

УДК 544.016, 543.421.424, 543.442.2, 544.252, 532.135

**Н. М. Селиванова, А. И. Галеева, Ю. Г. Галяметдинов**

**БИОСОВМЕСТИМЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ  
НА ОСНОВЕ  $\kappa$ -КАРРАГИНАНА И НЕИОННЫХ СУРФАКТАНТОВ**

Казанский национальный исследовательский технологический университет,  
К. Маркса, д. 68, 420015 Казань, Россия. E-mail: natsel@mail.ru

*Созданы биосовместимые транспортные бинарные и тройные системы доставки биоактивных субстанций на основе биополимера ( $\kappa$ -каррагинана) и неионных сурфактантов в водных средах. Исследовано жидкокристаллическое поведение систем. Найдены температурные границы формирования лиомезофаз. С использованием модели простой диффузии, исследован *in vitro* процесс высвобождения (релизинга) рибофлавина из синтезированных лиотропных систем. Изучены вязкоупругие свойства. Проведен анализ кривых течения в рамках различных реологических моделей. Выявлены основные закономерности влияния типа надмолекулярной организации систем (ламеллярной и гексагональной), реологических характеристик на процесс высвобождение лекарственного препарата.*

**Ключевые слова:** лиотропные жидкие кристаллы, биосовместимые системы,  $\kappa$ -каррагинан, неионные ПАВ, реология, модель течения, релизинг, рибофлавин.

**DOI:** 10.18083/LCApp.2020.2.23

*N. M. Selivanova, A. I. Galeeva, Yu. G. Galyametdinov*

**BIOCOMPATIBLE DELIVERY SYSTEMS  
BASED ON  $\kappa$ -CARRAGEENAN AND NONIONIC SURFACTANTS**

Kazan National Research Technological University,  
68 Karl Marx St., Kazan, 420015, Russia. E-mail: natsel@mail.ru

*Biocompatible transport binary and ternary delivery systems of bioactive substances based on biopolymer ( $\kappa$ -carrageenan) and nonionic surfactants in aqueous media have been created. Their liquid crystal properties were studied. The temperature regions of the lyomesophase formation were found. The *in vitro* process of releasing riboflavin from the synthesized lyotropic systems was studied using a simple diffusion model. Viscoelastic properties were studied. The analysis of flow curves in the framework of various rheological models was carried out. The basic patterns on the influence of the supramolecular organization type of system (lamellar and hexagonal) and rheological characteristics on drug release were revealed.*

**Key words:** lyotropic liquid crystals, biocompatible systems,  $\kappa$ -carrageenan, rheology, flow model, release, riboflavin.

## Введение

В настоящее время актуальным направлением химии является поиск путей создания полифункциональных наносистем широкого спектра практического использования. В этом плане выделяется область биомедицины, где разработка наноносителей для доставки лекарственных препаратов является актуальной и значимой задачей. Большое количество физиологически активных веществ, имеющих высокий терапевтический потенциал, обладающих биохимический и фармакологической активностью, не становятся лекарственными препаратами. Это обусловлено нежелательными побочными эффектами, а также проблемами, связанными с проникновением в клетки и слабой фиксацией в тканях, подвергаемых терапевтическому воздействию. Решением данной задачи является разработка стабильных наноносителей для адресной доставки биологически активных веществ, а также их применения в качестве органических стабилизирующих матриц в разработке неоргано-органических гибридных нанокомпозитов. Использование наноносителей для биоактивных субстратов позволяет улучшить их стабильность, биодоступность и биосовместимость, а также уменьшить количество побочных эффектов. В этом плане интерес представляют лиотропные жидкокристаллические (ЛЖК) системы. Самоорганизованные ЛЖК-мезофазы позволяют регулировать концентрацию, размеры и надмолекулярную архитектуру молекулярных структур в макромасштабах путем варьирования состава и температуры системы. Анализ литературных данных показывает потенциальные возможности создания систем доставки на основе ламеллярных, обратных гексагональных и различных типов прямых и обратимых кубических мезофаз [1–3]. Возможность формирования различных типов мезофаз с поровым пространством прямых и обратных коллоидных структур позволяет инкапсулировать как гидрофобные, так и гидрофильные субстанции [4, 5].

Для создания биосовместимых систем доставки наиболее перспективными являются биополимеры натурального происхождения. Каррагинан, линейный сульфатированный галактан, полученный из красных морских водорослей, широко используется в пищевой промышленности в качестве загустителей и стабилизаторов. Было показано, что каррагинаны применяются для создания систем с

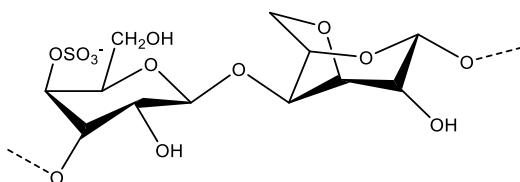
контролируемым высвобождением активных веществ, обеспечивающих пролонгированное действие и улучшающих биодоступность лекарственного препарата [6]. На основе каррагинанов получают микрокапсулированные и таблетированные формы лекарственных препаратов, его используют в качестве эффективных комплексообразователей для некоторых транквилизаторов и антибиотиков [7].

Ранее нами изучались биосовместимые системы на основе хитозана и уксусной кислоты, а также тройные системы хитозана/уксусная кислота/нейтральный ПАВ [8]. Построены фазовые диаграммы состояния, исследованы реологические свойства и изучена кинетика высвобождения флуорофора родамина 6G.

Целью данной работы являлся поиск условий создания новых биосовместимых, нетоксичных систем на основе биополимера  $\kappa$ -каррагинана и воды, а также тройных систем  $\kappa$ -каррагинан/вода/нейтральные сурфактанты, обладающих жидкокристаллическими свойствами.

## Эксперимент

Объектами исследования являлись бинарные системы на основе биополимера  $\kappa$ -каррагинана, воды и тройные системы, содержащие нейтральные ПАВ с различным числом оксиэтилированных групп: монододециловый эфир декаэтиленгликоля  $C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_{10}H$  ( $C_{12}EO_{10}$ ), монододециловый эфир тетраэтиленгликоля  $C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_4H$  ( $C_{12}EO_4$ ). В работе использовался сульфатированный растительный полисахарид –  $\kappa$ -каррагинан фирмы «Aldrich», степень чистоты не менее 98 %. Структурная формула представлена на рис. 1. Все реагенты фирмы «Aldrich» использовались без дополнительной обработки.



*Rис. 1. Структурная формула  $\kappa$ -каррагинана*

*Fig. 1. Structural formula of  $\kappa$ -carrageenan*

Бинарные системы готовились растворением расчетного количества к-каррагинана в горячей воде. Тройные системы получали смешением компонентов при определенных массовых соотношениях в стеклянных виалах, при варировании концентрации биополимера, ПАВ и воды. Системы выдерживались при 25 °C в течение 14 дней перед использованием.

Изучение жидкокристаллических свойств и идентификацию мезофаз проводили методом поляризационной оптической микроскопии (ПОМ). Измерения проводили на поляризационном микроскопе *Olympus BX51* с нагревательной системой *Linkam*. Для определения температур фазового перехода проводили нагревание образцов со скоростью 5 °C/мин. Температуры фазового перехода мезофаза – изотропная жидкость регистрировали с точностью ±2 °C.

Для изучения высвобождения *in vitro* из ЛЖК применяли трансмембранный модель пассивной диффузии. В качестве лекарственного препарата и одновременно флуоресцентной метки использовали рибофлавин. Массоперенос флуорофора из исследуемых образцов ЛЖК-систем изучали, используя диффузионную ячейку Франца. Диффузионная ячейка состоит из донорной и акцепторной частей, разделенных мембраной, через которую диффундирует биоактивная субстанция в приемную среду. Акцепторная часть имеет отвод для отбора пробы, проводимый через фиксированные промежутки времени. На мембрану в донорную часть ячейки помещали образец ЛЖК с флуорофором, в акцепторную часть – приемную среду – бидистиллированную воду и магнитную мешалку. В качестве мембранны использовался мембранный фильтр MF – *Millipore* фирмы *StarLab Scientific* из биологически инертного политетрафторэтилена, размер пор 0,45 мкм, диаметр мембранны 13 мм.

Концентрацию рибофлавина в приемной среде оценивали спектрофотометрически на сканирующем двулучевом спектрофотометре *Lambda 35*. Пробу объемом 3 см<sup>3</sup> отбирали и переносили в спектрофотометрическую кювету, а после измерения сразу возвращали в акцепторную часть ячейки Франца. Значения  $C_k$  рассчитывали по формуле

$$C_k = A_{\max} / \epsilon_{\max}, \quad (1)$$

где  $A$  – оптическая плотность при  $\lambda_{\max} = 264$  нм,  $\epsilon_{\max}$  – молярный коэффициент экстинкции опреде-

ляли линейной калибровочной зависимости ( $\epsilon = 6743,7 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ).

Количество вещества  $Q_k$ , продиффундировавшее через единицу площади поверхности мембранны за время  $t$ , рассчитывали по формуле

$$Q_k = C_k \cdot V / S_0, \quad (2)$$

где  $C_k$  – экспериментально определенная концентрация целевого компонента, используя формулу 1 в приемной среде в момент времени  $t$ ,  $V$  – объем приемной среды (6 см<sup>3</sup>),  $S_0$  – площадь, через которую идет диффузия, равная площади отверстия ячейки Франца (0,64 см<sup>2</sup>).

Изучение реологических свойств проводили на программируемом вискозиметре Брукфильда DV-II+PRO с измерительной системой конус/плита, имеющей электронную систему регулирования зазора, угол конуса 0,8 град, радиус конуса 2,4 см. Деформирование образцов производилось при разных скоростях сдвига в диапазоне от 0,01 с<sup>-1</sup> до 60 с<sup>-1</sup>. Измерения выполнялись при температуре 25 °C. Анализ экспериментальных данных проводился с использованием программы *Rheocalc 32*.

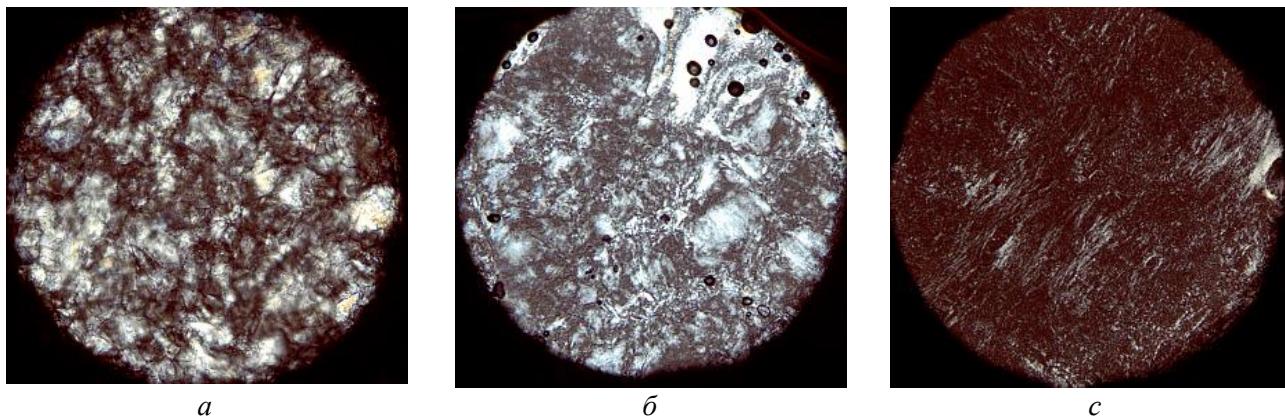
## Результаты и их обсуждение

### Фазовое поведение систем на основе к-каррагинана

В данной работе представлен подход к созданию эффективных жидкокристаллических транспортных систем биомедицинского назначения на основе биосовместимого, биоразлагаемого и многофункционального биополимера к-каррагинана (Carr). Методом ПОМ исследованы ЖК-свойства лиотропных систем (рис. 2).

Найдены концентрационные и температурные области формирования лиомезофаз. Для целенаправленного изменения структуры и свойств полученных бинарных систем были подготовлены ЛЖК, содержащие ПАВ: C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> и C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>.

Как следует из рис. 2, образцы систем обладают двулучепреломлением и в поляризованном свете проявляют негеометрические текстуры образцы систем Carr/H<sub>2</sub>O, Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>. Для системы Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> отчетливо проявляется текстура, характерная для ламеллярной мезофазы.



*Rис. 2. Текстуры, наблюдаемые в поляризованном свете, для образцов систем Carr/H<sub>2</sub>O (а), Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> (б), Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> (с)*

*Fig. 2. Textures observed in polarized light for the systems of Carr/H<sub>2</sub>O (a), Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> (b), Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> (c)*

Исследования методом ПОМ показали, что при увеличении содержания κ-каррагинана в мезофазе от 2,5 до 3,75 мас. % повышается температура фазового перехода с 55 до 58 °С. Для тройных

систем характерен более широкий диапазон существования лиотропной системы. Температуры фазовых переходов и состав систем приведены в табл. 1.

**Таблица 1. Типы и температуры фазовых переходов для ЛЖК, полученные методом ПОМ**

Table 1. Types and temperatures of phase transitions for LLC obtained by POM method

Система	Состав	Тип мезофазы	T <sub>ф.п.</sub> , °C
Carr/H <sub>2</sub> O	2,5/97,5 мас. %	H	55,0
Carr/H <sub>2</sub> O	3,75/96,25 мас. %	H	58,0
Carr/H <sub>2</sub> O/C <sub>12</sub> EO <sub>4</sub>	5/85/10 мас. %	L	65,5
Carr/H <sub>2</sub> O/C <sub>12</sub> EO <sub>10</sub>	5/85/10 мас. %	H	71,0

#### *Высвобождение рибофлавина из бинарных Carr/H<sub>2</sub>O и тройных Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>, Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> систем*

Для оценки эффективности использования биосовместимых ЛЖК-мезофаз в качестве транспортных систем была исследована кинетика высвобождения рибофлавина из бинарных и тройных систем. На рисунке 3 приведены кинетические данные релизинга рибофлавина из образца бинарной системы Carr/H<sub>2</sub>O (2,5/97,5 % мас.).

Как следует из полученных данных, быстрое высвобождение наблюдается в начальный момент

времени, далее процесс замедляется и выходит на плато при 320 мин.

Величины массопереноса рибофлавина, рассчитанные по уравнениям 1, 2, и соответствующие кинетические кривые релизинга из тройных систем представлены на рис. 4.

Полученные значения времени высвобождения и скорость процесса на различных участках кинетической кривой для исследуемых систем обобщены в табл. 2.

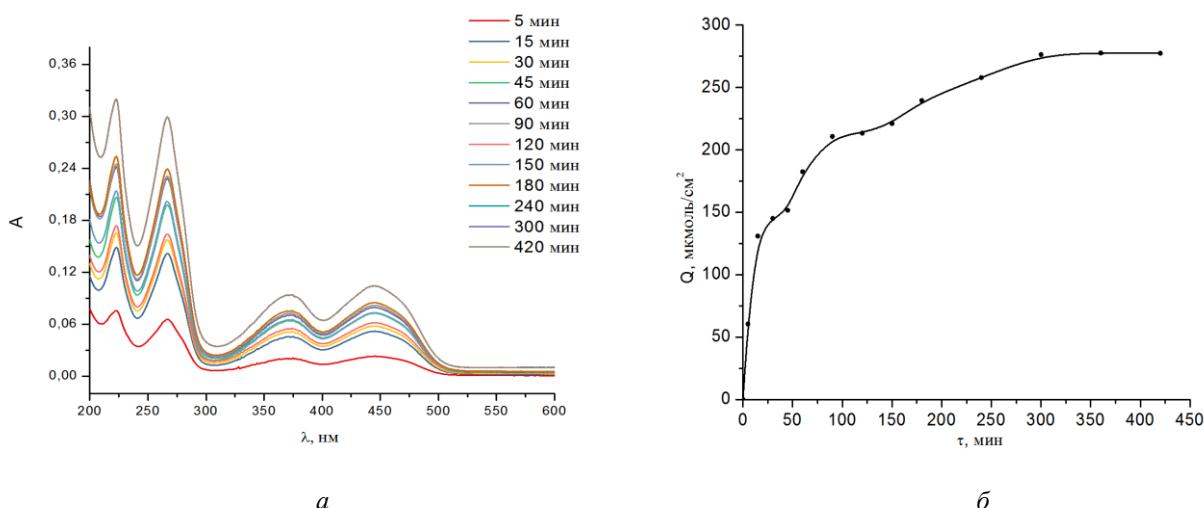


Рис. 3. Спектры поглощения выделившегося рибофлавина через определенные промежутки времени (а) и кинетическая кривая (б) для образца системы Carr/H<sub>2</sub>O (2,5/97,5 мас. %)

Fig. 3. Absorption spectra of riboflavin released over certain time intervals (a) and the kinetic curve (b) of the Carr/H<sub>2</sub>O system (2,5/97,5 wt. %)

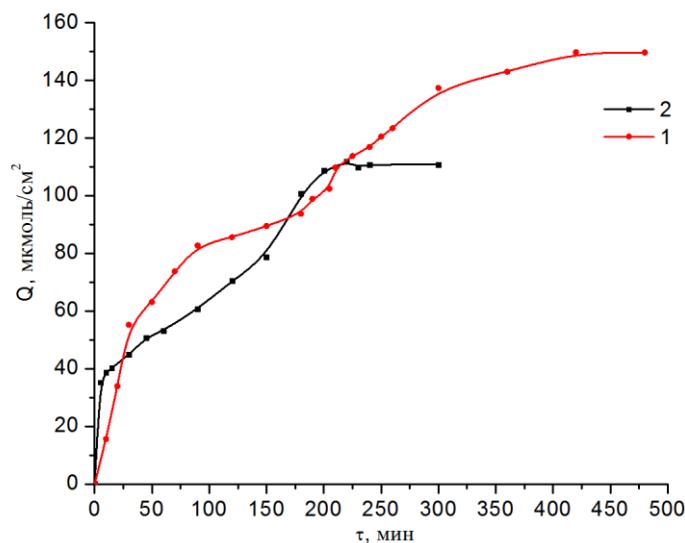


Рис. 4. Кинетика релизинга витамина В12 из систем: 1 – Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> (5/85/10 мас. %) и 2 – Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> (5/85/10 мас. %)

Fig. 4. The release kinetics of vitamin B12 from the systems: 1 – Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> (5/85/10 wt. %) and 2 – Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> (5/85/10 wt. %)

Таблица 2. Кинетические параметры релизинга витамина В2 из исследуемых систем

Table 2. Kinetic parameters of vitamin B2 released from the studied systems

Система	Состав	$\tau$ , мин	Скорость релизинга $dQ/d\tau$ , мкмоль /см <sup>2</sup> · мин
Carr/H <sub>2</sub> O	2,5/97,5 мас. %	320	8,73 ( $0 \leq \tau \leq 15$ ) 1,06 ( $15 \leq \tau \leq 90$ ) 0,31 ( $95 \leq \tau \leq 300$ )
Carr/H <sub>2</sub> O	3,75/96,25 мас. %	150	4,71 ( $5 \leq \tau \leq 40$ ) 1,37 ( $45 \leq \tau \leq 70$ ) 0,81 ( $75 \leq \tau \leq 150$ )
Carr/H <sub>2</sub> O/C <sub>12</sub> EO <sub>4</sub>	5/85/10 мас. %	420	1,8 ( $0 \leq \tau \leq 30$ ) 0,45 ( $30 \leq \tau \leq 90$ ) 0,22 ( $90 \leq \tau \leq 300$ )
Carr/H <sub>2</sub> O/C <sub>12</sub> EO <sub>10</sub>	5/85/10 мас. %	225	7,12 ( $0 \leq \tau \leq 5$ ) 0,30 ( $5 \leq \tau \leq 150$ ) 0,47 ( $155 \leq \tau \leq 220$ )

Как следует из данных табл. 2, исследуемые системы в зависимости от соотношения компонентов характеризуются различной кинетикой массо-переноса рибофлавина. Следует отметить, что для всех систем отсутствует индукционный период. Для бинарных Carr/H<sub>2</sub>O лимезофаз релизинг зависит от состава системы. Так, небольшое увеличение воды в системе при уменьшении содержания каррагинана приводит к увеличению времени высвобождения в 2 раза (табл. 2). На кинетических кривых бинарных систем выделяются три участка с различной скоростью релизинга. Максимальное высвобождение наблюдается в начальный момент времени.

В тройных системах Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> и Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> при одинаковом массовом содержании компонентов можно проследить влияние надмолекулярной организации на скорость релизинга. Так, в случае ламеллярной мезофазы (Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>) наблюдается высокая скорость высвобождения в первые 30 мин и далее замедленный релизинг с максимальным временем 420 мин. В системах с гексагональной структурой Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> с максимальной скоростью высвобождение рибофлавина идет в первые 5 мин. Полное высвобождение достигается за 225 мин.

Наиболее эффективной системой с замедленным релизингом является ЛЖК Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>.

*Реологические свойства бинарных Carr/H<sub>2</sub>O и тройных Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>, Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> систем*

С целью оценки влияния вязкоупругих свойств ЛЖК на релизинг биосубстанций были проведены реологические исследования. На рисунке 5 представлены кривые вязкости  $\eta(\gamma)$  образцов исследуемых систем. Для бинарных систем Carr/H<sub>2</sub>O при увеличении концентрации к-каррагинана в мезофазе от 2,5 до 3,75 мас. % наблюдалось понижение значений вязкости во всем диапазоне скоростей сдвига. Эти результаты показывают хорошую корреляцию со временем высвобождения рибофлавина для данных систем. С увеличением содержания H<sub>2</sub>O вязкость данных бинарных систем увеличивается и время релизинга витамина B2 повышается в 2 раза (табл. 2).

Анализ кривых вязкости полученных систем показал, что при увеличении содержания Carr до 5 мас. % и добавление 10 мас. % ПАВ способствует формированию более высоковязких ЛЖК по сравнению с бинарными ЛЖК.

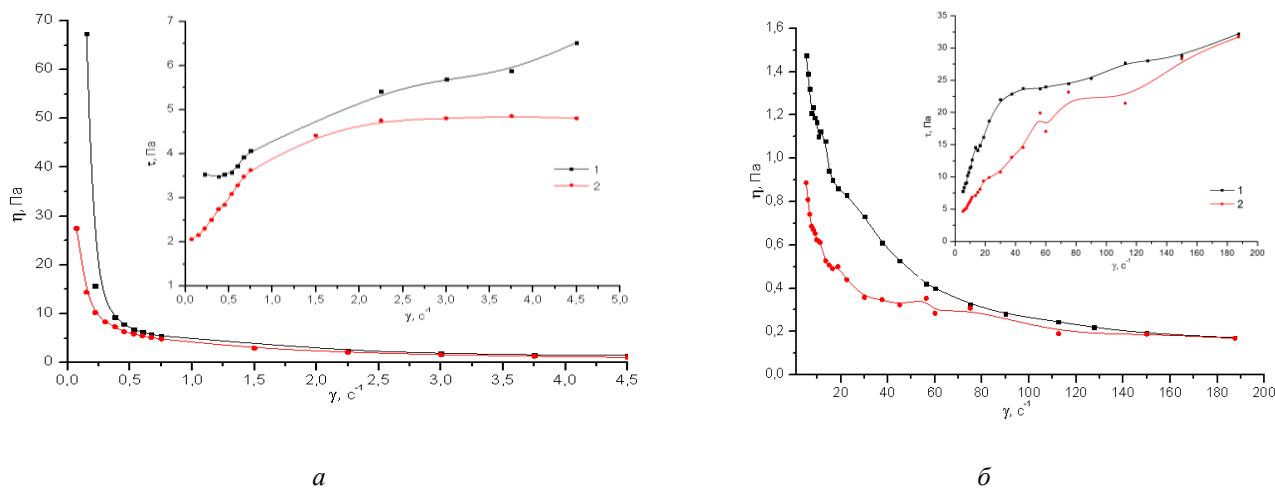


Рис. 5. Кривые вязкости и течения при малых (a) и больших (б) скоростях сдвига для систем:  
1 – Carr/H<sub>2</sub>O (2,5/97,5 мас. %) и 2 – Carr/H<sub>2</sub>O (3,75/96,25 мас. %)

Fig. 5. Viscosity and flow curves at small (a) and large (b) shear rates for the systems:  
1 – Carr/H<sub>2</sub>O (2,5/97,5 wt. %) and 2 – Carr/H<sub>2</sub>O (3,75/96,25 wt. %)

Для системы Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> наблюдаются высокие значения вязкости при малых скоростях сдвига (рис. 6.), что связано с наличием структурных единиц течения больших размеров. При высоких скоростях сдвига ламеллярные слои подвергаются сжатию и легко ориентируются в направле-

нии сдвигового потока, что обусловливает снижение вязкости. Полученные данные согласуются со временем высвобождения рибофлавина для систем на основе C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>, которое для ЛЖК Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> 5/85/10 % мас. составило 420 мин.

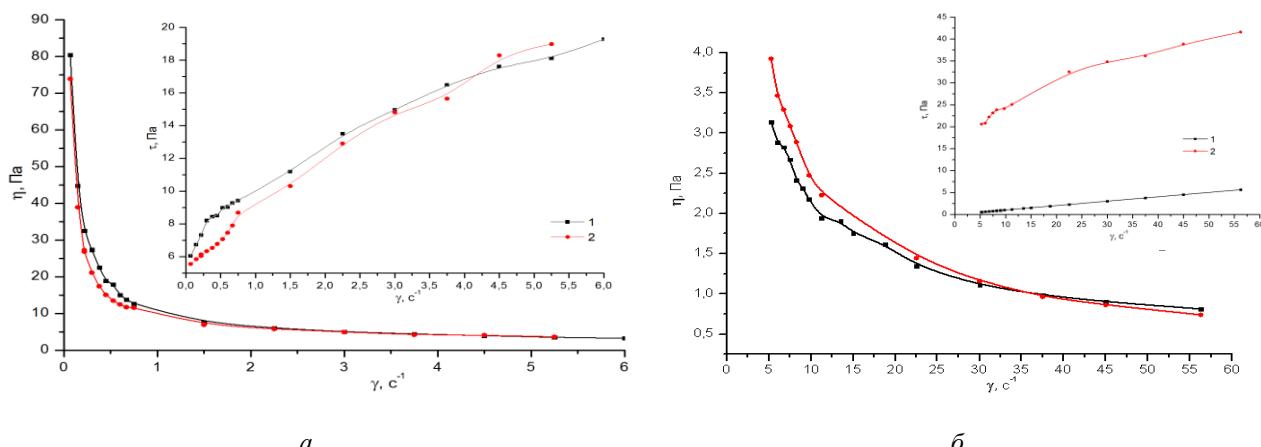


Рис. 6. Кривые вязкости и течения при малых (а) и больших (б) скоростях сдвига для систем:  
1 – Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> (5/85/10 мас. %) и 2 – Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> (5/85/10 мас. %)

Fig. 6. Viscosity and flow curves at small (a) and large (b) shear rates for the systems:  
1 – Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> (5/85/10 wt. %) and 2 – Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> (5/85/10 wt. %)

### Аппроксимация кривых течения в рамках реологических моделей

Известно, что при наложении сдвиговых нагрузок вследствие микроструктурной реорганизации жидкокристаллические фазы имеют сложные реологические отклики. Автор [9] предлагает считать реологическое поведение структурированных систем простым, если на измеренном интервале скоростей сдвига существует один режим течения, описывающийся определенным уравнением течения с некоторыми постоянными реологическими коэффициентами. Если на измеренном интервале скоростей сдвига существуют два (или три) режима течения, которые аппроксимируются разными уравнениями течения, то реологическое поведение систем определяется как сложное. Сдвиговая деформация сильно влияет на ориентацию и структуру лиотропных мезофаз, особенно в случае ламеллярных фаз [10].

Для описания неньютоновского поведения текучих систем можно применять известный подход [11], в котором используются многопараметрические реологические уравнения в широком интервале скоростей сдвига, принимая, что систематические отклонения на некоторых участках входят в погрешность эксперимента. В нашем случае мы выделяли определенные участки кривой, предполагая на каждом из них отдельную модель течения, описываемую соответствующим реологическим уравнением.

С целью установления характера и моделей течения лиомезофаз, для бинарных систем Carr/H<sub>2</sub>O и многокомпонентных мезофаз Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> и Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> были построены зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига, представленные на рис. 5 и 6.

Анализ кривых течения показал, что для ЛЖК-систем при температуре 25 °C, соответствующей стабильной мезофазе, характерно неньютоновское течение нелинейного пластичного тела. Ранее наблюдалась подобные закономерности вязкостных свойств лиомезофаз на основе C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O и C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>/H<sub>2</sub>O [12].

Для описания реологического поведения псевдопластичных и вязко-пластичных систем с заметным динамическим предельным напряжением сдвига используются различные микрореологические модели [13, 14]. Экспериментальные зна-

чения аппроксимировались в программе *Rheocalc* 32 с использованием реологических моделей:

$$\text{модель Ньютона} \quad \tau = \eta \cdot \gamma, \quad (3)$$

$$\text{модель Бингама} \quad \tau = \tau_0 + \eta_{\text{пл}} \cdot \gamma, \quad (4)$$

$$\text{модель Гершеля-Балкли} \quad \tau = \tau_0 + K \cdot \gamma^n, \quad (5)$$

$$\text{модель Кессона} \quad \tau^{1/2} = \tau_0^{1/2} + (\eta_k \cdot \gamma)^{1/2}, \quad (6)$$

где  $\tau$  – напряжение сдвига, Па;  $\eta$  – пластическая вязкость, Па·с;  $\eta_{\text{пл}}$ ,  $\eta_k$  – пластическая вязкость по Бингаму и Кессону, Па·с;  $\tau_0$  – предельное напряжение сдвига, Па;  $\gamma$  – скорость сдвига, с<sup>-1</sup>;  $K$  – коэффициент консистенции;  $n$  – индекс течения.

В работе [15] неньютоновское течение ламеллярных жидкокристаллических фаз описывалось степенным законом Оствальда. Данную модель исключили из рассмотрения, поскольку для исследуемых систем характерно определенное предельное напряжение сдвига. Модель Бингама, применяемая для описания смесей ПАВ-вода [16] и некоторых ламеллярных фаз на основе додецилдиметилбромид аммония – лецитин – вода [17], имеет достаточное микрореологическое обоснование в приемлемом интервале скоростей сдвига. В нашем случае модель Бингама показывает низкие коэффициенты корреляции экспериментальных и расчетных данных. В обзоре [18] представлена систематизация концепций и моделей сдвигового течения. Указано, что ни одна из известных моделей с достаточно хорошей точностью не описывает пластичное и псевдопластичное течение. Авторами предлагается использование разработанной ими обобщенной модели Кессона для объяснения реологического поведения дисперсных систем различной природы.

Для более точной интерпретации реологического поведения ЛЖК кривые течения (рис. 5, 6) были разделены на два участка: малые ( $\gamma = 0,07$ –5,25 с<sup>-1</sup>) и большие ( $\gamma = 5,25$ –60 с<sup>-1</sup>) скорости сдвига. В рамках структурной реологической модели допускается разбиение полных реологических кривых на участки с различными реологическими режимами [19]. Авторы работы [20] указывают, что в интервал аппроксимации нельзя включать участки ньютоновского течения при малых и больших скоростях сдвига. Также не включается участок «срыва течения» при большой скорости сдвига, где напряжение сдвига постепенно перестает увеличиваться с ростом скорости сдвига, приобретает постоянное значение или даже снижается.

С точки зрения реологической модели течение структурированных систем является равновесным при условии баланса между процессом разрушения и процессом восстановления агрегатов при постоянной скорости сдвига [21], сохраняя некоторый средний размер и равновесное распределение размеров в системе, или меняется очень медленно [22]. Основной причиной неньютоновского течения является разрушение и формирование агрегатов частиц в процессе сдвигового течения. Предполагается, что увеличение размеров единиц течения приводит к увеличению вязкости системы. Течение является ньютоновским, если в

системе нет агрегатов, группировок, ассоциатов частиц или макромолекул. Если средний размер агрегатов частиц остается постоянным, то вязкость не изменяется при увеличении скорости сдвига [23].

Аппроксимация экспериментальных данных с помощью уравнения Кэссона для ЛЖК Carr/H<sub>2</sub>O в системе координат ( $\tau^{1/2} = f(\gamma^{1/2})$ ) приведена на рис. 7. Теоретическая кривая показана сплошной линией на графике. Расчет предельного напряжения проводили, аппроксимируя экспериментальные данные с помощью реологического уравнения Кэссона.

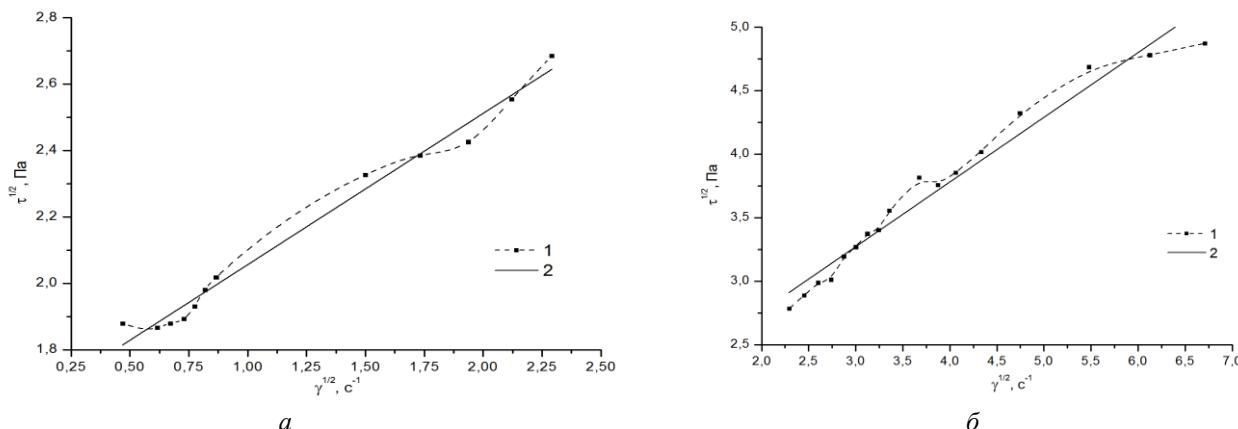


Рис. 7. Кривые течения в корневых координатах для системы Carr/H<sub>2</sub>O (2,5/97,5 мас. %) при малых (а) и больших (б) скоростях сдвига: 1 – экспериментальные данные, 2 – аппроксимация по модели Кэссона

Fig. 7. Root flow curves at small (a) and large (b) shear rates for the system Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> (5/85/10 wt. %): 1 – experimental data, 2 – calculated curves according to the Casson model

Исходя из анализа кривых течения с помощью различных реологических моделей (уравнения 3–6) найдено, что наиболее высокие коэффициенты корреляции экспериментальных данных и рассчитанных параметров бинарных систем Carr/H<sub>2</sub>O получены для модели Кэссона. Значения реологических параметров приведены в табл. 3 и 4. Видно, что в области малых и больших скоростей сдвига получаются разные значения коэффициентов реологического уравнения Кэссона, что говорит о сложном реологическом поведении лигемозофазы. Для систем Carr/H<sub>2</sub>O отмечаются более высокие значения вязкости при малых скоростях сдвига, что связано с присутствием цилиндрических агрегатов больших размеров, чем при высо-

ких скоростях сдвига, что и объясняет замедленное высвобождение витамина В2 из данной системы.

Достаточно адекватно экспериментальные кривые тройных систем Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> и Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> описывают модели Кэссона и Гершеля – Балкли. При описании поведения данных систем наиболее высокая корреляция экспериментальных и теоретических данных наблюдается при использовании модели Гершеля – Балкли ( $R^2 = 0,99$ ), особенно при малых скоростях сдвига. При больших скоростях сдвига для бинарных и тройных систем при использовании модели Гершеля – Балкли появляются отрицательные значения предельного напряжения сдвига, что не допускает применения этой модели.

Таблица 3. Реологические характеристики ЛЖК-систем при малых  $\gamma = 0,07\text{--}5,25 \text{ с}^{-1}$  и больших скоростях сдвига  $\gamma = 5,25\text{--}60 \text{ с}^{-1}$  (модель Кассона)

Table 3. Rheological characteristics of LLC systems at small  $\gamma = 0,07\text{--}5,25 \text{ s}^{-1}$  and large  $\gamma = 5,25\text{--}60 \text{ s}^{-1}$  shear rates (Casson model)

Система	Состав	$\gamma = 0,07\text{--}5,25 \text{ с}^{-1}$			$\gamma = 5,25\text{--}60 \text{ с}^{-1}$		
		$\eta_K, \text{ мПа}\cdot\text{с}$	$\tau_0, \text{ Па}$	$R, \%$	$\eta_K, \text{ мПа}\cdot\text{с}$	$\tau_0, \text{ Па}$	$R, \%$
Carr/H <sub>2</sub> O	2,5/97,5 мас. %	210,0	2,5	98,0	169,0	7,4	93,0
Carr/H <sub>2</sub> O	3,75/96,25 мас. %	205,1	1,9	95,7	103,5	0,5	96,2
Carr/H <sub>2</sub> O/C <sub>12</sub> EO <sub>4</sub>	5/85/10 мас. %	756,7	5,4	98,5	242,1	9,8	97,8
Carr/H <sub>2</sub> O/C <sub>12</sub> EO <sub>10</sub>	5/85/10 мас. %	1125	3,8	98,4	139,1	14,1	98,9

где  $R$  – коэффициент корреляции экспериментальных и расчетных данных

Таблица 4. Реологические характеристики ЛЖК-систем при малых  $\gamma = 0,07\text{--}5,25 \text{ с}^{-1}$  и больших скоростях сдвига  $\gamma = 5,25\text{--}60 \text{ с}^{-1}$  (модель Гершеля – Балкли)

Table 4. Rheological characteristics of LLC systems at small  $\gamma = 0,07\text{--}5,25 \text{ s}^{-1}$  and large  $\gamma = 5,25\text{--}60 \text{ s}^{-1}$  shear rates (Herschel – Balkley model)

Система	Состав	$\gamma = 0,07\text{--}5,25 \text{ с}^{-1}$				$\gamma = 5,25\text{--}60 \text{ с}^{-1}$			
		$K, \text{ мПа}\cdot\text{с}$	$n$	$\tau_0, \text{ Па}$	$R, \%$	$K, \text{ мПа}\cdot\text{с}$	$n$	$\tau_0, \text{ Па}$	$R, \%$
Carr/H <sub>2</sub> O	2,5/97,5 мас. %	100,1	1,55	5,4	48,2	–	–	–	–
Carr/H <sub>2</sub> O/C <sub>12</sub> EO <sub>4</sub>	5/85/10 мас. %	5704	0,52	4,8	99,6	68002	0,45	2,9	98,0
Carr/H <sub>2</sub> O/C <sub>12</sub> EO <sub>10</sub>	5/85/10 мас. %	4463	0,72	4,6	99,5	15528	0,27	–3,7	99,6

где  $R$  – коэффициент корреляции экспериментальных и расчетных данных

В микрореологическую модель Кассона заложено течение цепочечных, стержнеобразных агрегатов, способных к ориентации в сдвиговом поле. Считается, что при каждой скорости сдвига существуют агрегаты одного среднего размера, обусловливающие отсутствие гистерезиса при равновесном течении [23]. Е. Кирсанов в своих работах использует модель Кассона для описания как вязкопластичного, так и псевдопластичного течения лиотропных ЖК-систем [21], реологию дисперсии латекса характеризует обобщенным уравнением Кассона [24], в работе [25] эта же модель применялась для интерпретации течения эмульсии нефти.

Опираясь на полученные результаты и сопоставляя литературные данные [9–25], оптимальной моделью течения бинарных систем Carr/H<sub>2</sub>O можно считать модель Кассона. При малых скоростях сдвига для систем Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> и Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> адекватны модели Кассона и Гершеля – Балкли. Различные значения реологических коэффициентов при малых и больших скоро-

стях сдвига свидетельствуют о сложном реологическом поведении лиомезофаз.

## Выводы

Таким образом, получены новые ЛЖК-системы на основе биополимера  $\kappa$ -карагинана: Carr/H<sub>2</sub>O, Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> и Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>. Исследовано фазовое поведение. Показано, что данные лиомезофазы способны к инкапсулированию гидрофобной субстанции витамина В2. Показана на примере систем Carr/H<sub>2</sub>O, Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> и Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> возможность контроля и управления процессом релизинга путем варьирования состава систем и надмолекулярной организации в мезофазе. Установлено, что в бинарных системах с уменьшением содержания карагинана вязкость возрастает, при этом время релизинга увеличивается в два раза. Для Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> наблюдаются высокие значения вязкости при наложении малой деформации сдвига, что связано с наличием структурных единиц течения больших размеров.

Это объясняет замедленный релизинг витамина В2 из данной системы в стационарных условиях с использованием модели простой диффузии. Проведен анализ кривых течения в рамках различных реологических моделей. Высокий коэффициент корреляции экспериментальных данных и расчетанных параметров систем Carr/H<sub>2</sub>O, Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> и Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> получен для модели Кессона. Однако при описании поведения систем Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> и Carr/H<sub>2</sub>O/C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub> при малых скоростях сдвига наилучшая корреляция наблюдается при использовании модели Гершеля – Балкли. Предложенные биосовместимые среды имеют большой потенциал как эффективные системы транспорта лекарственных веществ.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, Грант № 18-03-0173.*

### Список литературы / References

- Negrini R., Mezzenga R. pH-Responsive Lyotropic Liquid Crystals for Controlled Drug Delivery. *Langmuir*, 2011, **27** (9), 5296–5303. DOI: 10.1021/la200591u.
- Lee M., Lee S.-J., Jiang L.-H. Stimuli-Responsive Supramolecular Nanocapsules from Amphiphilic Calixarene Assembly. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126** (40), 12724–5. DOI: 10.1021/ja045918v.
- Astolfi P., Giorgini E., Gambini V., Rossi B., Vacari L., Vita F., Francescangeli O., Marchini C., Pisani M. Lyotropic Liquid-Crystalline Nanosystems as Drug Delivery Agents for 5-Fluorouracil: Structure and Cytotoxicity. *Langmuir*, 2017, **33** (43), 12369–12378. DOI: 10.1021/acs.langmuir.7b03173.
- Селиванова Н. М., Вандюков А. Е., Губайдуллин А. Т., Галяметдинов Ю. Г. Инкапсулирование глобулярных молекул в структуру ламеллярных лантансодержащих мезофаз // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2015. Т. 15, № 4. С. 88–95. [Selivanova N.M., Vandyukov A.E., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Yu.G. Encapsulation of Globular Molecules in the Structure of the Lamellar Lanthanum-Containing Mesophases. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2015, **15** (4), 88–95 (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2015.4.88].
- Selivanova N.M., Gubaidullin A.T., Padnya P., Stoikov I.I., Galyametdinov Yu.G. Phase behaviour, structural properties and intermolecular interactions of systems based on substituted thiocalix[4]arene and nonionic surfactants. *Liquid Crystals*, 2019, **46** (3), 415–421. DOI: 10.1080/02678292.2018.1503351.
- Keppeler S., Ellis A., Jacquier J.C. Cross-linked carrageenan beads for controlled release delivery systems. *Carbohydr. Polym.*, 2009, **78**, 973–977. DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.07.029.
- Wijesekara I., Pangestuti R., Kim S.-K. Biological activities and potential health benefits of sulfated polysaccharides derived from marine algae. *Carbohydr. Polym.*, 2011, **84**, 14–21. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.10.062.
- Селиванова Н. М., Губайдуллин А. Т., Галяметдинов Ю. Г. Лиотропные мезофазы на основе биополимера хитозана, уксусной кислоты и неионных ПАВ как системы доставки биоактивных субстанций // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2018. Т. 18, № 3. С. 6–13. [Selivanova N.M., Vandyukov A. E., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Yu.G. Lyotropic mesophases based on chitosane biopolymer, acetic acid and non-ionic surfactants, as delivery systems of bioactive substances. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2018, **18** (3), 6–13. (in Russ.)] DOI: 10.18083/LCAppl.2018.3.6.
- Кирсанов Е. А. Тимошин Ю. Н. Сдвиговое течение структурированных систем // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2008. Вып. 4. С. 62–72. [Kirsanov E.A., Timoshin Yu.N. The Shear Flow of Structural Systems. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2008, 4, 62–72. (in Russ.)].
- Селиванова Н. М., Галеева А. И., Конов А. Б., Гнездилов О. И., Салихов К. М., Галяметдинов Ю. Г. Фазовая диаграмма жидкокристаллической системы вода–деканол–нитрат лантана–монододециловый эфир декаэтиленгликоля // *Журн. физ. хим.* 2010. Т. 84, № 5. С. 802–807. [Selivanova N.M., Galeeva A.I., Konov A.B., Gnezdilov O.I., Salikhov K.M., Galyametdinov Yu.G. Phase Diagram of the Liquid Crystal System of Water–Decanol–Lanthanum Nitrate–Decaethylene Glycol Monododecyl Ether. *J. of Phys. Chem. A*, 2010, **84** (5), 802–807. DOI: 10.1134/S003602441005016X].
- Кирсанов Е. А., Тимошин Ю. Н. Неньютоновское течение структурированных систем. II. Анализ кривых течения // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2012. Вып. 4. С. 71–80. [Kirsanov E.A., Timoshin Yu.N. Non-Newtonian flow of structured systems. II. Analysis of flow curve. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2012, 4, 71–80. (in Russ.)].
- Селиванова Н. М., Галеева А. И., Галяметдинов Ю. Г. Жидкокристаллические и реологические свойства лантаноидсодержащих лиотропных многокомпонентных систем // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2009. Вып. 1. С. 33–42. [Selivanova N.M., Galeeva A.I., Galyametdinov Yu.G. Liquid Crystalline and Rheological Properties of Lanthanide Containing Multicomponent Lyotropic Systems. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2009, 1, 33–42. (in Russ.)]

13. Малкин А. Я., Исаев А. И. Реология: концепции, методы, приложения : пер. с англ. СПб. : Профессия, 2007. 557 с. [Malkin A.Ya., Isaev A.I. Rheology: Conceptions, Methods, Applications. ChemTec Publishing, Toronto, Canada, 2005].
14. Кирсанов Е. А. Реология жидкокристаллических систем // Жидк. крист. и их практич. использ. 2004. Вып. 2. С. 57–65. [Kirsanov E.A. Rheology of Liquid Crystal Systems. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2004, 2, 57–65. (in Russ.)].
15. Mezzenga R., Cedric M., Collin S., Romoscanu A.I., Sagalowicz L., Hayward R.C. Shear Rheology of Lyotropic Liquid Crystals: A Case Study. *Langmuir*, 2005, **21**, 3322–3333. DOI: 10.1021/la046964b.
16. Shouche S.V., Chokappa D.K., Khakhar D.V., Naik V.M. Effect of Particulate Solids on the Rheology of a Lyotropic Gel Medium. *Journal of Rheology*, 1994, **38** (6), 1871–1884. DOI: 10.1122/1.550529.
17. Youssry M., Coppola L., Nicotera I., Morán C. Swollen and Collapsed Lyotropic Lamellar Rheology. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2008, **321** (2), 459–467. DOI: 10.1016/j.jcis.2008.02.023.
18. Матвеенко В. Н., Кирсанов Е. А. Вязкость и структура дисперсных систем // Вестн. Моск. ун-та. Серия 2: Химия. 2011, Т. 52, № 4, С. 243–276. [Matveenko V.N., Kirsanov E.A. The viscosity and structure of dispersed systems. *Moscow University Chem. Bull.*, 2011, **66** (4), 199–228].
19. Кирсанов Е. А. Тимошин Ю. Н. Неньютоновское течение структурированных систем. XVII. Реологические модели // Жидк. крист. и их практич. использ. 2016. Т. 16, № 2. С. 90–99. [Kirsanov E.A., Timoshin Yu.N. Non-newtonian flow of structured systems. XVII. Reological models. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2016, **16** (2), 90–99. (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2016.2.90].
20. Кирсанов Е. А., Тимошин Ю. Н. Аппроксимация и экстраполяция реологических данных // Жидк. крист. и их практич. использ. 2011. Вып. 3. С. 30–40. [Kirsanov E.A., Timoshin Yu.N. Approximation and Extrapolation of Rheological Data. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2011, 3, 30–40. (in Russ.)].
21. Кирсанов Е. А. Тимошин Ю. Н. Течение эмульсий как структурированных систем // Жидк. крист. и их практич. использ. 2008. Вып. 1. С. 14–23. [Kirsanov E.A., Timoshin Yu.N. The Flow of Emulsions as Structured Systems. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2008, 1, 14–23. (in Russ.)].
22. Матвеенко В. Н., Кирсанов Е. А. Структурное обоснование неньютоновского течения // Вестн. Моск. ун-та. Серия 2: Химия. 2017. Т. 58, № 2. С. 59–82. [Matveenko V.N., Kirsanov E.A. Structural Rationale of a Non-Newtonian Flow. *Moscow University Bull. Ser. 2: Chem.*, 2017, **72** (2), 69–91. DOI: 10.3103/S0027131417020031].
23. Casson N. In Reology of Disperse systems / ed. C. Mill L., Pergamon Press, London, 1959, 84 p.
24. Кирсанов Е. А., Тимошин Ю. Н., Новоселова Н. В. Матвеенко В. Н. Реология дисперсных систем с заряженными частицами // Вестник Моск. ун-та. Серия 2: Химия. 2006. Т. 47, № 6. С. 387–368. [Kirsanov E.A., Timoshin Yu.N., Novoselova N.V., Matveenko V.N. Reologiya dispersnykh system s zaryazhennymi chaschitsami. *Vestn. Mosk. Univ. Ser. 2: Khim.*, 2006, **47** (6), 387–368].
25. Дякина Т. А., Деркач С. Р., Петрова Л. А. Структурно-механические свойства концентрированных эмульсий на основе белок-липидных смесей // Вестник МГТУ. 2004. Т. 7, № 1. С. 55–57. [Dyakina T.A., Derkach S.R., Petrova L.A. The Structural and Mechanical Properties of Concentrated Emulsion on the Basis of Protein-Lipidic Mixtures. *Proceedings of the MSTU*, 2004, **7** (1), 55–57].

Поступила 26.03.2020 г.

Received 26.03.2020

Принята 6.04.2020 г.

Accepted 6.04.2020