – 2005. – №. 8. – С. 41-48.

3. Longo, G.S. Molecular theory of weak polyelectrolyte gels: the role of pH and salt concentration / G.S. Longo, M. Olvera de La Cruz, I. Szleifer // Macromolecules. -2011.  $- V. 44. - N_{\odot}. 1. - P. 147-158$ .

4. Choi, J. Influence of the degree of ionization on weak polyelectrolyte multilayer assembly / J. Choi, M.F. Rubner // Macromolecules. – 2005. – V. 38. – №. 1. – P. 116-124.

5. Kocak, G. pH-Responsive polymers / G. Kocak, C. Tuncer, V. Bütün // Polymer Chemistry. – 2017. – V. 8. – №. 1. – P. 144-176.

6. Deen, G.R. Stimuli-responsive cationic hydrogels in drug delivery applications / G.R. Deen, X.J. Loh // Gels. - 2018. - V. 4. - №. 1. - Р. 13.

7. Ahn, S. Stimuli-responsive polymer gels / S. Ahn, R.M. Kasi, S.C. Kim [et al.] // Soft Matter.  $-2008. - V. 4. - N_{\odot}. 6. - P. 1151-1157.$ 

8. Шигабиева, Ю.А. Исследование водных дисперсий карбомеров и гелей на их основе / Ю.А. Шигабиева, К.Р. Рамазанова, С.А. Богданова // Вестник Технологического университета. – 2022. – Т. 25. – №. 4. – С. 50-53.

9. Swift, T. The pH-responsive behaviour of poly (acrylic acid) in aqueous solution is dependent on molar mass / T. Swift, L. Swanson, M. Geoghegan, S. Rimmer // Soft Matter.  $-2016. - V. 12. - N_{\odot}. 9. - P. 2542-2549.$ 

Rowe, R.C. Handbook of pharmaceutical excipients / R.C. Rowe, P. Sheskey, M.
 Quinn. – Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009 – P. 917.

11. Molecular weight of Carbopol and Pemulen polymers: Lubrizol Technical Data
Sheet, TDS-222 [Электронный ресурс] / Lubrizol Advanced Materials. – Cleveland,
OH: Lubrizol, [15.09.2024]. – Режим доступа:

https://www.lubrizol.com//media/Lubrizol/Health/TDS/TDS222\_Molecular\_Weight\_C arbopol\_-Polymers.pdf.

 Кашликова, И.М. Разработка состава и технологии мягких лекарственных форм производных нитрофурана: дис. Канд. Фарм. Наук: 14.04.01 / Кашликова И.М. – Москва, 2020. – 176 с.

13. Wang, Z. Log P determines licorice flavonoids release behaviors and classification from carbomer cross-linked hydrogel / Z. Wang, Y. Hu, Y. Xue, Z. Zhu [et al.] // Pharmaceutics.  $-2022. - V. 14. - N_{\odot}. 7. - P. 1333.$ 

14. Carbopol® ETD 2020 Polymer for Personal Care Applications (CTFA Name: Acrylates / C10-30 Alkyl Acrylate Cross-Polymer). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

https://ict.unesp.br/Home/sobreoict/departamentosdeensino/odontologiarestauradora/lip q-laboratoriointegradodepesquisa/carbopol-etd-2020.pdf. – Дата обращения: 15.09.2024.

15. Pharmaceutical Polymers for Oral Solid Dosage Forms / The Lubrizol Corporation.

– [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://alfresco-staticfiles.s3.amazonaws.com/alfresco\_images/pharma/2014/08/26/ed746ad1-d42b-4d23-

843a-04ffb1ab31dc/article-415928.pdf. – Дата обращения: 15.09.2024.

16. Аюпова, Р. Б. Фармацевтическая разработка антифунгального стоматологического геля с эфирным маслом из abies sibiricaabiessibirica на основе карбомеров: дис. на соиск. учен. степ. док. фарм. наук: 6D074800 — «Технология фармацевтического производства» / Аюпова Ризвангуль Багдаулетовна. – Алматы, 2014. – 166 с.

17. Borchard, G. The potential of mucoadhesive polymers in enhancing intestinal peptide drug absorption. III: Effects of chitosan-glutamate and carbomer on epithelial tight junctions in vitro / G. Borchard, H.L. Lueben, A.G. de Boer [et al.] // Journal of controlled release.  $-1996. - V. 39. - N_{\odot}. 2-3. - P. 131-138.$ 

18. Lueben, H.L. Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery. II. Carbomer and polycarbophil are potent inhibitors of the intestinal proteolytic enzyme

trypsin / H.L. Lueben, J.C. Verhoef, G. Borchard [et al.] // Pharmaceutical research. – 1995. – V. 12. – P. 1293-1298.

Bai, J.P.F. Effects of polyacrylic polymers on the lumenal proteolysis of peptide drugs in the colon / J.P.F. Bai, L.L. Chang, J.H. Guo // Journal of pharmaceutical sciences.
– 1995. – V. 84. – №. 11. – P. 1291-1294.

20. Williams, D. Comparison of hyaluronic acid-containing topical eye drops with carbomer-based topical ocular gel as a tear replacement in canine keratoconjunctivitis sicca: A prospective study in twenty-five dogs / D. Williams, S. Middleton, H. Fattahian, R. Moridpour // Veter. Res. Forum Int. Q. J. -2012. -V. 3. -P. 229–232.

21. Kelessidis, V.C. Use of Carbopol 980 and carboxymethyl cellulose polymers as rheology modifiers of sodium-bentonite water dispersions / V.C. Kelessidis, E. Poulakakis // Applied Clay Science.  $-2011. - V.54. - N_{\odot}.1. - P.63-69.$ 

22. Кирсанов Е.А., Матвеенко В.Н. Неньютоновское поведение структурированных систем. Москва: Техносфера, 2016. – 384 с.

23. Самченко, Ю.М. Реологические свойства сополимерных гидрогелей на основе акриламида и акриловой кислоты / Ю.М. Самченко, З.Р. Ульберг, С.А. Комаровский // Коллоидный журнал. – 2003. – Т. 65. – №. 1. – С. 87-92.

24. Шевченко, Т.В. Реологические свойства гидрогелей на основе полиакриламида / Т.В. Шевченко, Е.В. Ульрих, М.А. Яковченко [и др.] // Коллоидный журнал. – 2004. – Т. 66. – №. 6. – С. 840-843.

25. Ляпунов, А.Н. Исследование гелей с карбомерами методами ротационной вискозиметрии и спиновых зондов / А.Н. Ляпунов // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49. – №. 9. – С. 51-56.

26. Paulsson, M. Controlled drug release from gels using lipophilic interactions of charged substances with surfactants and polymers / M. Paulsson, K. Edsman // Journal of colloid and interface science.  $-2002. - V. 248. - N_{\odot}. 1. - P. 194-200.$ 

27. Piculell, L. Binding of surfactants to hydrophobically modified polymers / L.
Piculell, F. Guillemet, K. Thuresson [et al.] // Advances in colloid and interface science.
- 1996. - V. 63. - P. 1-21.

28. Senan, C. Solution behavior of hydrophobically modified sodium polyacrylate / C.
Senan, J. Meadows, P.T. Shone, P.A. Williams // Langmuir. – 1994. – V. 10. – №. 7. –
P. 2471-2479.

Богданова, С.А. Особенности взаимодействия оксиэтилированных жирных спиртов с полимерсодержащими системами / С.А. Богданова, Ю.А. Шигабиева, С.А. Дементьева, Ю.Г. Галяметдинов // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т. 16. – №. 7. – С. 117-120.

 Шигабиева, Ю.А Разработка фотопротективных гелей с ксимедоном и амфифильными компонентами / Ю.А. Шигабиева, С.А. Богданова, Л.Н.
 Залялютдинова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. – №.
 7. – С. 37-40.

31. Шигабиева, Ю.А. Разработка и исследование полимерных косметических гелей с экстрактом каланхоэ и неионным амфифильным соединением / Ю.А. Шигабиева, С.А. Богданова // Вестник технологического университета. – 2021. – Т. 24. – №. 5. – С. 45-48.

32. Milanović, M. Insight into the interaction between carbopol® 940 and ionic/nonionic surfactant / M. Milanović, V. Krstonošić, L. Dokić [et al.] // Journal of Surfactants and Detergents. -2015. - V. 18. - P. 505-516.

33. Barreiro-Iglesias, R. Poly (acrylic acid) microgels (carbopol® 934)/surfactant interactions in aqueous media: Part I: Nonionic surfactants / R. Barreiro-Iglesias, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro // International journal of pharmaceutics. -2003. - V.258.  $- N_{\odot}$ . 1-2. - P. 165-177.

34. Barreiro-Iglesias, R. Poly(acrylic acid) microgels (carbopol 934)/surfactant interactions in aqueous media. Part II: Ionic surfactants / R. Barreiro-Iglesias, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro // International journal of pharmaceutics. – 2003. – V. 258 – №. 1-2. – P. 179-191.

35. Barreiro-Iglesias R. Incorporation of small quantities of surfactants as a way to improve the rheological and diffusional behavior of carbopol gels / R. Barreiro-Iglesias, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro // Journal of controlled release.  $-2001. - V. 77. - N_{\odot}$ . 1-2. -P. 59-75.

36. Morris, S.A.V. Anionic Surfactant–Induced Changes in Skin Permeability / S.A.V.
Morris, K.P. Ananthapadmanabhan, G.B. Kasting // Journal of Pharmaceutical Sciences.
2019. – V. 108. – №. 11. – P. 3640-3648.

37. Seweryn, A. Interactions between surfactants and the skin–Theory and practice / A. Seweryn // Advances in colloid and interface science. – 2018. – V. 256. – P. 242-255.
38. Williams, A. C. Penetration enhancers / A.C. Williams, B.W. Barry // Advanced drug delivery reviews. – 2012. – V. 64. – P. 128-137.

39. Som, I. Status of surfactants as penetration enhancers in transdermal drug delivery
/ I. Som, K. Bhatia, M. Yasir // Journal of pharmacy and bioallied sciences. – 2012. – V.
4. – №. 1. – P. 2-9.

40. Paulsson, M. Controlled drug release from gels using surfactant aggregates. II.
Vesicles formed from mixtures of amphiphilic drugs and oppositely charged surfactants
/ M. Paulsson, K. Edsman // Pharmaceutical research. – 2001. – V. 18. – P. 1586-1592.

41. Мука, Б. Полимеры Carbopol<sup>™</sup> в качестве функциональных гелеобразователей / Б. Мука, А. Зирко, М. Демин // Фармацевтическая отрасль. – 2018. – №. 1. – С. 66.

42. Castiglione, F. Evidence of superdiffusive nanoscale motion in anionic polymeric hydrogels: Analysis of PGSE-NMR data and comparison with drug release properties / F. Castiglione, M. Casalegno, M. Ferro [et al.] // Journal of controlled release. – 2019. – V. 305. – P. 110-119.

43. Барановский, В.Ю. Молекулярная подвижность в мицеллярных комплексах неионогенного поверхностно-активного вещества с гидрогелем на основе полиакриловой кислоты / В.Ю. Барановский, В. Ганев, И.И. Барашкова [и др.] // Коллоидный журнал. – 2011. – Т. 73. – №. 1. – С. 9-14.

44. Barreiro-Iglesias, R. Controlled release of estradiol solubilized in carbopol/surfactant aggregates / R. Barreiro-Iglesias, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro // Journal of controlled release.  $-2003. - V. 93. - N_{\odot}. 3. - P. 319-330.$ 

45. Rizi, K. Using pH abnormalities in diseased skin to trigger and target topical therapy / K. Rizi, R.J. Green, M.X. Donaldson, A.C. Williams // Pharmaceutical research. – 2011. – V. 28. – P. 2589-2598.

46. Шигабиева, Ю.А. Коллоидно-химические свойства гетерогенных косметических композиций с аминокислотным комплексом лития / Ю.А. Шигабиева, С.А. Богданова, Л.Н. Залялютдинова [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Т. 15. – №. 16. – С. 44-47.

47. Шигабиева, Ю.А. Влияние экстракта зеленого чая на структурномеханические свойства полимерных косметических гелей / Ю.А. Шигабиева, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов // Вестник Казанского технологического университета. – 2014. – Т. 17. – №. 18. – С. 170-172.

48. Данилова, К.В. Оптимизация коллоидно-химических свойств косметических композиций с добавкой антиоксиданта / К.В. Данилова, Ю.А. Шигабиева, С.А. Богданова // Вестник Казанского технологического университета. – 2015. – Т. 18. – №. 5. – С. 64-67.

49. Шигабиева, Ю.А. Получение лечебно-косметических полимерных гелей с синтетическим антиоксидантом и исследование их реологических свойств / Ю.А. Шигабиева, С.А. Богданова, Б.С. Федоров // Вестник технологического университета. – 2019. – Т. 22. – №. 5. – С. 76-79.

50. Sheeba, F.R. Study on permeation enhancement of Sparfloxacin from certain selected ointment bases / F.R. Sheeba, D. Giles, S.S. Swamy, T. Menaka // Der. Pharmacia Letter. – 2012. – V. 4. – P. 1115-1118.

51. Akhtar, N. Penetration enhancing effect of polysorbate 20 and 80 on the in vitro percutaneous absorption of L-ascorbic acid / N. Akhtar, M.U. Rehman, H. M.S. Khan [et al.] // Tropical J. Pharm. Res. -2011. - V. 10. - P. 281.

52. Strati, F. Non-ionic surfactants as innovative skin penetration enhancers: insight in the mechanism of interaction with simple 2D stratum corneum model system / F. Strati, R.H. Neubert, L. Opálka [et al.] // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – V. 157. – P. 105620.

53. Sareen, R. Meloxicam carbopol-based gels: characterization and evaluation / R.
Sareen, S. Kumar, D. Gupta // Current Drug Delivery. – 2011. – V. 8. – №. 4. – P. 407-415.

54. Antunes, A. Nanosystems for Skin Delivery: From Drugs to Cosmetics / A. Antunes, P. Pereira, C. Reis [et al.] // Curr. Drug Met. – 2017. – V. 18. – P. 412–425.

55. Chen, P.Y. Novel magnetic/ultrasound focusing system enhances nanoparticle drug delivery for glioma treatment / P.Y. Chen, H.L. Liu, M.Y. Hua [et al.] // Neuro-Oncology.  $-2010. - V. 12. - N_{\odot}. 10. - P. 1050-1060.$ 

56. Cui, X.G. Porous Titanium Dioxide Spheres for Drug Delivery and Sustained Release / X.G. Cui, H. Chen, Q.B. Ye [et al.] // Frontiers in Materials. – 2021. – V. 8. – P. 649237.

57. Nafisi, S. Perspectives on percutaneous penetration: silica nanoparticles / S. Nafisi,
M. Schäfer-Korting, H.I. Maibach // Nanotoxicology. – 2015. – V. 9. – №. 5. – P. 643–
657.

58. Hsiao, P.F. Transdermal delivery of poly(ethylene glycol)-co-oleylamine modified gold nanoparticles: effect of size and shape / P.F. Hsiao, H.C. Tsai, S. Peng [et al.] // Materials Chemistry and Physics. – 2019. – V. 224. – P. 22-28.

59. Zeng, X.Y. A new transparent conductor: silver nanowire film buried at the surface of a transparent polymer / X.Y. Zeng, Q.K. Zhang, R.M. Yu, C.Z. Lu // Advanced materials.  $-2010. - V. 22. - N_{\odot}. 40. - P. 4484-4488.$ 

60. Wang, Z.M. Supramolecular hydrogels hybridized with single-walled carbon nanotubes / Z.M. Wang, Y.M. Chen // Macromolecules. – 2007. – V. 40. – №. 9. – P. 3402-3407.

61. Lens, M. Use of fullerenes in cosmetics / M. Lens // Recent Patents on Biotechnology.  $-2009. - V. 3. - N_{\odot}. 2. - P. 118-123.$ 

62. Goenka, S. Graphene-based nanomaterials for drug delivery and tissue engineering
/ S. Goenka, V. Sant, S. Sant // Journal of Controlled Release. – 2014. – V. 173. – P. 75-88.

63. Świniarski, M. Determination of the electronic transport in type separated carbon nanotubes thin films doped with gold nanocrystals / M. Świniarski, A. Dużyńska, A.P. Gertych [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – V. 11. – №. 1. – P. 16690.

64. Hills, G. Modern microprocessor built from complementary carbon nanotube transistors / G. Hills, C. Lau, A. Wright [et al.] // Nature. – 2019. – V. 572. – №. 7771. – P. 595-602.

65. Sireesha, M. A review on carbon nanotubes in biosensor devices and their applications in medicine / M. Sireesha, V. Jagadeesh Babu, A.S. Kranthi Kiran, S. Ramakrishna // Nanocomposites.  $-2018. - V. 4. - N_{\odot}. 2. - P. 36-57.$ 

66. Yang, K. Ti3C2Tx/carbon nanotube/porous carbon film for flexible supercapacitor
/ K. Yang, M. Luo, D. Zhang [et al.] // Chemical Engineering Journal. – 2022. – V. 427.
– P. 132002.

67. Zhang, C. Ultra-thin carbon fiber reinforced carbon nanotubes modified epoxy composites with superior mechanical and electrical properties for the aerospace field / C. Zhang, Y. Ling, X. Zhang [et al.] // Composites Part A: Applied Science and Manufacturing. – 2022. – V. 163. – P. 107197.

68. Богданова, С.А. Свойства эластомерных композиций, полученных на основе бутадиен-стирольного латекса с добавками дисперсий углеродных нанотрубок / С.А. Богданова, А.Р. Гатауллин, А.П. Рахматуллина, Ю.Г. Галяметдинов // Промышленное производство и использование эластомеров. – 2016. – №. 2. – С. 19-26.

69. Богданова, С.А. Получение наномодифицированных полимерных бумаг с углеродными нанотрубками и неионными поверхностно-активными веществами / С.А. Богданова, А.О. Эбель, А.Р. Гатауллин [и др.] // Российские нанотехнологии. – 2014. – Т. 9. – №. 11-12. – С. 28-34.

70. Wu, S. Chitosan/polyvinylpyrrolidone/polyvinyl alcohol/carbon nanotubes dual layers nanofibrous membrane constructed by electrospinning-electrospray for water purification / S. Wu, K. Li, W. Shi, J. Cai // Carbohydrate Polymers. – 2022. – V. 294. – P. 119756.

71. Gul, G. Polystyrene-modified carbon nanotubes: Promising carriers in targeted drug delivery / G. Gul, R. Faller, N. Ileri-Ercan // Biophysical Journal. – 2022. – V. 121.
– №. 22. – P. 4271-4279.

72. Shershakova, N. Anti-inflammatory effect of fullerene C 60 in a mice model of atopic dermatitis / N. Shershakova, E. Baraboshkina, S. Andreev [et al.] // Journal of nanobiotechnology. -2016. -V. 14. -P. 1-11.

73. Sergeeva, V. Antioxidant properties of fullerene derivatives depend on their chemical structure: a study of two fullerene derivatives on HELFs / V. Sergeeva, O. Kraevaya, E. Ershova [et al.] // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2019. – V. 2019.

74. Heredia, D.A. Fullerene C60 derivatives as antimicrobial photodynamic agents /
D.A. Heredia, A.M. Durantini, J.E. Durantini, E.N. Durantini // Journal of
Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews. - 2022. - V. 51. - P.
100471.

75. Zhao, L. A novel fullerene-based drug delivery system delivering doxorubicin for potential lung cancer therapy / L. Zhao, H. Li, L. Tan // Journal of Nanoscience and Nanotechnology.  $-2017. - V. 17. - N_{\odot}. 8. - P. 5147-5154.$ 

76. Vlasov, O.O. Morphological assessment of wound healing after creodestruction of skin using an aqueous colloidal solution of C60 fullerenes / O.O. Vlasov, G.O. Kovalov, M.S. Myroshnychenko // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – V. 73. – №. 4. – P. 642-647.
77. Mousavi, S.Z. Fullerene nanoparticle in dermatological and cosmetic applications / S.Z. Mousavi, S. Nafisi, H.I. Maibach // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2017. – V. 13. – №. 3. – P. 1071-1087.

78. Barulina, E. Improved ultraviolet stability of fullerene-based organic solar cells through light-induced enlargement and crystallization of fullerene domains / E. Barulina, A. Khodr, S. B. Dkhil [et al.] // Thin Solid Films. – 2022. – T. 757. – C. 139394.

79. Mirza-Aghayan, M. Fullerene-C60/NH2: A recyclable heterogeneous catalyst for the green synthesis of chromene and pyrimidine derivatives and antibacterial evaluation / M. Mirza-Aghayan, M. Mohammadi, R. Boukherroub // Journal of Heterocyclic Chemistry. -2022. -T. 59. -N. 6. -C. 1102-1115.

80. Han, T.H. Graphene-based flexible electronic devices / T.H. Han, H. Kim, S.J.
Kwon, T.W. Lee // Materials Science and Engineering: R: Reports. – 2017. – V. 118. –
P. 1-43.

81. Miao, J. Flexible and stretchable transparent conductive graphene-based electrodes for emerging wearable electronics / J. Miao, T. Fan // Carbon. – 2023. – V. 202. – P. 495-527.

82. Cheng, L. Design of flexible pressure sensor based on conical microstructure PDMS-bilayer graphene / L. Cheng, R. Wang, X. Hao, G. Liu // Sensors. – 2021. – V. 21. – №. 1. – Р. 289.

83. Zhao, H. Graphene-based nanomaterials for drug and/or gene delivery, bioimaging, and tissue engineering / H. Zhao, R. Ding, X. Zhao [et al.] // Drug Discovery Today. – 2017. – V. 22. – №. 9. – P. 1302-1317.

Wang, X. Photothermally triggered biomimetic drug delivery of Teriparatide via reduced graphene oxide loaded chitosan hydrogel for osteoporotic bone regeneration / X.
Wang, W. Guo, L. Li [et al.] // Chemical Engineering Journal. – 2021. – V. 413. – P. 127413.

85. Shu, R. Synthesis of nitrogen-doped graphene-based binary composite aerogels for ultralightweight and broadband electromagnetic absorption / R. Shu, J. Xu, J. Shi // Ceramics International.  $-2023. - V. 49. - N_{\odot}. 18. - P. 30214-30223.$ 

86. Lopez-Fernandez, M. Graphene based composite membranes for environmental toxicology remediation, critical approach towards environmental management / M. Lopez-Fernandez, S. Tariq, K. Naseem [et al.] // Chemosphere. – 2022. – V. 307. – P. 136034.

87. Luo, X. A superior corrosion-protective coating based on an insulated poly-2amiothiazole noncovalently functionalized graphene / X. Luo, C. Zhou, B. Chen [et al.] // Corrosion Science. – 2021. – V. 178. – P. 109044.

88. Yang, B. Experimental and simulation research on the preparation of carbon nano-materials by chemical vapor deposition / B. Yang, L. Gao, M. Xue [et al.] // Materials. –
2021. – V. 14. – №. 23. – P. 7356.

89. Chrzanowska, J. Synthesis of carbon nanotubes by the laser ablation method: Effect of laser wavelength / J. Chrzanowska, J. Hoffman, A. Małolepszy [et al.] // physica status solidi (b).  $-2015. - V. 252. - N_{\odot}. 8. - P. 1860-1867.$ 

90. Tepale-Cortés, A. Multi-walled carbon nanotubes synthesis by arc discharge method in a glass chamber / A. Tepale-Cortés, H. Moreno-Saavedra, C. Hernandez-Tenorio [et al.] // Journal of the Mexican Chemical Society. – 2021. – V. 65. – №. 4. – P. 480-490.

91. Ganesh, E.N. Single walled and multi walled carbon nanotube structure, synthesis and applications / E.N. Ganesh // International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering.  $-2013. - V. 2. - N_{\odot}. 4. - P. 311-320.$ 

92. Глухова, О.Е. Принципы классификации углеродных нанокластеров с позиции применения их в электронных наноустройствах / О.Е. Глухова. – Саратов: Издательство «Саратовский источник», 2015. – 96 с.

93. Коваленко В.И. Строение и стабильность высших фуллеренов / В.И. Коваленко, А.Р. Хамаггалимов; Ин-т органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук». – М.: 2019. – 212 с.

94. Fan, X. Fullerene (C60) nanowires: The preparation, characterization, and potential applications / X. Fan, N. Soin, H. Li [et al.] // Energy & Environmental Materials. – 2020.
– V. 3. – №. 4. – P. 469-491.

95. Гатауллин, А.Р. Диспергирование фуллерена С60 в организованных средах /
А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов // Жидкие кристаллы и их практическое использование. – 2019. – Т. 19. – №. 1. – С. 6-13.

96. Deguchi, S. Non-engineered nanoparticles of C60 / S. Deguchi, S. A. Mukai, H. Sakaguchi, Y. Nonomura // Scientific Reports. – 2013. – V. 3. – №. 1. – P. 2094.

97. Михеев И.В. Патент на изобретение RU2570083C1 МПК C01B 31/02 (2006.01) B82B 3/00 (2006.01) B82Y 40/00 (2011.01) Способ получения концентрированных водных дисперсий немодифицированных фуллеренов / И.В. Михеев, М.В. Коробов, Д.С. Волков, М.А. Проскурнин. Патентообладатель ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». – Опубл. 10.12.2015. – Бюл. № 34.

98. Михеев, И.В. О создании стандартных образцов состава водных дисперсий фуллеренов / И.В. Михеев, И.Е. Кареев, В.П. Бубнов [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2018. – Т. 73. – №. 9. – С. 651-662.

99. Целуйкин, В.Н. Получение коллоидных дисперсий фуллерена С60 / В.Н. Целуйкин, О.А. Канафьева // Российские нанотехнологии. – 2011. – Т. 6. – №. 3-4. – С. 108-109.

100. Brant, J.A. Characterizing the impact of preparation method on fullerene cluster structure and chemistry / J.A. Brant, J. Labille, J.Y. Bottero, M.R. Wiesner // Langmuir. – 2006. – V. 22. – №. 8. – P. 3878-3885.

101. Cooper, D. R. Experimental review of graphene / D.R. Cooper, B. D'Anjou, N. Ghattamaneni [et al.] // International Scholarly Research Notices. – 2012. – V. 2012. – №. 1. – C. 501686.

102. Чернозатонский, Л.А. Новые наноструктуры на основе графена: физикохимические свойства и приложения / Л.А. Чернозатонский, П.Б. Сорокин, А.А. Артюх // Успехи химии. – 2014. – Т. 83. – №. 3. – С. 251-279.

103. Зиатдинов, А.М. Оксид графена и его термически восстановленные наноструктурированные производные: получение и комплексное исследование свойств / А.М. Зиатдинов, Н.С. Саенко, П.Г. Скрыльник // Журнал неорганической химии. – 2020. – Т. 65. – №. 1. – С. 131-144.

104. Костогруд, И.А. Синтез многослойного графена методом газофазного осаждения на меди / И.А. Костогруд, А.О. Замчий, Е.А. Баранов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №. 5. – С. 586-586.

105. Dalla Colletta, A. Carbon-based nanomaterials and skin: an overview / A. Dalla Colletta, M. Pelin, S. Sosa [et al.] // Carbon. – 2022. – V. 196. – P. 683-698.

106. Palmer, B.C. Multi-walled carbon nanotube oxidation dependent keratinocyte cytotoxicity and skin inflammation / B.C. Palmer, S.J. Phelan-Dickenson, L.A. DeLouise // Particle and fibre toxicology.  $-2019. - V. 16. - N_{\odot} \cdot 1. - P. 1-15.$ 

107. Park, Y.H. Assessment of dermal irritation potential of MWCNT / Y.H. Park, S.H.
Jeong, E.Y. Lee [et al.] // Toxicology and environmental health sciences. – 2010. – V. 2.
– P. 115-118.

108. Kim, S.H. Evaluation of the skin sensitization potential of carbon nanotubes using alternative in vitro and in vivo assays / S.H. Kim, D.H. Lee, J.H. Lee [et al.] // Toxics. – 2020. – V. 8. –  $N_{2}$ . 4. – P. 122.

109. Vankoningsloo, S. Cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes in three skin cellular models: effects of sonication, dispersive agents and corneous layer of reconstructed epidermis / S. Vankoningsloo, J.P. Piret, C. Saout [et al.] // Nanotoxicology.  $-2010. - V. 4. - N_{\odot}. 1. - P. 84-97.$ 

110. MacDonald, R. A. Carbon nanotubes increase the electrical conductivity of fibroblast-seeded collagen hydrogels / R.A. MacDonald, C.M. Voge, M. Kariolis, J.P. Stegemann // Acta Biomaterialia. – 2008. – V. 4. – P. 1583-1592.

111. Voge, C.M. Wrapping and dispersion of multiwalled carbon nanotubes improves electrical conductivity of protein–nanotube composite biomaterials / C.M. Voge, J. Johns, M. Raghavan [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2013. – V. 101. – №. 1. – P. 231-238.

112. Markovic, Z. The mechanism of cell-damaging reactive oxygen generation by colloidal fullerenes / Z. Markovic, B. Todorovic-Markovic, D. Kleut [et al.] // Biomaterials.  $-2007. - V. 28. - N_{\odot}. 36. - P. 5437-5448.$ 

113. Oberdörster, E. Ecotoxicology of carbon-based engineered nanoparticles: Effects of fullerene (C60) on aquatic organisms / E. Oberdorster, S. Zhu, T.M. Blickley [et al.] // Carbon. – 2006. – T. 44. –  $N_{2}$ . 6. – C. 1112-1120.

114. Oberdorster, G. Toxicology of nanoparticles: A historical perspective / G. Oberdorster, V. Stone, K. Donaldson // Nanotoxicology.  $-2007. - V. 1 - N_{\odot}. 1. - P. 2-25.$ 

115. Gharbi, N. [60] Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity / N. Gharbi, M. Pressac, M. Hadchouel [et al.] // Nano Letters. – 2005. – T. 5. –  $N_{2}$ . 12. – C. 2578-2585.

116. Klaine, S.J. Nanomaterials in the environment: Behavior, fate, bioavailability, and effects / S.J. Klaine, P.J. Alvarez, G.E. Batley [et al.] // Environmental Toxicology and Chemistry.  $-2008. - V. 27 - N_{\odot}. 9. - P. 1825-1851.$ 

117. Shipkowski, K.A. Disposition of fullerene C60 in rats following intratracheal or intravenous administration / K.A. Shipkowski, J.M. Sanders, J.D. McDonald [et al.] // Xenobiotica.  $-2019. - V.49 - N_{\odot}.9. - P.1078-1085.$ 

118. Andrievsky, G. Is the C-60 fullerene molecule toxic?! / G. Andrievsky, V. Klochkov, L. Derevyanchenko // Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures. –
2005. – V. 13. – №. 4. – P. 363-376.

119. Mori, T. Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis / T. Mori, H. Takada, S. Ito [et al.] // Toxicology. – 2006. – V. 225. – No. 1. – P. 48-54.

120. Baati, T. The prolongation of the lifespan of rats by repeated oral administration of 60 fullerene / T. Baati, F. Bourasset, N. Gharbi [et al.] // Biomaterials. – 2012. – V. 33. – №. 19. – P. 4936-4946.

121. Hendrickson, O. Production of monoclonal antibodies against fullerene C60 and development of a fullerene enzyme immunoassay / O.D. Hendrickson, N. Fedyunina, A. Zherdev [et al.] // Analyst. – 2012. – V. 137. –  $N_{2}$ . 1. – P. 98-105.

122. Keykhosravi, S. [60] Fullerene for Medicinal Purposes, A Purity Criterion towards
Regulatory Considerations / S. Keykhosravi, I.B. Rietveld, D. Couto [et al.] // Materials.
2019. – V. 12. – №. 16. – P. 2571.

123. Pikula, K. Comparison of the level and mechanisms of toxicity of carbon nanotubes, carbon nanofibers, and silicon nanotubes in bioassay with four marine microalgae / K. Pikula, V. Chaika, A. Zakharenko [et al.] // Nanomaterials. – 2020. – V. 10. –  $N_{\odot}$ . 3. – P. 485.

124. Гигиберия, В.А. Устойчивость суспензий многослойных углеродных нанотрубок в органических растворителях в присутствии TritonX-165 / В.А. Гигиберия, И.А. Арьев, Н.И. Лебовка // Коллоидный журнал. – 2012. – Т. 74. – №. 6. – С. 696-701.

125. Li, F. Dispersion of functionalized multi-walled carbon nanotubes in aqueous solution / F. Li, L. Liu, Z. Yang, S. Li // Russian Journal of Physical Chemistry A. – 2021.
– V. 95. – P. 1009-1016.

126. Wulan, P.P. The effect of hydrochloric acid addition to increase carbon nanotubes dispersibility as drug delivery system by covalent functionalization / P.P. Wulan, S.H. Ulwani, H. Wulandari [et al.] // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – IOP Publishing, 2018. – V. 316. – P. 012013.

127. Damasceno, J.P.V. The role of functionalization on the colloidal stability of aqueous fullerene C60 dispersions prepared with fullerides / J.P.V. Damasceno, F. Hof,
O. Chauvet [et al.] // Carbon. – 2021. – V. 173. – P. 1041-1047.

128. Зуева, О.С. Структура и свойства водных дисперсий додецилсульфата натрия с углеродными нанотрубками / О.С. Зуева, О.Н. Макшакова, Б.З. Идиятуллин [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – №. 5. – С. 1208-1215.

129. Kop, T.J. Stable colloidal dispersions of fullerene C60, curcumin and C60curcumin in water as potential antioxidants / T.J. Kop, M.S. Bjelaković, L.Živković [et al.] // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2022. – V. 648. – P. 129379.

130. Комаров, Ф.Ф. Влияние методов формирования полимерных композитных материалов с углеродными нанотрубками на механизмы электропроводности / Ф.Ф. Комаров, И.Д. Парфимович, А.Г. Ткачев [и др.] // Журнал технической физики. – 2021. – V. 91. – №. 3. – С. 475-483.

131. Li, H. Dispersion, sedimentation and aggregation of multi-walled carbon nanotubes as affected by single and binary mixed surfactants / H. Li, Y. Qiu // Royal Society Open Science.  $-2019. - V. 6. - N_{\odot}. 7. - P. 190241.$ 

132. Zueva, O.S. Reciprocal effects of multi-walled carbon nanotubes and oppositely charged surfactants in bulk water and at interfaces / O.S. Zueva, A.M. Kusova, A.O. Makarova [et al.] // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2020. – V. 603. – P. 125296.

133. Seweryn, A. Interactions between surfactants and the skin–Theory and practice / A. Seweryn // Advances in colloid and interface science. – 2018. – V. 256. – P. 242-255.
134. Lechuga, M. Mitigating the skin irritation potential of mixtures of anionic and non-ionic surfactants by incorporating low-toxicity silica nanoparticles / M. Lechaga, A.
Avila-Sierra, I. Lobato-Guarnido [et al.] // Journal of Molecular Liquids. – 2023. – V. 383. – P. 122021.

135. Fadil, F. Identification of surfactants aggregates on graphitic surface of carbon nanotubes / F. Fadil, N.D.N. Affandi, M.I. Misnon // Journal of Experimental Nanoscience.  $-2019. - V. 14. - N_{\odot}. 1. - P. 23-32.$ 

136. Mendoza Reales, O.A. Anionic, cationic, and nonionic surfactants used as dispersing agents for carbon nanotubes and their effect on cement hydration / O.A. Mendoza Reales, Y.P. Arias Jaramillo, C. Ocampo [et al.] // Journal of Materials in Civil Engineering.  $-2021. - V. 33. - N_{\odot}. 11. - P. 04021325.$ 

137. Choi, T.J. Effect of surfactants on the stability and solar thermal absorption characteristics of water-based nanofluids with multi-walled carbon nanotubes / T.J. Choi, S.P. Jang, M.A. Kedzierski // International Journal of Heat and Mass Transfer. – 2018. – V. 122. – P. 483-490.

138. Zueva, O.S. Poloxamers and Poloxamines for Dispersion of Carbon Nanomaterials
/ O.S. Zueva, A.O. Makarova, E.R. Zvereva [et al.] // Polymer Science, Series A. – 2022.
– V. 64. – №. 6. – P. 834-841.

139. Makarova, A. Block copolymers as dispersants for nanomaterial added to fuel / A.
Makarova, O. Zueva, E. Zvereva [et al.] // E3S Web of Conferences. – EDP Sciences, 2023. – V. 376. – P. 04014.

140. Zueva, O.S. Industrial block copolymer surfactants: diversity of associative forms and interaction with carbon nanomaterial / O.S. Zueva, A.O. Makarova, E.R. Zvereva [et al.] // Journal of Molecular Liquids. – 2022. – V. 359. – P. 119267.

141. Fernandes, R.M. Block copolymers as dispersants for single-walled carbon nanotubes: modes of surface attachment and role of block polydispersity / R.M. Fernandes, J.Dai, O. Regev [et al.] // Langmuir. – 2018. – V. 34. – №. 45. – P. 13672-13679.

142. Гатауллин, А.Р. Диспергирование фуллеренов с60 в водных растворах оксиэтилированного жирного спирта / А.Р. Гатауллин, Д.Ю. Попова, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов // Вестник Казанского технологического университета. – 2014. – Т. 17. – №. 7. – С. 74-76.

143. Гатауллин, А.Р. Диспергирование углеродных нанотрубок в растворах оксиэтилированных изононилфенолов / А.Р. Гатауллин, Д.Ю. Попова, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов // Журнал прикладной химии. – 2017. – Т. 90. – №. 11. – С. 1489-1497.

144. Гатауллин, А.Р. Получение и стабилизация дисперсий фуллеренов в жидких средах в присутствии неионных поверхностно-активных веществ / А.Р. Гатауллин, М.С. Салина, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов // Журнал прикладной химии. – 2013. – Т. 86. – №. 11. – С. 1704-1710.

145. Kuroki, H. Solubilization of fullerene in polyoxyethylene tetradecyl ether type nonionic surfactants / H. Kuroki, E. Aida, T. Komine, K. Matsuoka // Journal of Molecular Liquids. – 2021. – V. 335. – P. 116236.

146. Torres, V.M. Solubilization of fullerene C60 in micellar solutions of different solubilizers / V.M. Torres, M.Posa, B. Srdjenovic, A.L. Simplício // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.  $-2011. - V. 82. - N_{\odot}. 1. - P. 46-53.$ 

147. Гатауллин, А.Р. Адсорбционное взаимодействие оксиэтилированных изононилфенолов с наноструктурами графена в процессах получения дисперсий / А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, М.Ф. Шайхутдинова, Ю. Г. Галяметдинов // Вестник Технологического университета. – 2019. – Т. 22. – №. 9. – С. 78-82.

148. Smith, R.J. The importance of repulsive potential barriers for the dispersion of graphene using surfactants / R.J. Smith, M.Lotya, J.N. Coleman // New Journal of Physics.  $-2010. - V. 12. - N_{\odot}. 12. - P. 125008.$ 

149. Bisht, A. Stabilization of Carbon Nanotubes and Graphene by Tween-80:
Mechanistic Insights from Spectroscopic and Simulation Studies / A. Bisht, M. Zuñiga-Bustos, G. Prasher [et al.] // Langmuir. – 2022. – V. 38. – №. 33. – P. 10173-10182.

150. Abreu, B. Comparative trends and molecular analysis on the surfactant-assisted dispersibility of 1D and 2D carbon materials: Multiwalled nanotubes vs graphene nanoplatelets / B. Abreu, J. Montero, M. Buzaglo [et al.] // Journal of Molecular Liquids. – 2021. – V. 333. – P. 116002.

151. Lin, H.R. Carbopol/pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery
/ H.R. Lin, K.C. Sung // Journal of Controlled Release. – 2000. – V. 69. – №. 3. – P. 379-388.

152. Mura, P. Effect of presence and type of lipophilic compound on the in vitro diffusion of clonazepam from hydrophilic ointment bases / P. Mura, C. Nassini, D. Proietti [et al.] // Pharmaceutica Acta Helvetiae. – 1995. – V. 70. – No. 2. – P. 175-180.

153. Lindell, K. In vitro release of timolol maleate from an in situ gelling polymer system / K. Lindell, S. Engström // International journal of pharmaceutics. – 1993. – V.
95. – №. 1-3. – P. 219-228.

154. Ramadon, D. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications / D. Ramadon, M.T. McCrudden, A.J. Courtenay, R.F. Donnelly [et al.] // Drug delivery and translational research. – 2021. – V. 12. – P. 1-34.

155. Kováčik, A. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: Benefits and limitations / A. Kováčik, M. Kopečná, K. Vávrová // Expert opinion on drug delivery. – 2020. – V. 17. – №. 2. – P. 145-155.

156. Schoellhammer, C.M. Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects / C.M. Schoellhammer, D. Blankschtein, R. Langer // Expert Opin. Drug Deliv. – 2014. – V. 11. – P. 393–407.

157. Pliquett, U.F. Non-linearity of molecular transport through human skin due to electric stimulus / U.F. Pliquett, C.A. Gusbeth, J.C. Weaver // J Control Release. – 2000.
– V. 68. – P. 373-386.

158. Kulkarni, R.V. Electrically responsive smart hydrogels in drug delivery: a review / R.V. Kulkarni, S. Biswanath // Journal of applied biomaterials and biomechanics. – 2007. – V. 5. – No. 3. – P. 125-139.

159. Murdan, S. Electro-responsive drug delivery from hydrogels / S. Murdan // J. Control. Release. – 2003. – V. 92. – P. 1-17.

160. Palza, H. Electroactive smart polymers for biomedical applications / H. Palza, P.
A. Zapata, C. Angulo-Pineda // Materials. – 2019. – V. 12. – №. 2. – P. 277.

161. Ghatee, R. Fabrication of conductive hydrogels and their application in neuroprosthetic intervention and drug delivery: doctor of philosophy in chemical engineering / R. Ghatee; University of Rhode Island. – Kingston, 2019. – P.177.

162. Agnihotri, S.A. Electrically modulated transport of diclofenac salts through hydrogels of sodium alginate, carbopol, and their blend polymers / S.A. Agnihotri, R.V. Kulkarni, N.N. Mallikarjuna [et al.] // Journal of applied polymer science. -2005. - V.96.  $- N_{\odot}$ . 2. - P. 301-311.

163. Kuche, K. Carbon nanotubes (CNTs) based advanced dermal therapeutics: current trends and future potential / K. Kuche, R. Maheshwari, V. Tambe [et al.] // Nanoscale. – 2018. – V. 10. –  $N_{\odot}$ . 19. – P. 8911-8937.

164. Zueva, O.S. Carbon nanotubes in composite hydrogels based on plant carbohydrates / O.S. Zueva, A.O. Makarova, Y.F. Zuev // Materials Science Forum. – Trans Tech Publications Ltd. – 2019. – V. 945. – P. 522-527.

165. Зуева, О.С. Структурные особенности композиционного белокполисахаридного гидрогеля в присутствии углеродного наноматериала / О.С.
Зуева, А.Т. Губайдуллин, А.О. Макарова [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – №. 3. – Р. 581-589.

166. Haider, S. Swelling and electroresponsive characteristics of gelatin immobilized onto multi-walled carbon nanotubes / S. Haider, S. Y. Park, K. Saeed, B.L. Farmer // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2007. – V. 124. –  $N_{2}$ . 2. – P. 517-528.

167. Zueva, O.S. Influence of carbon nanotubes on surfactants supramolecular structures / O.S. Zueva, Y. Zuev, Y. Osin, V. Salnikov // Liq. Cryst. Their Appl. – 2016. –  $N_{\odot}$ . 16. – P. 90-96.

168. Зверева, Э.Р. Изменение реологических свойств тяжелого котельного топлива при добавлении углеродных нанотрубок и обезвоженного карбонатного шлама / Э.Р. Зверева, Р.В. Хабибуллина, А.О. Макарова [и др.] // Нефтехимия. – 2019. – Т. 59. – №. 1. – С. 98-103.

169. Zueva, O.S. Structure and Properties of Complexes of Polysaccharides with Carbon Nanotubes / O.S. Zueva, V.V. Salnikov, D.A. Faizullin [et al.] // Achievements in the Life Sciences. -2016.  $- N_{\odot}$ . 10. - P. S64.

170. Богданова, Л.Р. Инкапсуляция диагностических красителей в полисахаридной матрице, модифицированной углеродными нанотрубками / Л.Р. Богданова, А.О. Макарова, О.С. Зуева [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – №. 3. – С. 590-595.

171. Wong, B.S. Carbon nanotubes for delivery of small molecule drugs / B.S. Wong,
S.L. Yoong, A. Jagusiak [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2013. – V. 65. –
№. 15. – P. 1964-2015.

172. Yun, J. Electro-responsive transdermal drug delivery behavior of PVA/PAA/MWCNT nanofibers / J. Yun, J. S. Im, Y. S. Lee, H. I. Kim // European Polymer Journal.  $-2011. - V. 47. - N_{\odot}. 10. - P. 1893-1902.$ 

173. Madeo, L.F. Release of bioactive molecules from graphene oxide-alginate hybrid hydrogels: effect of crosslinking method / L.F. Madeo, M. Curcio, F. Iemma [et al.] // C.  $-2023. - V. 9. - N_{\odot}. 1. - P. 8.$ 

174. Im, J.S. The Effect of Carbon Nanotubes on Drug Delivery in an Electro-Sensitive Transdermal Drug Delivery System / J.S. Im, B.C. Bai, Y.S. Lee // Biomaterials. – 2010.
- V. 31. - №. 6. - P. 1414–1419.

175. Spizzirri, U.G. Spherical gelatin/CNTs hybrid microgels as electro-responsive drug delivery systems / U.G. Spizzirri, S. Hampel, G. Cirillo [et al.] // International Journal of Pharmaceutics.  $-2013. - V.448. - N_{\odot}.1. - P.115-122.$ 

176. Yun, J. Electro-responsive transdermal drug delivery behavior of PVA/PAA/MWCNT nanofibers / J. Yun, J.S. Im, Y.S. Lee, H. I. Kim [et al.] // European Polymer Journal.  $-2011. - V. 47. - N_{\odot}. 10. - P. 1893-1902.$ 

177. Curcio, M. On Demand Delivery of Ionic Drugs from Electro-Responsive CNT Hybrid Films / M. Curcio, U.G. Spizzirri, G. Cirillo [et al.] // RSC Adv. – 2015. – V. 5. – P. 44902-44911.

178. Servant, A. Electroresponsive polymer-carbon nanotube hydrogel hybrids for pulsatile drug delivery in vivo / A. Servant, L. Methven, R.P. Williams, K. Kostarelos // Adv. Healthc. Mater. – 2013. – V. 2. – P. 806-811.

179. Servant, A. Graphene-based electroresponsive scaffolds as polymeric implants for on-demand drug delivery / A. Servant, V. Leon, D. Jasim [et al.] // Adv. Healthc. Mater. – 2014. – V. 3. – №. 8. – P. 1334-1343.

180. Ganguly, S. Green reduced graphene oxide toughened semi-IPN monolith hydrogel as dual responsive drug release system: rheological, physicomechanical, and electrical evaluations / S. Ganguly, P. Das, P.P. Maity [et al.] // The Journal of Physical Chemistry B.  $-2018. - V. 122. - N_{\odot}. 29. - P. 7201-7218.$ 

181. Ganguly, S. Mechanically robust dual responsive water dispersible-graphene based conductive elastomeric hydrogel for tunable pulsatile drug release / S. Ganguly, D. Ray,
P. Das [et al.] // Ultrasonics sonochemistry. – 2018. – V. 42. – P. 212-227.

182. Murugesh, A.K Electrophoresis and orientation of multiple wall carbon nanotubes in polymer solution / A.K. Murugesh, A. Uthayanan, C. Lekakou // Applied Physics A. – 2010. – V. 100. – P. 135-144.

183. Guillet, J.F. A Hydrogel/Carbon-Nanotube Needle-Free Device for Electrostimulated Skin Drug Delivery / J.F. Guillet, E. Flahaut, M. Golzio // ChemPhysChem. – 2017. – V. 18. – №. 19. – P. 2715-2723.

184. Park, S.Y. Electrical and thermal stimulus-responsive nanocarbon-based 3D hydrogel sponge for switchable drug delivery / S.Y. Park, J.H. Kang, H.S. Kim [et al.] // Nanoscale.  $-2022. - V. 14. - N_{\odot}. 6. - P. 2367-2382.$ 

185. Guo, Y. A new deep eutectic solvent-agarose gel with hydroxylated fullerene as electrical "switch" system for drug release / Y. Guo, Y. Wang, H. Chen [et al.] // Carbohydrate Polymers. – 2022. – V. 296. – P. 119939.

186. Saeednia, L. Chitosan and fullerene hybrid hydrogel for drug delivery system with enhanced antitumor cell effects / L. Saeednia, L. Yao, R. Asmatulu // Materials Today: Proceedings. – 2022. – V. 71. – P. 130-137.

187. Гатауллин, А.Р. Электропроводящие свойства гелей и пленок на основе полиакриловой кислоты с дисперсиями углеродных нанотрубок / А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, С.А. Шевцова, Ю.Г. Галяметдинов // Вестник технологического университета. – 2021. – Т. 24. – №. 4. – С. 18-22.

188. Гатауллин, А.Р. Исследование реологических и электрических свойств гелевых систем с углеродными наночастицами / А.Р. Гатауллин, В. Абрамов, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов / «КоМУ-2022» : Материалы XIV Всероссийской школы-конференции молодых ученых с международным участием, Ижевск, 05–09 декабря 2022 года. – Ижевск: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр «Уральского отделения Российской академии наук», 2022. – С. 82-83.

189. Carbomer / J.J. Koleng, J.W. McGinity, W.R. Wilber // Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association. – 2006. – P. 111-115.

190. Fiume, M.M. Safety assessment of cross-linked alkyl acrylates as used in cosmetics
/ M.M. Fiume, B. Heldreth, I. Boyer [et al.] // International journal of toxicology. – 2017.
- V. 36. - №. 5. - P. 59-88.

191. Lin, H.R. Carbopol/pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery
/ H.R. Lin, K.C. Sung // Journal of Controlled Release. – 2000. – V. 69. – №. 3. – P. 379-388.

192. Ткачев, А.Г. Углеродный наноматериал «Таунит» – структура, свойства, производство и применения / А.Г. Ткачев // Перспективные материалы. – 2007. – Т. 177. – №. 3 – С. 5-9.

193. Гатауллин, А.Р. Диспергирование углеродных наноструктур в растворах неионогенных поверхностно-активных веществ: дис. на соиск. учен. степ. канд. хим. наук: 02.00.11. / А.Р. Гатауллин; Казан. нац. исследоват. технол. ун-т. – Казань, 2016. – С. 200.

194. Гатауллин, А.Р. Получение дисперсий углеродных наночастиц в водных растворах оксиэтилированных высших жирных спиртов для гелевых систем / А.Р. Гатауллин, В. Абрамов, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов / «Актуальные проблемы науки о полимерах» : Ш Всероссийская научная конференция (с международным участием) преподавателей и студентов вузов, Казань, 10–12 апреля 2023 года. – Казань: «Казанский национальный исследовательский технологический университет», 2023. – С. 223-224.

195. Леус, З.Г. Способ получения концентратов углеродных наноматериалов марки «таунит» / З.Г. Леус, Е.П. Редкозубова, А.Г. Ткачев // Графен и родственные структуры: синтез, производство и применение: Материалы I Международной научно-практической конференции, Тамбов, 11–13 ноября 2015 года. – Тамбов: ИП Чеснокова А.В., 2015. – С. 153-155.

196. Нанотехнологии. Коммерческая реализация в процессе проработки // Завком
– [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://zavkom.com/otrasli/drugie-otrasli/
– Дата обращения: 01.05.2024.

197. Эбель, А.О. Влияние неионных ПАВ и их композиций на поверхностные свойства простых олигоэфиров: дис. на соиск. учен. степ. канд. хим. наук: 02.00.11 / А. О. Эбель; Казан. нац. исследоват. технол. ун-т. – Казань, 2004. – С. 185.

198. Шигабиева, Ю.А. Коллоидно-химические свойства пенообразующих и гелевых композиций с биологически активными компонентами: дис. на соиск. учен. степ. канд. хим. наук: 02.00.11 / Ю.А. Шигабиева; Казан. нац. исследоват. технол. ун-т. – Казань, 2014. – С. 158.

199. Almeida, M. Poloxamers, poloxamines and polymeric micelles: Definition, structure and therapeutic applications in cancer / M. Almeida, M. Magalhães, F. Veiga, A. Figueiras // Journal of Polymer Research. – 2018. – V. 25. – P. 1-14.

200. Predtechenskiy, M.R. New perspectives in SWCNT applications: Tuball SWCNTs. Part 1. Tuball by itself—All you need to know about it / M.R. Predtechenskiy, A.A. Khasin, A.E. Bezrodny [et al.] // Carbon Trends. – 2022. – V. 8. – P. 100175.

201. Гатауллин, А.Р. О применении метода динамического рассеяния света для определения размера частиц дисперсий углеродных нанотрубок / А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов // Вестник Технологического университета. – 2018. – Т. 21. – №. 5. – С. 19-22.

202. Шрамм, Г. Основы практической реологии и реометрии / пер. с англ. И.А. Лавыгина; под ред. В. Г. Куличихина – М.: КолосС. 2003. – 312 с.

203. Кирюхин, Д.П. Уникальная научная установка" Гамматок-100" / Д.П. Кирюхин, Г.А. Кичигина, С.Р. Аллаяров, Э.Р. Бадамшина // Химия высоких энергий. – 2019. – Т. 53. – №. 3. – С. 224-234.

204. Попов, А.Ю. Синтез и физико-химические свойства сверхсшитых полистирольных материалов ограниченного доступа / А.Ю. Попов, З.К. Блинникова, М.П. Цюрупа, В.А. Даванков // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. – 2018. – Т. 60. – №. 5. – С. 408-415.

205. Kordjazi, S. Super-hydrophilic/oleophobic chitosan/acrylamide hydrogel: an efficient water/oil separation filter / S. Kordjazi, K. Kamyab, N. Hemmatinejad // Advanced Composites and Hybrid Materials. – 2020. – V. 3. – P. 167-176.

206. Lodhi, B.A. Polysaccharide-based superporous, superabsorbent, and stimuli responsive hydrogel from sweet basil: A novel material for sustained drug release / B.A. Lodhi, M.A. Hussain, M. Sher [et al.] // Advances in Polymer Technology. – 2019. – V. 2019. –  $N_{\odot}$ . 1. – P. 9583516.

207. Farid-ul-Haq, M.A stimuli-responsive, superporous and non-toxic smart hydrogel from seeds of mugwort (Artemisia vulgaris): Stimuli responsive swelling/deswelling, intelligent drug delivery and enhanced aceclofenac bioavailability / M. Farid-ul-Haq, M. A. Hussain, M.T. Haseeb [et al.] // RSC advances. – 2020. – V. 10. – №. 34. – P. 19832-19843.

208. Токмачев, М.Г. Моделирование кинетики набухания гелей гидрофильных полимеров / М.Г. Токмачев, Н.Б. Ферапонтов, Х.Т. Тробов, О.Т. Гавлина // Учёные записки физического факультета московского университета. – 2018. – №. 5. – С. 183-191.

209. Mechtcherine, V. Testing superabsorbent polymer (SAP) sorption properties prior to implementation in concrete: results of a RILEM Round-Robin Test / V. Mechtcherine, D. Snoeck, C. Schröfl [et al.] // Materials and Structures. – 2018. – V. 51. – P. 1-16.

210. Zhang, K. Protocol efficiently measuring the swelling rate of hydrogels / K. Zhang,
W. Feng, C. Jin // MethodsX. - 2020. - V. 7. - P. 100779.

211. Сушинская, О.А. Методы исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных лекарственных форм / О.А. Сушинская, Н.С. Голяк, В.М. Царенков // Вестник фармации. – 2019. – Т. 86. – №. 4. – С. 86-96.

212. Миронов, А.Н. Стандартные образцы в практике зарубежного и отечественного фармацевтического анализа / А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, Е.И.

Саканян [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – №. 3. – С. 56-60.

213. Абрамов, В. Получение и свойства полимерных гелей с фуллеренами и поверхностно-активными веществами / В. Абрамов, А.А. Бергилевич, С.А. Богданова // «Молодежь и наука» : Материалы международной научнопрактической конференции старшеклассников, студентов и аспирантов. В 2-х томах, Нижний Тагил, 27 мая 2022 года. – Нижний Тагил: «Нижнетагильский технологический институт федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 2022. - С. 279-282. 214. Гатауллин, А.Р. Получение и свойства гелей с углеродными нанотрубками и поверхностно-активными веществами / А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, В. Абрамов, Ю.Г. Галяметдинов / «Кирпичниковские чтения» : сборник тезисов докладов, Казань, 29 марта – 02 2021 года. Том 2. – Казань: [б. и.], 2021. – С. 143-145.

215. Абрамов, В. Получение устойчивых дисперсий углеродных наночастиц в растворах неионогенных поверхностно-активных веществ / В. Абрамов, А.А. Бергилевич, А.Р. Гатауллин, С. А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов / «КоМУ-2022» : Материалы XIV Всероссийской школы-конференции молодых ученых с международным участием, Ижевск, 05–09 декабря 2022 года. – Ижевск: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр «Уральского отделения Российской академии наук», 2022. – С. 14-15.

216. Ткачев, А.Г. Углеродные наноматериалы серии «Таунит»: производство и применение / А.Г. Ткачев, А.В. Мележик, Т.П. Дьячкова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2013. – Т. 56. – №. 4. – С. 55-59.

217. Sezer, N. Oxidative acid treatment of carbon nanotubes / N. Sezer, M. Koç // Surfaces and Interfaces. – 2019. – V. 14. – P. 1-8.

218. Петренко, Д.Б. Модифицированный метод Боэма для определения гидроксильных групп в углеродных нанотрубках / Д.Б. Петренко // Электронный журнал «Вестник Московского государственного областного университета. – 2012. – Т. 1. – С. 157-160.

219. Абрамов, В. Получение и исследование полимерных гелей с фуллереном С60 и поверхностно-активными веществами / В. Абрамов, А.А. Бергилевич, А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов / «Актуальные проблемы науки о полимерах» : Ш Всероссийская научная конференция (с международным участием) преподавателей и студентов вузов, Казань, 10–12 апреля 2023 года. – Казань: «Казанский национальный исследовательский технологический университет», 2023. – С. 227-229.

220. Andreev, S.M. Facile preparation of aqueous fullerene C<sub>60</sub> nanodispersions / S.M.
Andreev, D.D. Purgina, E.N. Bashkatova [et al.] // Nanotechnologies in Russia. – 2014.
– V. 9. – P. 369-379.

221. Mikheev, I.V. Green and rapid preparation of long-term stable aqueous dispersions of fullerenes and endohedral fullerenes: The pros and cons of an ultrasonic probe / I.V. Mikheev, M.O. Pirogova, L.O. Usoltseva [et al.] // Ultrasonics Sonochemistry. – 2021. – V. 73. – P. 105533.

222. Wierzbicki, M. Comparison of anti-angiogenic properties of pristine carbon nanoparticles / M. Wierzbicki, E. Sawosz, M. Grodzik [et al.] // Nanoscale research letters. – 2013. – V. 8. – P. 1-8.

223. Mchedlov–Petrossyan, N.O. Fullerenes in liquid media: an unsettling intrusion into the solution chemistry / N.O. Mchedlov–Petrossyan // Chem. Rev.  $-2013. - V. 113. - N_{\odot}. 7. - P. 5149-5193.$ 

224. Choi, J.I. Interaction of C60 with water: First-principles modeling and environmental implications / J.I. Choi, S.D. Snow, J.H. Kim, S.S. Jang // Environmental Science & Technology.  $-2015. - V. 49. - N_{\odot}. 3. - P. 1529-1536.$ 

225. Deguchi, S. Nanoparticles of Fullerene C60 from Engineering of Antiquity / S. Deguchi, S.A. Mukai, T. Yamazaki [et al.] // J. Phys. Chem. C. – 2010. – V. 114. – №. 2. – P. 849–856.

226. Богданова, С.А. Эффективность использования вискозиметра Брукфильда для исследования реологических свойств косметических средств / С.А. Богданова, Ю.А. Шигабиева, В. Абрамов / Вестник технологического университета. – 2021. – Т.24. – №.6. – С. 78-81.

227. Губин, С.П. Графен и материалы на его основе / С.П. Губин, С.В. Ткачёв // Радиоэлектроника. Наносистемы. Информационные технологии. – 2010. – Т. 2. – №. 1-2. – С. 99-137.

228. Shelke, O. A Note on the FDA's Perspective on the Reformulation of Drug Products Containing Carbomer Manufactured using Benzene as Polymerization Solvent / O. Shelke, F. Jie, B. Cai // Journal of Pharma and Drug Regulatory Affairs. -2024. - V. 6.  $- N_{\odot}$ . 1. - P. 1-7.

229. Абрамов, В. Влияние поверхностно-активных веществ на реологические свойства гелей на основе полиакриловой кислоты / В. Абрамов, С.А. Богданова, Ю.А. Шигабиева, С.И. Вольфсон / Вестник технологического университета. – 2022. – Т.25. – №.7. – С. 70-73.

230. Абрамов, В. Модифицирование реологических и электрических свойств гелей углеродными нанотрубками и неионогенными поверхностно-активными веществами / В. Абрамов, С. А. Богданова, А. Р. Гатауллин, Ю. Г. Галяметдинов // Вестник Технологического университета. – 2023. – Т. 26. – №. 10. – С. 125-128.

231. Абрамов, В. Полимерные гели, модифицированные углеродными наночастицами и неионогенными ПАВ / В. Абрамов, С.А. Богданова, А.Р. Гатауллин, Ю.Г. Галяметдинов / «Поверхностные явления в дисперсных системах» : Всероссийская конференция, посвященная 125-летию со дня рождения выдающегося советского ученого, академика АН СССР Петра Александровича Ребиндера, Москва, 02–06 октября 2023 года. – Москва: «Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук», 2023. – С. 148.
232. Абрамов, В. Влияние неионогенных ПАВ и дисперсий углеродных нанотрубок на структурно-механические свойства полимерных гелей / В. Абрамов, А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов / «Достижения молодых

ученых: химические науки» : Тезисы докладов VII Всероссийской (заочной) молодежной конференции, Уфа, 19–20 мая 2022 года. – Уфа: «Башкирский государственный университет», 2022. – С. 276-278.

233. Gataullin, A.R. Preparation of Carbon Nanotube Dispersions in Solutions of Ethoxylated Fatty Alcohols for Modifying Gel Systems / A.R. Gataullin, V.A. Abramov, S.A. Bogdanova [et al.] // Colloid Journal. – 2024. – P. 1-12.

234. Kidd, B.E. Multiscale lithium and counterion transport in an electrospun polymer-gel electrolyte / B.E. Kidd, S.J. Forbey, F.W. Steuber [et al.] // Macromolecules. – 2015.
– V. 48. – №. 13. – P. 4481-4490.

235. Jia, M. Correlating ionic conductivity and microstructure in polyelectrolyte hydrogels for bioelectronic devices / M. Jia, L. Luo, M. Rolandi // Macromolecular Rapid Communications. -2022. -V. 43.  $-N_{\odot}$ . 6. -P. 2100687.

236. Lee, C.J. Ionic conductivity in polyelectrolyte hydrogels / C.J. Lee, H. Wu, Y. Hu
[et al.] // Macromolecules. – 2016. – V. 49. – №. 23. – P. 9239-9246.

237. Абрамов, В. Получение и реологические свойства наномодифицированных гелевых систем с неионогенными поверхностно-активными веществами / В. Абрамов, А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, Ю.Г. Галяметдинов // «КоМУ-2021» : Материалы XIII школы-конференции молодых ученых, Ижевск, 18–22 октября 2021 года. – Ижевск: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр «Уральского отделения Российской академии наук», 2021. – С. 130-131.

238. Khan, W. Carbon nanotube-based polymer composites: synthesis, properties and applications / W. Khan, R. Sharma, P. Saini // Carbon nanotubes-current progress of their polymer composites. -2016. - V. 1. - P. 1-45.

239. Пенькова, А.В. Производные фуллерена как нанодобавки для полимерных композитов / А.В. Пенькова, Л.Б. Пиотровский, Д.А. Маркелов, А.С. Семисалова // Успехи химии. – 2017. – Т. 86. – №. 6. – С. 530-566.

240. Бадамшина, Э.Р. Модификация свойств полимеров путем допирования фуллереном С60 / Э.Р. Бадамшина, М.П. Гафурова // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. – 2008. – Т. 50. – №. 8. – С. 1572-1584.

241. Novoselov, K.S. Electric field effect in atomically thin carbon films / K.S Novoselov, A.K. Geim, S.V. Morozov [et al.] // science. – 2004. – V. 306. – №. 5696. – P. 666-669.

242. Stankovich, S. Graphene-based composite materials / S. Stankovich, D. A. Dikin,
G. H. Dommett [et al.] // Nature. - 2006. - V. 442. - №. 7100. - P. 282-286.

243. Ramanathan, T. Functionalized graphene sheets for polymer nanocomposites / T. Ramanathan, A.A. Abdala, S. Stankovich [et al.] // Nature nanotechnology. – 2008. – V.
3. – №. 6. – P. 327-331.

244. Barreiro-Iglesias R. Thermal and FTIR characterization of films obtained from carbopol/surfactant aqueous solutions / R. Barreiro-Iglesias, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro // Journal of thermal analysis and calorimetry. -2002. - V. 68. - P. 479-488.245. Petrovic, D. Applications of anti/prooxidant fullerenes in nanomedicine along with fullerenes influence on the immune system / D. Petrovic, M. Seke, B. Srdjenovic, A. Djordjevic [et al.] // Journal of nanomaterials.  $-2015. - V. 16. - N_{\odot}. 1. - P. 279-279.$ 

246. Zaharescu, T. Radiation modified polymers for medical applications / T. Zaharescu, G.H.C. Varca // Radiation Physics and Chemistry. – 2022. – V. 194. – P. 110043.

247. El-Sawy, N.M. Radiation development of pH-responsive (xanthan-acrylic acid)/MgO nanocomposite hydrogels for controlled delivery of methotrexate anticancer drug / N.M. El-Sawy, A.I. Raafat, N.A. Badawy, A. M. Mohamed [et al.] // International journal of biological macromolecules. – 2020. – V. 142. – P. 254-264.

248. Demeter, M. Network structure studies on  $\gamma$ -irradiated collagen–PVP superabsorbent hydrogels / M. Demeter, M. Virgolici, C. Vancea [et al.] // Radiation Physics and Chemistry. – 2017. – V. 131. – P. 51-59.

249. Ashfaq, A. Polymerization reactions and modifications of polymers by ionizing radiation / A. Ashfaq, M.C. Clochard, X. Coqueret [et al.] // Polymers. – 2020. – V. 12. – №. 12. – Р. 2877.

250. Nho, Y.C. Preparation of poly (acrylic acid) hydrogel by radiation crosslinking and its application for mucoadhesives / Y.C. Nho, J.S. Park, Y.M. Lim // Polymers. – 2014. – V. 6. –  $N_{2}$ . 3. – P. 890-898.

251. Micutz, M. Hydrogels obtained via  $\gamma$ -irradiation based on poly (acrylic acid) and its copolymers with 2-hydroxyethyl methacrylate / M. Micutz, R.M. Lungu, V. Circu [et al.] // Applied Sciences. – 2020. – V. 10. – No. 14. – P. 4960.

252. Jeong, J.O. Preparation of radiation cross-linked poly (Acrylic acid) hydrogel containing metronidazole with enhanced antibacterial activity / J.O. Jeong, J.S. Park, E.J. Kim [et al.] // International Journal of Molecular Sciences.  $-2019. - V. 21. - N_{\odot}. 1. - P.$  187.

253. Silindir, M. The effect of radiation on a variety of pharmaceuticals and materials containing polymers / M. Silindir, Y. Özer // PDA J. Pharm Sci. and Tech. – 2012. – V.
66. – P. 184-199.

254. Galante, R. Sterilization of hydrogels for biomedical applications: A review / R.
Galante, T.J. Pinto, R. Colaco, A.P. Serro [et al.] // Journal of Biomedical Materials
Research Part B: Applied Biomaterials. – 2018. – V. 106. – №. 6. – P. 2472-2492.

255. Adams, I. The formulation and sterilization of a surgical lubricant gel based on carboxypolymethylene / I. Adams, S.S. Davis // J. Pharm. Pharmacol.  $-1973. - V. 25. - N_{\odot}. 8. - P. 640-646.$ 

256. Deshpande, S. Sustained release ophthalmic formulations of pilocarpine / S. Deshpande, S. Shirolkar // J. Pharm. Pharmacol. – 1989. – V. 41. – No. 3. – P. 197–200. 257. Saez, V. Rheological effect of gamma radiation on gel-like formulation: appraisal for the construction of radiopharmaceuticals for cutaneous application / H.J. Saez, H.J. Khoury, M.I.B. da Silva [et al.] // Radiat. Phys. Chem. – 2018. – V. 145. – P. 19–25.

258. Lima-Ribeiro, M.H.M. In vitro evaluation of gamma irradiation on a gel formulation of Cratylia mollis: rheological properties and microbiological control / M.H.
M. Lima-Ribeiro, R. Santos-Oliveira, M.F. De Santana [et al.] // Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. – 2012. – V. 2. – №. 2. – P. 20089.

259. Tonglairoum, P. Effects of gamma rays on the physical stability of carbomers and cellulose derivatives gel bases / P. Tonglairoum, T. Ngawhirunpat, P. Opanasopit, S. Panomsuk [et al.] // Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences.  $-2017. - V. 12. - N_{\odot}. 2. - P. 31-39.$ 

260. Singh, B. Radiation induced graft copolymerization of graphene oxide and carbopol onto sterculia gum polysaccharide to develop hydrogels for biomedical applications / B. Singh, B. Singh // FlatChem. – 2020. – T. 19. – P. 100151.

261. Смагина, В.В. Полимерная композиция, устойчивая к радиационному облучению / В.В. Смагина, К.И. Киенская, М.В. Сардушкин [и др.] // Региональные геосистемы. – 2017. – Т. 39. – №. 11. – С. 90-96.

262. Allayarov, S.R. Influence of  $\gamma$ -radiation on thermal destruction of a cross-linked acrylic polymer / S.R. Allayarov, M.P. Confer, S.A. Bogdanova // Polymer Degradation and Stability. – 2021. – V. 191. – P. 109697.

263. Шаймухаметова, И.Ф. Влияние гамма-облучения на гелеобразующую способность сшитого акрилового полимера / И.Ф. Шаймухаметова, Ю.А. Шигабиева, С.А. Богданова, С.Р. Аллаяров // Химия высоких энергий. – 2020. – Т. 54. – №. 2. – С. 122-125.

264. Schott, H. Swelling kinetics of polymers / H. Schott // Journal of Macromolecular Science, Part B: Physics. – 1992. – V. 31. – №. 1. – P. 1-9.

265. Micutz, M. Hydrogels obtained via  $\gamma$ -irradiation based on poly (acrylic acid) and its copolymers with 2-hydroxyethyl methacrylate / M. Micutz, R.M. Lungu, V. Circu [et al.] // Applied Sciences. – 2020. – V. 10. – No. 14. – P. 4960.

266. Абрамов, В. Реологические свойства гелевых систем на основе гаммаоблученной редкосшитой полиакриловой кислоты / В. Абрамов, А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова [и др.] // Химия высоких энергий. – 2023. – Т. 57. – №. 6. – С. 460-464.

267. Huszank, R. Investigation of chemical changes in PMMA induced by 1.6 MeV He+ irradiation by ion beam analytical methods (RBS-ERDA) and infrared spectroscopy (ATR-FTIR) / R. Huszank, E. Szilágyi, Z. Szoboszlai, Z. Szikszai // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. -2019. - V.450. - P.364-368.

268. Гатауллин, А.Р. Исследование влияния гамма-облучения на реологические свойства полимерных гелей / А.Р. Гатауллин, В. Абрамов, С.А. Богданова, С.Р. Аллаяров / «КоМУ-2022» : Материалы XIV Всероссийской школы-конференции

молодых ученых с международным участием, Ижевск, 05–09 декабря 2022 года. – Ижевск: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр «Уральского отделения Российской академии наук», 2022. – С. 80-81.

269. Махлис, Ф.А. Экспериментальные вопросы радиационного материаловедения полимеров / Ф.А. Махлис // Атомная энергия. – 1969. – Т. 27. – №. 4. – С. 323-330.

270. Абрамов, В. Физико-химические, термодинамические и токсикологические свойства гамма-облученного гелеобразующего редко-сшитого акрилового полимера / В. Абрамов, А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, С.В. Демидов, У.Ю. Аллаярова, Е.Н. Климанова, Т.Е. Сашенкова, Д.В. Мищенко, С.Р. Аллаяров // «Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность – 2023» : Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции, Севастополь, 18–21 сентября 2023 года. – Севастополь: «Севастопольский государственный университет», 2023. – С. 575-579.

271. Абрамов, В. Интенсификация высвобождения лекарственных веществ из полимерных гелей / В. Абрамов, С.А. Богданова, А.Р. Гатауллин, С.Р. Аллаяров, Ю.Г. Галяметдинов // «ХимБиоSeasons 2024» : Сборник тезисов докладов Х юбилейного всероссийского форума молодых исследователей, Калининград, 15–20 апреля 2024 года. – Калининград: «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», 2024. – С. 197.

272. Абрамов, B. Полимерные модифицированные гели, углеродными наночастицами и неионогенными ПАВ / В. Абрамов, С.А. Богданова, А.Р. Гатауллин, Ю.Г. Галяметдинов / VI Международная конференция по коллоидной химии и физико-химической механике (ІС ССРСМ), Казань, 23-26 октября 2023 года. – Казань: «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное ФГБУН структурное подразделение «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», 2023. – C. 121.

273. Абрамов, В. Изучение и оптимизация процессов высвобождения активных компонентов из полимерных гелей, модифицированных углеродными наночастицами / В. Абрамов, С.А. Богданова, А.Р. Гатауллин, Ю.Г. Галяметдинов / «Достижения современной науки: биотехнология, химия и фармация (БТХФ-2023)» : Сборник материалов I Всероссийской научно-практической конференции, Симферополь, 25–27 октября 2023 года. – Симферополь: [б. и.], 2023. – С. 109-110. 274. Mousavi, S.Z. Fullerene nanoparticle in dermatological and cosmetic applications / S.Z. Mousavi, S. Nafisi, H.I. Maibach // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2017. – V. 13. – №. 3. – Р. 1071-1087.

275. Fintzou, A.T. Changes in physicochemical and mechanical properties of  $\gamma$ irradiated polypropylene syringes as a function of irradiation dose / A.T. Fintzou, A.V.
Badeka, M.G. Kontominas, K.A. Riganakos // Radiation Physics and Chemistry. – 2006.
– V. 75. – No. 1. – P. 87-97.

276. Абрамов, В. Модификация полимерных гелевых систем углеродными наноструктурами / В. Абрамов, С.А. Богданова, А.Р. Гатауллин, С.Р. Аллаяров, Ю.Г. Галяметдинов // «Полимеры – 2024» : Сборник тезисов Девятой Всероссийской Каргинской конференции, Москва, 01–03 июля 2024 года. – Москва: «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 2024. – С.437.

277. Абрамов, В. Получение и исследование гелевых систем с фуллереном C60 / В. Абрамов, А.А. Бергилевич, А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова / «Жить в XXI веке – 2023»: Сборник конкурсных работ на лучшую научно-исследовательскую работу студентов и аспирантов КНИТУ, посвящённый году педагога и наставника. – Красноярск: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-инновационный центр», 2023. – С. 167-171.

278. Аллаярова, У.Ю. Влияние гамма-облучения на токсичность редкосшитой полиакриловой кислоты и геля на его основе / У.Ю. Аллаярова, Е.Н. Климанова, Т.Е. Сашенкова, В. Абрамов, А.Р. Гатауллин, С.А. Богданова, С.В. Демидов, Д.В. Мищенко, С.Р. Аллаяров // Химия высоких энергий. – 2024. – Т. 58. – №. 2. – С. 100–106.