

СОЗДАНИЕ ВЫСОКОДИСПЕРСНЫХ НАНОСИСТЕМ НА ОСНОВЕ ПЕРФТОРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

С.И. Воробьёв, Е.В. Еськова, *Ю.В. Лузганов, М.М. Игнатова

*Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел, Москва

В статье рассмотрены способы создания высокодисперсных наносистем на основе перфторуглеродных эмульсий, а также влияние дисперсного состава на токсичность эмульсии.

1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЭМУЛЬСИЙ

Используемые в настоящее время способы получения высокодисперсных наносистем на основе перфторорганических соединений (ПФОС) включают либо диспергирование – гомогенизацию под высоким давлением, либо использование ультразвуковых колебаний. Перфторорганические соединения – бесцветные маслянистые жидкости с высокой плотностью, обладающие низким поверхностным натяжением и вязкостью, химически инертные соединения, растворяющие большое количество газов, нерастворимые в воде и трудно растворимые в большинстве органических растворителей, широко используются в медико-биологической области в качестве кровезамещающих газотранспортных препаратов. Эмульсии ПФОС являются сложными гетерогенными многопараметровыми системами, свойства которых зависят не только от компонентов (собственно ПФОС, эмульгаторов) и их пропорций, но также и от среднего размера частиц и дисперсии. Размер частиц – один из важных факторов не только потому, что от него зависит стабильность эмульсий, площадь поверхности газообмена, вязкость в случае мелкодисперсных эмульсий, но и потому, что размер частиц, в основном, определяет токсичность эмульсий. По ранним представлениям, оптимальный размер частиц эмульсий для медико-биологических целей не должен превышать десятой доли микрона – 0.1 мкм. Такие частицы намного меньше, чем

эритроцит (7 – 8 мкм), но их достаточно много и при этом площадь поверхности газообмена гораздо больше, чем при том же количестве у эритроцитов. Эмульсии с таким средним размером частиц становятся оптически прозрачными.

С помощью ультразвука большой мощности с частотами 20–50 КГц можно создать достаточно высокодисперсные эмульсии, но под воздействием кавитационного давления, сопровождающегося сильным нагревом и кавитационным ударом, происходит частичное разрушение молекул перфторорганических соединений. В связи с этим в эмульсии отщепляется ион фтора в концентрациях, являющихся токсичными (до 10^{-3} М). В результате образуются новые молекулярные и ионные компоненты.

Приготовление эмульсий диспергированием с помощью высокого давления оказалось лучшим способом. При этом были получены концентрированные высокодисперсные и достаточно стабильные эмульсии без токсических примесей. Оптический контроль процесса диспергирования перфторуглеродов иногда осуществляется на мониторе, при этом эмульсии характеризуются кривой оптической плотности. Основными характеристиками перфторуглеродных эмульсий являются средний размер частиц и распределение по размеру.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРЕДНЕГО РАЗМЕРА ЧАСТИЦ НАНОЭМУЛЬСИЙ

На кафедре коллоидной химии МИТХТ им. М. В. Ломоносова определение среднего размера частиц

дисперсной фазы осуществляют методом турбидиметрии на широко распространённом фотоэлектроколориметре КФК-3, предназначенном для определения оптической плотности растворов. Метод турбидиметрии основан на том, что при прохождении света через коллоидный раствор, содержащий малые прозрачные частицы, поглощение практически отсутствует и ослабление интенсивности падающего света равно полной интенсивности света, рассеянного коллоидным раствором во всех направлениях (полное светорассеяние). Для систем, содержащих частицы с размерами, значительно меньше, чем длина световой волны, величина полного светорассеяния подчиняется уравнению Рэлея.

Уравнение Рэлея справедливо лишь для разбавленных растворов, так как оно не учитывает вторичного рассеяния света и взаимодействия между частицами.

Поэтому для определения размера частиц, например, 20%-ной эмульсии перфторуглеродов, следует развести данную эмульсию, например, в 50, 30, 20 раз и найти мутность τ (тау) для этого ряда эмульсий с разной кратностью разбавления и экстраполировать величину $\tau/C_{об.} = 0$ (где $C_{об.}$ – концентрация эмульсии в объёмных процентах).

Плотность перфторуглеродов составляет 1.93 г/см^3 , показатель преломления ~ 1.28 .

По результатам разведения эмульсии вычисляют средний размер частиц следующим образом:

1. Насчитывают величину массовых концентраций $C_{масс.} (\text{г/см}^3)$; рассчитывают величину объёмных концентраций $C_{об.}$ как отношение $C_{масс.} / \text{плотность фазы} (1.93 \text{ г/см}^3)$ для каждого разведения по известному весу и плотности ПФОС;

2. Рассчитывают величину мутности τ для всех разведений эмульсии по формуле:

$$\tau = 2.3 D / L (\text{см}^{-1}),$$

где D – оптическая плотность, при $L = 1$;

3. Рассчитывают значения $\tau/C_{об.}$;

4. Строят график в координатах $\tau/C_{об.}$

от $C_{об.}$ и путём экстраполяции находят величину $\tau/C_{об.}$ при $C_{об.} = 0$;

5. Вычисляют величину k по формуле:

$$k = 24 \pi^3 / \lambda^4 (n_1^2 - n_2^2 / n_1^2 - 2n_2^2),$$

подставив в формулу значения $\lambda = \lambda_{вак.} / n_2$, где n_1 и n_2 – показатели преломления дисперсной фазы (1.28) и дисперсной среды (1,333), λ – длина волны, $\lambda_{вак.}$ – длина волны в вакууме (это может быть: 310, 590, 750 и т.д. нанометров, при которой происходило измерение);

6. Рассчитывают объём V частиц по уравнению:

$$V = \tau / C_{об.} \cdot 1/k,$$

подставив в формулу значения $\tau/C_{об.}$ при $C_{об.} = 0$;

7. Рассчитывают радиус частиц эмульсии ПФОС по уравнению:

$$r = \sqrt[3]{3V / 4\pi}$$

При таком методе расчёта возможно определение среднего диаметра частиц перфторуглеродных эмульсий в диапазоне 0.05–0.5 мкм (50–500 нм). При этом объём частицы будет составлять соответственно от 10^{-17} до 10^{-20} см^3 .

2.1. Диспергационный способ получения наноэмульсий

Технология получения дисперсных систем – субмикронных эмульсий в опытно-промышленных масштабах осуществляется диспергационным способом на дезинтеграторах высокого давления. Этот способ позволяет получать наноэмульсии со средним размером дисперсной фазы от 30 до 100 нм (0.03–0.1 мкм), способные жестко стерилизоваться. Дезинтеграторы высокого давления типа «Донор-1» (разработаны Экспериментальным заводом научного приборостроения РАН) представляют собой устройства, в которых гомогенизация достигается пропусканием поверхностно-активного вещества и перфторуглеродов под большим давлением от 50 до 1500 атм. через узкую гомогенизирующую микрощель с регулирующим зазором шириной $\sim 25 - 500 \text{ мкм}$ (рис. 1). Прохождение жидкости через малые отверстия из области высокого давления в область нормального давления приводит к

разрыву жидкости на капли, т.е. эмульгирование вызывается градиентом давления и силами гидравлического трения. На таком принципе работы прибора можно получать 70–80%-ные эмульсии. Зарубежные аналоги таких приборов – гомогенизаторы высокого давления фирмы «Manton-Gaulin» (США),

«Alfa-Laval» (Швеция) уступают отечественному «Донору-1» по распределению дисперсной фазы эмульсии. В настоящем разделе описываются различные процессы эмульгирования для создания стабильных и монодисперсных эмульсий в опытно-лабораторных условиях.

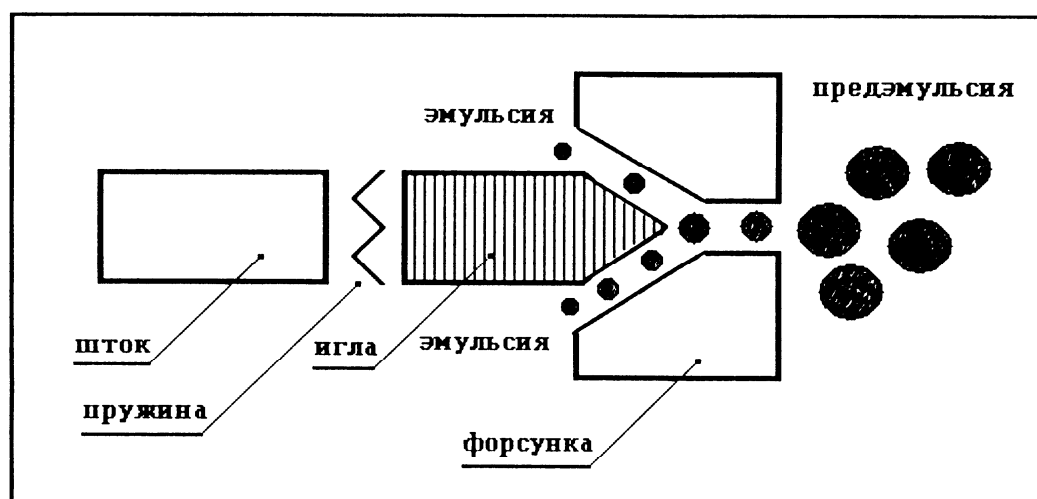


Рис.1. Схема получения эмульсии перфторуглеродов в камере высокого давления гомогенизатора при диспергационном способе.

Главным критерием выбора режима служил средний размер получаемых эмульсий и распределение частиц по диаметру. Эффективность гомогенизации на приборе «Донор-1» определяется величиной среднего размера частиц получаемой эмульсии. Средний размер

частиц и присутствующие в небольшом количестве (1–3%) крупнодисперсные частицы в процессе гомогенизации уменьшаются в зависимости от количества циклов гомогенизации, от давления гомогенизации и от температуры гомогенизации.

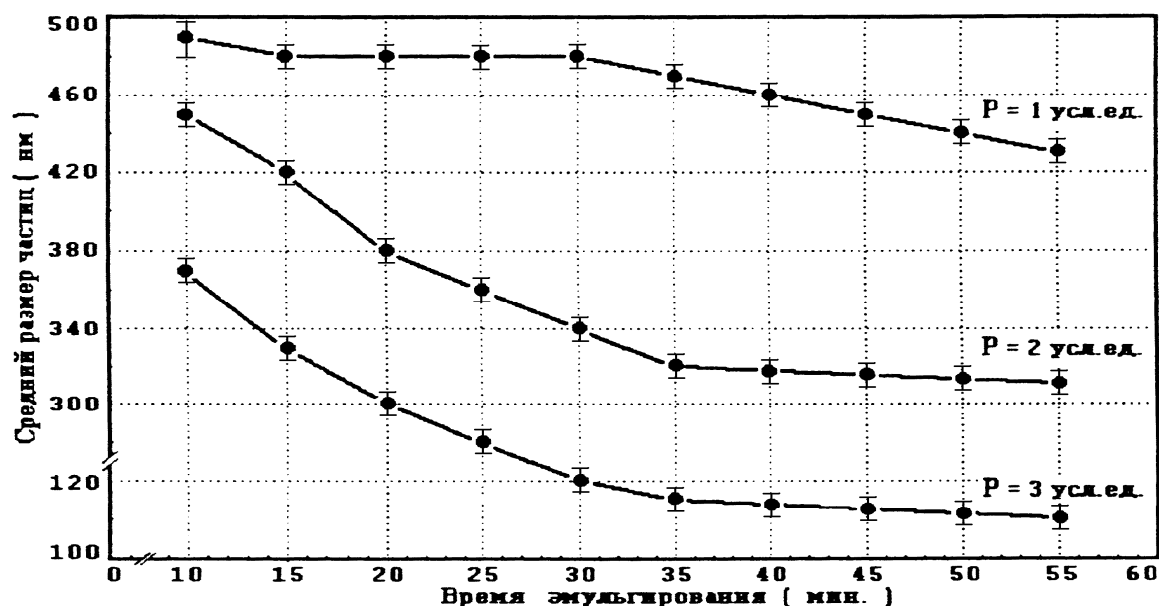


Рис. 2. Эмульгирование ПФОС с помощью проксанола при различных давлениях (P)

в дезинтеграторе.

Исследования показали, что в I группе эмульсий, изготовленных при давлении в 1 условную единицу (~100 атм) в гомогенизационной (дезинтеграционной) камере, средний размер частиц эмульсии к концу контрольного времени составлял 430 нм. Во II и III группах эмульсий при давлениях 2 и 3 усл. ед. (~200 – 300 атм) средний размер частиц составлял 310 и 110 нм соответственно (рис. 2). При этом отчетливо прослеживается, особенно в III группе, тенденция к уменьшению среднего размера частиц эмульсии по мере увеличения циклов проходов эмульсий через дезинтеграционную камеру.

В следующих группах IV, V, VI, где

давление при получении эмульсии соответственно составляло 4, 5, 6 усл. ед. (~400, 500, 600 атм), наблюдался более равномерный выход на плато частиц эмульсии среднего размера, особенно в IV и V группах, который не изменялся по мере прохождения эмульсии через дезинтегратор. При этом средний размер частиц составлял в IV и V группах к концу контрольного времени 81 и 75 нм соответственно, что удовлетворяет медико-биологическим требованиям. В VI группе экспериментальных эмульсий, где давление в камере составляло 6 усл. ед., после 40-й минуты начался процесс укрупнения частиц от 75 до 90 нм (рис. 3).

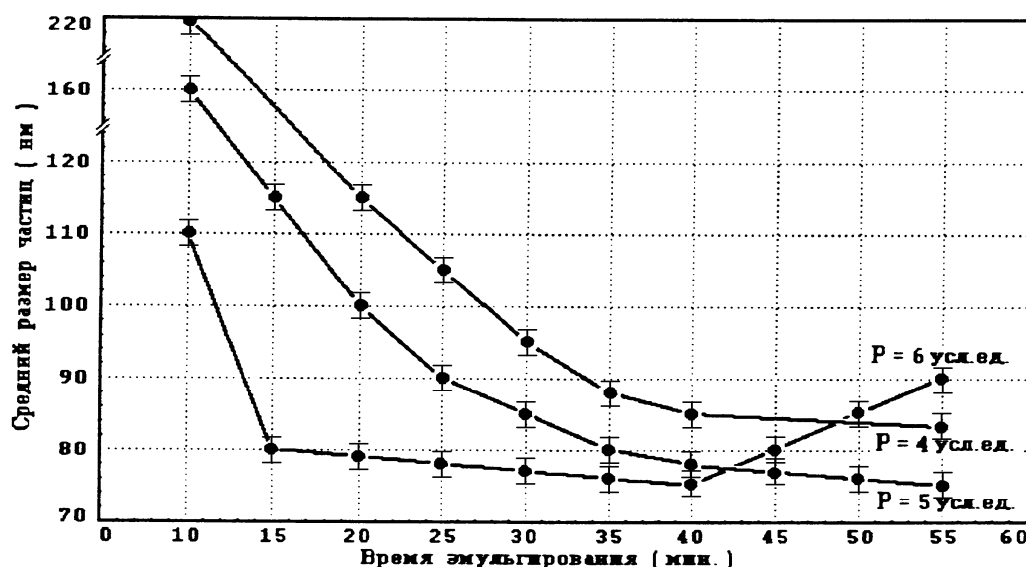


Рис. 3. Эмульгирование ПФОС с помощью проксанола при различных давлениях (P) в дезинтеграторе.

Рассматривая VII и VIII группы получения экспериментальных эмульсий при давлении в дезинтеграционной камере 7 и 8 усл. ед. (~700, 800 атм), было обнаружено, что соответственно до 30-й и 35-й минуты эмульгирования происходило уменьшение среднего размера частиц до 78 и 60 нм соответственно, после чего постепенно начинался процесс вторичного укрупнения. При этом средний размер частиц к концу контрольного времени составлял в VII группе 96 нм, в VIII группе – 80 нм (рис. 4).

При увеличении давления до 9 и 10

усл. ед. (~900, 1000 атм) в IX и X группах соответственно, наблюдался быстрый процесс уменьшения среднего размера частиц эмульсии. Так, при 10 усл. ед. в дезинтеграционной камере (X группа) к 10-й минуте эмульгирования средний размер частиц составлял 71 нм, а при 9 усл. ед. в IX группе к 15-й минуте эмульгирования средний размер соответствовал 100 нм. Достаточно быстрый процесс уменьшения среднего размера частиц эмульсии в IX и X группах сменился таким же быстрым процессом вторичного укрупнения частиц эмульсии.

При этом средний размер частиц эмульсии к концу 30-й и 35-й минуты соответственно составлял в IX группе 117 нм, в X группе – 127 нм (рис. 4). Дальнейший процесс эмульгирования при высоких давлениях в дезинтеграционной камере сопровождался резким увеличением температуры в камере, что затрудняло процесс многократного

прохождения эмульсии через дезинтегратор. Таким образом, эмульгирование при низких давлениях в 4-5 условных единиц позволило получить достаточно невысокий средний размер частиц эмульсии и поддерживать этот размер на определенном уровне при дальнейшем прохождении эмульсии через дезинтегратор.

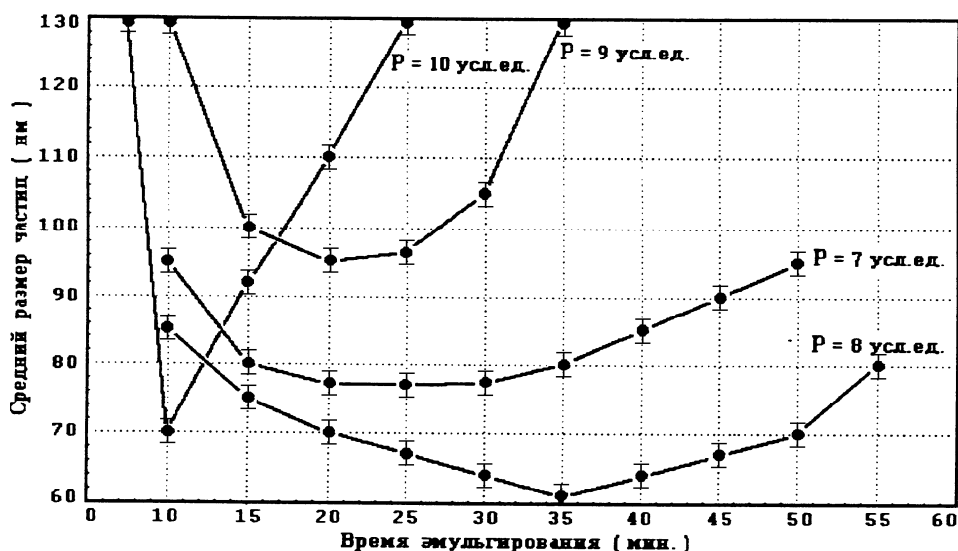


Рис. 4. Эмульгирование ПФОС с помощью проксанола при различных давлениях (P) в дезинтеграторе.

Тем не менее, встал вопрос об уменьшении среднего размера частиц эмульсий и поддержании данного размера в процессе эмульгации. Для этого было использовано комбинированное давление: 8 и 5 усл. ед. Как представлено на рис. 4., эмульгация перфторуглеродов при давлении 8 усл. ед. образует наиболее мелкие субмикронные частицы около 60 нм, но дальнейшее прохождение эмульсии через дезинтегратор (для создания более монодисперсной смеси) сопровождается вторичным укрупнением среднего размера частиц. Как показали исследования (рис. 5), для преодоления вторичного укрупнения гомогенизацию необходимо проводить с помощью комбинированного давления (высокого / среднего), при котором процесс мелкодисперсного образования (на высоком давлении, P-8 усл. ед.) необходимо прерывать до того момента, когда начинается процесс вторичного укрупнения субмикронных частиц. И продолжать гомогенизацию эмульсии уже

при среднем давлении (P-5 усл. ед.), когда не происходит крупнодисперсного образования. Комбинированное давление гомогенизации при получении перфторэмульсий позволяет создавать относительно монодисперсные эмульсии, с узким распределением дисперсности, с субмикронным диаметром частиц и без вторичного укрупнения в процессе диспергации.

2.2. Одно- и двухконтурные методы диспергационного способа получения эмульсий

Полученные ранее перфторуглеродные эмульсии в вышеперечисленных группах готовились одноконтурным методом диспергационного (гомогенизационного) способа, который схематично представлен на рис. 6. Так, из емкости (1) перфторуглерод капельно подавался в ёмкость (3), где находился проксанол, затем вся эта смесь подавалась в дезинтегратор (5) и из него обратно в ёмкость (3). Этот цикл повторялся многократно (от 5 до 15 циклов).

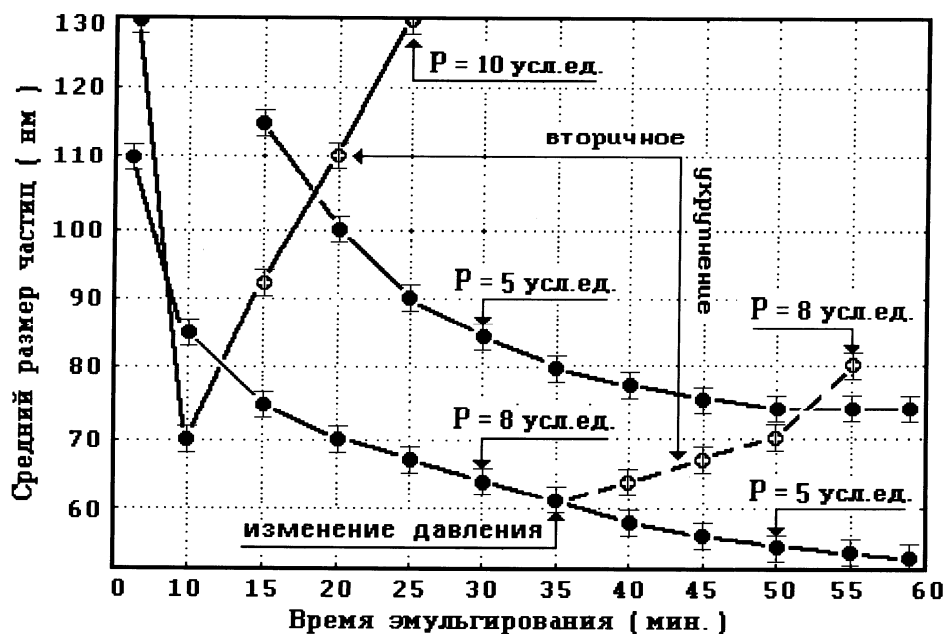


Рис. 5. Эмульгирование ПФОС с помощью проксанола при различных давлениях (Р) в дезинтеграторе.

Указанный одноконтурный метод получения субмикронной эмульсии не полностью удовлетворяет предъявляемым требованиям, так как не вся эмульсия, находящаяся в ёмкости (3), равномерно (определенное количество циклов) проходит через дезинтегратор –

гомогенизирующую микрощель, остаются так называемые «застойные зоны», которые расположены по краям рабочей ёмкости (3), что, по-видимому, создаёт неоднородный по размеру состав эмульсии, остаются так называемые «хвосты» из крупных частиц размером 0,4–0,45 мкм.

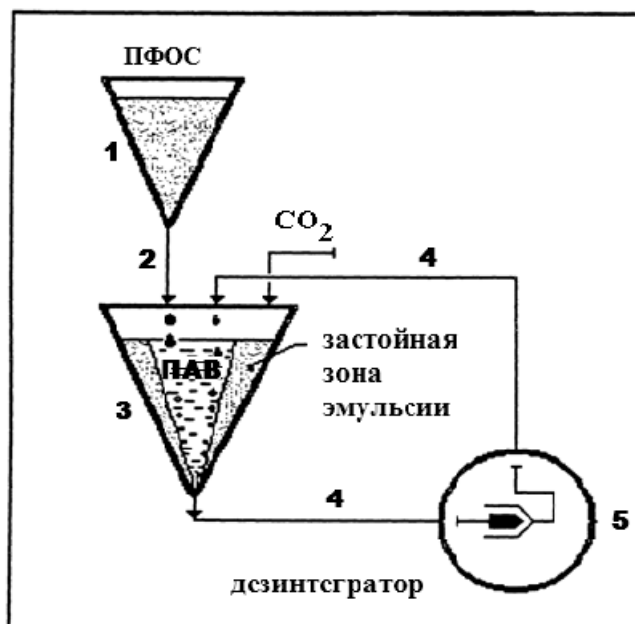


Рис. 6. Одноконтурный метод получения эмульсии гомогенизационным способом (описание в тексте) (2, 4 – трубопроводы).

Известно, что острая токсичность быстро увеличивается, когда имеется фракция частиц размером более 0.4 мкм. В

настоящее время признано, что наиболее приемлемым размером являются частицы эмульсии со средним диаметром 0.05-0.08

мкм. Указанные частицы намного меньше, чем эритроцит (7–8 мкм), но их число намного превышает число эритроцитов, что обеспечивает большую, в несколько сотен раз, площадь поверхности газообмена по сравнению с клетками крови. Двухконтурный метод представлен на рис. 7. Данный метод осуществляется

следующим образом: из ёмкости (1), где находится ПФОС, последний капельно подается в ёмкость (3), где находится ПАВ, затем вся эта смесь подается в дезинтегратор (5), а из него уже в новую ёмкость (8), из которой снова эмульсия поступает в дезинтегратор, а оттуда в ёмкость (3). Этот цикл повторяется многократно.

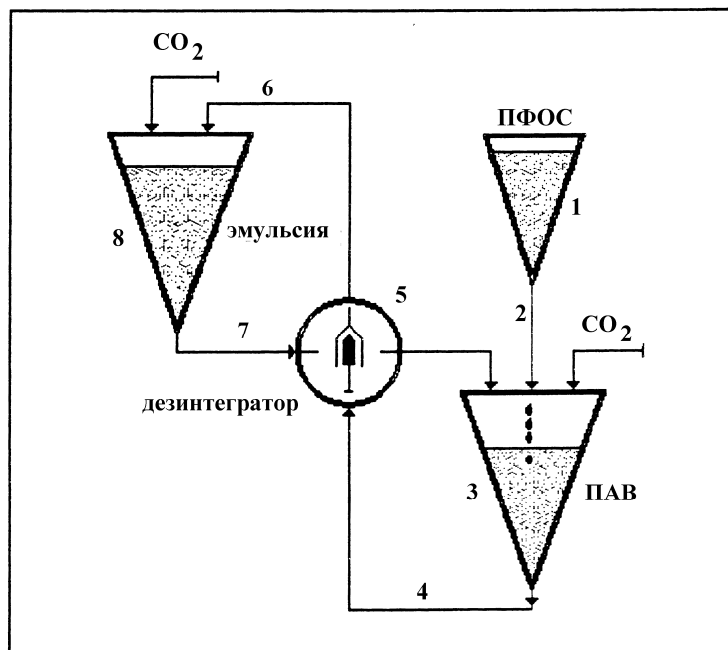


Рис. 7. Двухконтурный метод получения эмульсии гомогенизационным способом (описание в тексте) (2, 4, 6, 7 – трубопроводы).

Весь процесс изготовления субмикронных эмульсий двухконтурным методом заключается в чередовании прохождения предэмульсии через контуры ёмкостей (3) и (8), что позволяет избавиться от «застойных зон», так как эмульсия, находящаяся в одной рабочей ёмкости, при смене контура полностью и равномерно перекачивается в другую рабочую ёмкость, что позволяет создать более однородный по размеру частиц состав, чем при одноконтурном методе.

Из табл. 1 видно, что при двухконтурном методе получения эмульсии распределение, полученное с помощью электронно-микроскопических исследований методом негативного контрастирования, более предпочтительное, чем при одноконтурном методе: меньше в процентном отношении частиц, размеры которых находятся в пределах от 100 до 250 нм, отсутствуют крупные фракции от 300 до 450 нм. Кроме этого,

при одинаковом количестве циклов прохождения эмульсии в одно и двухконтурных методах через дезинтеграционную камеру в двухконтурном методе средний размер частиц эмульсии был меньше и предпочтительней, чем при одноконтурном методе.

Можно было предположить, что получение субмикронных эмульсий при ступенчатом давлении 8 и 5 усл. ед. при двухконтурном методе более предпочтительно, чем стандартным методом при постоянном давлении (Р-5 усл. ед.). Экспериментальные данные подтверждают это предположение. Наблюдается уменьшение по размеру так называемого «хвоста» эмульсии, при этом максимальный размер частиц составляет 250 нм по сравнению с максимальным размером частиц (300 нм) эмульсии, полученной при постоянном давлении (Р-5.0 усл. ед.) на двухконтурной системе.

Таблица 1. Распределение частиц эмульсии, полученное методом негативного контрастирования на электронном микроскопе, и средний размер частиц в зависимости от метода изготовления.

Диаметр частиц (нм)	1-контурный метод	2-контурный метод
до 50.0	20.7%	30.2%
от 50.0 до 100	52.1%	55.0%
от 100 до 150	20.5%	13.2%
от 150 до 200	4.7%	1.3%
от 200 до 250	1.2%	0.3%
от 250 до 300	0.5%	-
от 300 до 350	0.1%	-
от 350 до 400	0.1%	-
от 400 до 450	0.1%	-
Средний диаметр частиц	96 нм	77 нм
Количество циклов гомогенизации при постоянном давлении Р – 5.0 усл. ед. (500 атм)	10	10

Таким образом, можно заключить, что использование двухконтурного метода и ступенчатого давления гомогенизации при получении перфторуглеродных эмульсий диспергационным способом более предпочтительно, чем одноконтурный метод. Это позволяет создавать относительно монодисперсные эмульсии (более 85% частиц находится в пределах размера наночастиц до 100 нм), с узким распределением дисперсии, с максимальным диаметром частиц не более 250 нм (0.1%) и средним диаметром частиц не более 80 нм.

2.3. Одно- и двухкамерный методы диспергационного способа получения эмульсий

Наиболее часто встречающимся методом эмульгации перфторсоединений является диспергация или гомогенизация (дезинтеграция) в одной камере высокого давления гомогенизатора. При этом методе субмикронную эмульсию получают за счет многократного (многоциклового) прохождения (эмульгации) многокомпонентной смеси из нескольких или одного перфторуглерода через одну камеру высокого давления с гомогенизирующей микрощелью, при давлении от 50 до 1500 атм. Недостатком однокамерного метода гомогенизационного способа получения перфтор-

углеродных эмульсий является длительная эмульгация перфторуглеродов: 9–10 циклов прохождения эмульсии ПФОС через камеру высокого давления и невозможность получения концентрированных эмульсий (свыше 40%).

Так, например, для получения 10 условных литров 20%-ной эмульсии ПФОС в одной рабочей камере высокого давления потребуется 3–4 условных часа, или 9–10 циклов эмульгации эмульсии, что связано с низкой эффективностью работы основной рабочей камеры гомогенизатора, в которой происходит образование эмульсии. Это приводит к длительному нахождению оператора в стерильном боксе и возможной разстерилизации (осеменению) эмульсии.

Для получения концентрированных перфторуглеродных эмульсий и уменьшения времени их получения был разработан метод двухкамерного получения эмульсий, за счет последовательного подключения к основной рабочей камере гомогенизатора дополнительной (второй) аналогичной рабочей камеры гомогенизационного прибора и буферной ёмкости, выравнивающей давление между двумя камерами, работающими в различных режимах.

Чаще всего перфторуглеродную

эмульсию получают смешиванием суммарного количества перфторуглеродов с эмульгирующим агентом – проксанолом и затем многократно гомогенизируют полученную смесь с помощью гомогенизатора высокого давления. Согласно же новой модели перфторуглеродную эмульсию получают струйно-капельным пропусканием многокомпонентной смеси перфторуглеродов через основную и дополнительную (вторую) камеру гомогенизатора высокого давления, расположенные последовательно, и буферную ёмкость между ними, выравнивающую давление.

Двухкамерный метод создания перфторуглеродных эмульсий, позволяет сократить в 2 раза время получения эмульсии и уменьшить в 2 раза количество циклов эмульгации. Кроме всех выше перечисленных факторов, предложенный метод получения перфторуглеродных эмульсий имеет другое очень важное отличие: оператор, готовящий эмульсию, находится в стерильном боксе не более 1.5 – 2 условных часов, вместо 3 – 4 условных часов при одноконтурном методе. Длительное нахождение оператора в боксе при одноконтурном методе может сказаться на самочувствии оператора и привести к последующим его ошибкам в других технологических операциях. Таким образом, при двухкамерном методе происходит экономия как энергосырьевых, так и человеческих ресурсов.

Разработанный двухкамерный метод получения перфторуглеродных эмульсий, позволяет ускоренно (в 2 раза быстрее) создавать концентрированные 70-80%-ные перфторуглеродные эмульсии (с концентрацией ПФОС в 2 раза выше, чем при однокамерном методе), относительно монодисперсные эмульсии (более 85% частиц находится в пределах размера наночастиц до 100 нм), с узким распределением дисперсии, с максимальным диаметром частиц не более 250 нм (0.1%) и средним диаметром частиц не более 80 нм, предназначенных

для лечебных мазей, гелей, кремов или последующего разведения до требуемых концентраций в лекарственных формах.

Совместное использование двухкамерного и двухконтурного методов диспергационного (гомогенизационного) способа получения эмульсии ПФОС может уверенно применяться не только в лабораторных условиях, но и в опытно-промышленном производстве для получения промышленных партий высокодисперсных перфторуглеродных составов и других сред.

3. ВЛИЯНИЕ ДИСПЕРСНОГО СОСТАВА НА ТОКСИЧНОСТЬ ЭМУЛЬСИЙ

При применении субмикронных (наноразмерных) монодисперсных перфторуглеродных составов, пригодных для клинического использования, необходимо знать допустимые пределы размеров частиц эмульсии ПФОС, токсично влияющих на организм. Размер частиц в эмульсии ПФОС имеют особое значение, так как частицы определяют стабильность эмульсии, эффективность применения, величину поверхности газообмена, реологию, токсичность, вязкость, реактогенность.

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

В связи с этим встал вопрос определения оптимального среднего диаметра частиц эмульсии ПФОС, пригодного для внутривенного применения. Теоретически можно было предположить, что эмульсия должна быть

высокодисперсной, с узким распределением, с интервалом среднего размера частиц не менее 30 нм и не более 300 нм. Но для осуществления стерилизации эмульсии с помощью ультрафильтрации с диаметром пор мембраны 220 нм указанный интервал сужался по верхней границе до 220 нм. Для определения допустимых пределов размера частиц эмульсии, токсично влияющих на организм, были изготовлены два образца эмульсии ПФОС с различным средним размером частиц. В качестве экспериментальной модели проверки влияния дисперсного состава на токсичность эмульсии выбрана модель изолированного сердца кролика, поскольку изолированные органы являются чувствительным объектом для проверки токсичности многих препаратов, в том числе и эмульсий.

Исследования показали, что при коронарной перфузии сердца кролика эмульсией ПФОС, имеющей средний размер частиц 150–200 нм (первая серия экспериментов), амплитуда сердечных

сокращений – показатель работы изолированного сердца – падала до $26 \pm 5\%$ от исходного уровня к концу контрольного времени наблюдения – 5-го часа перфузии (исходный уровень принимался за 100%) (табл. 2).

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

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

Таблица 2. Зависимость амплитуды сокращения сердца кролика от среднего размера частиц эмульсий ПФОС.

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

где * – исходный уровень регистрировался на растворе Кребса-Гензелейта; ** – $p < 0.05$ в сравнении с предыдущей группой.

Эксперименты по кровезамещению животных с высокодисперсным составом перфторуглеродной эмульсии (70–100 нм) подтвердили наши исследования. Введение эмульсии ПФОС в кровеносное русло в дозе 10–20 мл/кг не вызывало ухудшения состояния животных.

Известно, что дисперсионный состав перфторуглеродных наноэмульсий в основном определяет её стабильность при хранении. Как показали дальнейшие исследования, наноэмульсия с высокодисперсным средним размером частиц 50–80 нм достаточно стабильна при хранении: так, без заморозки эмульсия с

указанными характеристиками может храниться в течение месяца при $+4^\circ\text{C}$ или две недели при комнатной температуре.

Таким образом, оптимальный диаметр (Д) частиц эмульсии ПФОС, применяемый в медико-биологической области, должен находиться в пределах:

$D_{\text{сред.}} = 0.05\text{--}0.08 \text{ мкм (50–80 нм);}$

$D_{\text{мин.}} = \text{не менее } 0.03 \text{ мкм (30 нм);}$

$D_{\text{макс.}} = \text{не более } 0.22 \text{ мкм (220 нм).}$

В заключение можно сформулировать коллоидно-химическое определение ультрамикрорегетерогенным дисперсным системам на основе перфторуглеродных эмульсий: это прямые, концентрирован-

ные, высоко- и свободно-дисперсные, гетерогенные термодинамически неустойчивые коллоидные системы, обладающие избыточной свободной энергией и огромной поверхностью газообмена (поверхность раздела фаз), в которых дисперсная фаза нерастворимых монодисперсных наночастиц перфторуглеродов покрыта поверхностно-активным эмульгатором и находится в дисперсной водной структурированной

среде во взвешенном состоянии.

В таком состоянии вещество – наночастицы перфторэмульсии (10^{-8} м) будут обладать особыми свойствами, так как это состояние является особым промежуточным между молекулярными соединениями и ультрадисперсным (коллоидным) состоянием вещества. По структурным признакам область размеров частиц в диапазоне от 10 до 30 нм (10^{-8} м) является уже переходной.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Пат. 2070033 Российская Федерация, МКИ⁶ А 61, К 9/10. Способ получения перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей / Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р., Маевский Е.И. – № 94040982/14 ; заявлено 28.11.94 ; опубл. 10.12.96, – 10 с., ил.
2. Пат. 2122404 Российская Федерация, МКИ⁶ А 61, К 9/10; А 61,К 9/107; А 61,К 9/10. Способ получения эмульсии на основе перфторорганических соединений для медико-биологических целей / Воробьев С. И. – № 97120304/14 ; заявлено 16.12.97 ; опубл. 27.11.98 – 11 с., ил.
3. Пат. 2200582 Российская Федерация, МКИ⁷ А 61, L 2/02; А 61,К 9/10. Способ стерилизации перфторуглеродных кровезаменителей и различных сред на основе перфторуглеродных эмульсий / Воробьев С. И. – № 2001108432/14 ; заявлено 02.04.2001 ; опубл. 20.03.2003. – 6 с.
4. Пат. 2200544 Российская Федерация, МКИ⁷ А 61,К 9/10; А 61,К 9/107; А 61,Р 7/08. Способ получения стерильных перфторуглеродных эмульсий для искусственных перфторуглеродных кровезаменителей. / Воробьев С. И. – № 2001117643/14 ; заявлено 29.06.2001 ; опубл. 20.03.2003. – 8 с., ил.