

Казахский национальный исследовательский технический университет  
имени К.И. Сатпаева

УДК 544.7 - 022.532

На правах рукописи

**ИСАЕВА АСЕМ БАХЫТЖАНОВНА**

**Коллоидно-химический дизайн микро- и нанокапсул с протекторными  
свойствами**

6D074000 - Наноматериалы и нанотехнологии (химия)

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научный консультант  
Академик КазНАЕН,  
доктор химических наук,  
профессор Айдарова С.Б.

Зарубежный научный консультант  
Доктор PhD  
Дмитрий Григорьев  
Макс Планк Институт коллоидов и  
поверхностей, Германия

Республика Казахстан  
Алматы, 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....</b>	<b>4</b>
<b>ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ, .....</b>	<b>5</b>
<b>ПЕРЕЧЕНЬ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....</b>	<b>6</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>7</b>
<b>1 АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>14</b>
1.1 Методы получения микро- и нанокапсул .....	14
1.1.1 Химические методы получения микро- и нанокапсул.....	16
1.1.2 Физико-химические методы получения микро- и нанокапсул.....	18
1.1.3 Физико-механические методы получения микро- и нанокапсул....	19
1.2 Композиции полиэлектролит/ПАВ для микрокапсулирования и стабилизации эмульсий.....	20
1.3 Эмульсии Пикеринга, стабилизированные диоксидом кремния при получении микро- и нанокапсул.....	21
1.4 Термодинамика, кинетика и реология адсорбционных слоев ПАВ на границе масло/вода .....	24
1.5 Создание антимикробных самовосстанавливающихся наноструктурированных покрытий.....	27
1.6 Синтез и применение биоцидных наноматериалов.....	29
1.7 Изучение механизмов высвобождения активных агентов из нанокапсул.....	31
1.8 Постановка задач исследования.....	36
<b>2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>37</b>
2.1 Объекты исследования.....	37
2.2 Синтез микро- и нанокапсул с оболочкой из полиуретана/полимочевины и ядром из DCOIT.....	38
2.3 Синтез микро- и нанокапсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT.....	40
2.4 Методы исследования.....	40
2.4.1 Метод инкапсулирования активного агента.....	40
2.4.2 Метод лазерной корреляционной спектроскопии для измерения динамического светорассеяния (DLS).....	41
2.4.3 Метод измерения электрокинетического дзета-потенциала.....	42
2.4.4 Термогравиметрический анализ (TGA) .....	43
2.4.5 Сканирующий электронный микроскоп.....	44
2.4.6 Метод тензиометрии для измерения поверхностного и межфазного натяжения.....	44
2.4.7 Инфракрасная спектроскопия.....	45
2.4.8 ЯМР спектроскопия.....	46
2.4.9 Метод определения антимикробной активности биоцида.....	47
2.4.10 Метод измерения контактного угла смачивания.....	47
2.5 Анализ погрешности результатов измерений	49

<b>3</b>	<b>РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b>	<b>50</b>
<b>3.1</b>	<b>Микро- и нанокапсулы с оболочкой из полиуретана/полимочевины и ядром из DCOIT.....</b>	<b>50</b>
3.1.1	Синтез микро- и нанокапсул .....	50
3.1.2	Изучение коллоидно-химических свойств микро- и нанокапсул с оболочкой из полиуретана/полимочевины и ядром из DCOIT.....	50
3.1.3	Определение содержания биоцида DCOIT в микро- и нанокапсулах с оболочкой из полиуретана/полимочевины.....	55
3.1.4	Изучение кинетики высвобождения DCOIT из микро- и нанокапсул с оболочкой из полиуретана/полимочевины.....	57
<b>3.2</b>	<b>Микро- и нанокапсулы с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT.....</b>	<b>61</b>
3.2.1	Исследование кинетики изменения межфазного натяжения в системах ТПМ/вода в присутствии наночастиц диоксида кремния и биоцида DCOIT.....	61
3.2.2	Синтез микро- и нанокапсул .....	65
3.2.3	Коллоидно-химические свойства микро- и нанокапсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT.....	67
3.2.4	Исследование параметров полимеризации микро- и нанокапсул	75
3.2.5	Изучение кинетики высвобождения DCOIT из микро- и нанокапсул.....	78
3.2.6	Анализ ИК спектров микро- и нанокапсул.....	79
3.2.7	Анализ спектров ЯМР микро- и нанокапсул.....	84
3.2.8	Исследование антимикробной активности DCOIT, инкапсулированного в микро- и нанокапсулы.....	92
3.2.9	Влияние микро- и нанокапсул на смачиваемость/гидрофобность подложек диоксида кремния.....	99
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>101</b>
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>103</b>
	<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А – Акт опытных испытаний по оценке антимикробной активности DCOIT.....</b>	<b>115</b>

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:  
ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.32-2001. Отчет о научно – исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 4517-87. Реактивы. Методы приготовления вспомогательных реактивов и растворов, применяемых при анализе.

ГОСТ 23932-90 Е. Посуда и оборудование лабораторные стеклянные.

ГОСТ 25336-82. Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры.

ГОСТ 29252-91. Посуда лабораторная стеклянная. Бюретки. Ч.1. Общие требования.

ГОСТ 1770-74. Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки. Общие технические условия.

ГОСТ 2922-91. Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки градуированные.

ГОСТ 9147-80. Посуда и оборудование лабораторные фарфоровые. Технические условия.

ГОСТ 20292-74. Колбы мерные вместимостью 100, 200, 500, 1000 мл. Технические условия.

ГОСТ 12.1.008-76. Система стандартов безопасности труда. Биологическая безопасность. Общие требования. Технические условия.

ГОСТ Р 8.736-2011. Методы обработки результатов измерений. Основные положения.

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

- Адсорбция – самопроизвольный процесс увеличения концентрации растворенного вещества у поверхности раздела двух фаз вследствие нескомпенсированности сил межмолекулярного взаимодействия на разделе фаз
- Межфазное натяжение – поверхностное натяжение на границе двух конденсированных фаз
- Микрокапсулирование – это процесс заключения мелких частиц вещества в тонкую оболочку пленкообразующего материала
- Поликонденсация – процесс синтеза полимеров из полифункциональных (чаще всего бифункциональных) соединений, обычно сопровождающийся выделением низкомолекулярных побочных продуктов при взаимодействии функциональных групп
- Полимеризация – процесс образования высокомолекулярного вещества (полимера) путём многократного присоединения молекул низкомолекулярного вещества (мономера, олигомера) к активным центрам в растущей молекуле полимера
- Электрокинетический потенциал –  $\xi$ -потенциал, дзета-потенциал, часть общего скачка потенциала на границе двух фаз, определяющая относительное перемещение этих фаз при электрокинетических явлениях
- Эмульсии Пикеринга – дисперсии, стабилизированные твердыми частицами, закрепленными на границе масло-вода, вместо обычных эмульгаторов

## ПЕРЕЧЕНЬ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие сокращения и обозначения.

ДАБКО	– 1,4-диазобисцикло-2,2,2-октан
ИК	– инфракрасная спектроскопия
SEM	– сканирующая электронная микроскопия
ТПМ	– 3-(Триметоксисилил)пропил метакрилат
ТГПМ	– 3-(Тригидроксисилил)пропил метакрилат
ТГА	– термогравиметрический анализ
ТЭПА	– тетраэтанолпентамин
ПАВ	– поверхностно-активное вещество
ЯМР	– ядерный магнитный резонанс
ДСОИТ	– 4,5-дихлор-2-п-октил-4-изотриазолин-3-он
МІС	– минимальные концентрации ингибирования
PLA	– полилактид
QAC	– соединения четвертичного аммония
SiO <sub>2</sub>	– диоксид кремния
θ	– контактный угол
γ	– межфазное натяжение
ξ	– электрокинетический дзета-потенциал

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы диссертации**

Разработка наноматериалов в настоящее время является одной из наиболее быстроразвивающихся областей в нанотехнологии. Защитные покрытия с характеристиками автономного излечения или восстановления их защитной функции представляют большой интерес при исследовании процессов разрушения поверхности, такими как коррозия, биологическое обрастание и другие факторы, воздействующие на металлические структуры.

Микрокапсулирование – это процесс заключения мелких частиц вещества в тонкую оболочку пленкообразующего материала. Капсулируемое вещество, называемое содержимым микрокапсул, активным или основным веществом образует ядро микрокапсул, а капсулирующий материал составляет материал оболочек. Оболочки выполняют функцию разобщения частиц одного или нескольких веществ друг от друга и от внешней среды до момента использования [1].

Встраивание микро- и нанокапсул в защитные покрытия часто используется для обеспечения их одной или нескольких активных функций обратной связи. В зависимости от морфологии капсул и заполненных активных агентов, могут быть созданы покрытия со специально направленными самовосстанавливающимися функциональными возможностями или многофункциональные покрытия.

В настоящее время существуют проблемы, связанные с применением покрытий, основанных на органических веществах, так как они по своей природе подвержены микробиологическому загрязнению. Для таких покрытий в качестве защитной меры актуально применение материалов со специальными свойствами для предотвращения микробной атаки. Применение материалов с биоцидами может значительно снизить затраты на обслуживание, ремонт и замену структурных элементов. В современной технологии для защиты покрытий биоциды смешиваются с жидкой композицией и распределяются по всему сухому покрытию с концентрацией, рассчитанной на выдерживание ожидаемого срока службы продукта. Однако, несмотря на предпринимаемые меры с использованием биоцидов в композициях с органическими составляющими покрытия, микробиологическое загрязнение все же представляет собой повсеместное и повседневное явление, которое, однако, часто недооценивают либо вообще не принимают во внимание.

Гигантское количество бактерий, микроскопических грибов (плесени, дрожжи и т.д.), обитающих в воде, почве, в живых организмах-носителях находятся во взвешенном состоянии в воздухе [2, 3]. Перемещаясь по воздуху на частичках пыли или микрокаплях жидкости, микроорганизмы могут попадать на поверхности самых разнообразных объектов: внутренние и внешние поверхности помещений, поверхности мебели и других предметов внутреннего инвентаря, рабочие поверхности приборов, машин, устройств и других элементов оборудования, внутренние и внешние поверхности конструкций и

объектов промышленной инфраструктуры [4, 5]. Накапливаясь таким образом на самых разнообразных участках поверхностей [6], микробы начинают, даже при наличии самых минимальных возможностей, интенсивно размножаться, довольно быстро образуя поверхностную пленку (или биофильм), состоящую из колоний различных микроорганизмов, распределенных в сплошной матрице внеклеточного полимероподобного вещества [1, 7]. Время от времени от этой пленки происходит отделение микроколоний тех или иных микроорганизмов, которые, прикрепляясь к новым поверхностям, способствуют дальнейшему распространению микробного загрязнения/заражения. Особенно негативные последствия описанный механизм может вызывать в случаях размножения и распространения опасных болезнетворных микробов с токсичными продуктами жизнедеятельности, например, микротоксинами и т.д. на покрытиях, предназначенных для использования внутри помещений. Поэтому для предотвращения и защиты от подобных эксцессов, для внутренних помещений, а также для объектов и оборудования применяются различные антимикробные покрытия [8, 9], конкретная специфика которых определяется видом, подлежащих уничтожению микроорганизмов (бактерии, микроскопические грибы и т.п.) [10].

Кроме того, образование пленки микроорганизмов представляет собой первый этап такого неприятного явления, как биообрастание [11-14], от которого особенно страдает судоходство, а также морская и портовая инфраструктура. Являясь одновременно питательной средой для разнообразных водных организмов/животных, биофильм с колониями микроорганизмов способствует закреплению таких организмов-паразитов на поверхности многочисленных объектов, относящихся к сфере морского и речного транспорта и соответствующей инфраструктуры (морские и речные суда, причалы, доки, оффшорные нефтяные платформы и ветроэнергетические установки и прочее).

Существующие в настоящее время методы предотвращения и борьбы с микробиологическим загрязнением и сопутствующими микро- и макробиообрастанием являются весьма разнообразными. Тем не менее, основным направлением традиционно остается применение защитных покрытий, содержащих антимикробные компоненты/ингредиенты (биоциды) в той или иной форме.

Постоянный поиск биоцидов с минимальным негативным воздействием на окружающую среду привел к созданию нового класса так называемых «зеленых» биоцидов, ярким представителем которых можно назвать соединения группы изотиозолинов и среди них прежде всего 4,5-дихлор-2-п-октил-4-изотриазолин-3-он (DCOIT). Основные преимущества этого биоцида заключаются в том, что он обладает широчайшим спектром антимикробной активности при уже очень малых концентрациях [21-24], саморегулирующей концентрации в водных средах ввиду его слабой водорастворимости [21, 22, 24, 25] (и таким образом сбалансированностью и длительной возобновляемостью действия – sustainability), а также быстрой биоразлагаемостью [21-24] и в связи с этим низкой экологической вредностью.



В связи с вышеуказанным, создание нанокапсул с антимикробными агентами для покрытий является наиболее актуальным и необходимым. Разработка научного подхода к получению такого рода материалов, содержащих микро- и нанодисперсные частицы предполагает проведение комплексного и системного исследования физико-химических свойств, как составляющих компонентов, так и эмульсий, их коллоидно-химических свойств в объеме и на различных межфазных границах.

В настоящей работе представлял большой интерес использование эмульсий Пикеринга, обладающих перспективой для получения микро- и нанокапсул с активным агентом с антимикробными свойствами. Полимеризация в эмульсиях Пикеринга позволяет получать усиленные наноструктурированные композиты, необычные латексы и микрокапсулы с уникальными свойствами, в частности, антимикробными.

Применение эмульсий Пикеринга, стабилизированных твердыми частицами, такими как (наночастицы диоксида кремния [26], гидрофобизированный аэросил [27], полистирольные микросферы [28], углеродные нанотрубки [29], оксид цинка [30], слоистые двойные гидроксиды [31], глинистые частицы [32], бетит (гидроксид алюминия) [33], магнетит [34] и др. долгое время ограничивалось областью пищевой и косметической промышленности. В последнее время интерес к таким эмульсиям возрос в связи открытием новых областей применения для создания различных самоорганизующихся коллоидных систем.

В свете вышеизложенного, в настоящей работе представлял интерес исследование коллоидно-химических свойств эмульсий Пикеринга и компонентов системы для микрокапсулирования вещества с антимикробными свойствами (биоцида).

В связи с этим исследование и разработка новых форм наноматериалов с антимикробными свойствами является актуальной проблемой современной науки о нанодисперсных материалах, в особенности важно решение задачи получения нанокапсул биоцидов.

#### **Основание и исходные данные для разработки темы**

Основанием для проведения научных исследований является перспективность в использовании эмульсий Пикеринга и необходимости исследования и разработки научно-обоснованного подхода к получению наноматериалов, обладающих протекторными свойствами, используемых во внутренних и во внешних покрытиях, машиностроительной, авиакосмической, строительной индустрии, биотехнологии, против биообрастания.

В качестве исходных данных используются результаты фундаментальных НИР по исследованию коллоидно-химических свойств Пикеринг эмульсий, а также изучению свойств микро- и нанокапсул с антимикробными свойствами.

#### **Обоснование необходимости проведения данной научно-исследовательской работы**

Литературный обзор показал, что были предприняты немногочисленные попытки капсуляции антимикробных агентов. Недостаточно также системных

исследований по разработке научно-обоснованного подхода к применению эмульсий Пикеринга, в особенности для синтеза микро- и нанокапсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него биоцида с антимикробными свойствами. Такие системы возможно применять для получения органических защитных покрытий и их внедрения в поверхностные слои.

Создание и успешная апробация полимерных покрытий, содержащих микро- и нанокапсулы с антимикробным агентом является необходимой, важной, и перспективной для получения высокоэффективных микро- и нанодисперсных материалов. Для достижения цели по разработке микро- и нанокапсул с антимикробным действующим агентом и для создания на их основе новых самовосстанавливающихся функциональных полимерных материалов и покрытий, требуется проведение комплексного и системного исследования физико-химических свойств, как составляющих компонентов, так и эмульсий, их коллоидно-химических свойств в объеме и на различных межфазных границах.

### **Цель работы**

Разработка коллоидно-химического подхода к дизайну и синтеза микро- и нанокапсул с антимикробным действием на основе эмульсий Пикеринга для создания защитных покрытий с протекторными свойствами.

Для достижения цели поставлены и решены следующие задачи:

1. Установление оптимальных условий образования эмульсий Пикеринга и получение микро- и нанокапсул биоцида заданного размера и морфологии;

2. Изучение коллоидно-химических свойств Пикеринг эмульсий, микро- и нанокапсул и морфологии микро- и нанокапсул с оболочкой из полиуретана/полимочевины и ядром из DCOIT и с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT

3. Исследование структуры и активности полученных микро- и нанокапсул методами ЭРС, ИК и ЯМР спектроскопии, а также подтверждение сохранности свойств и концентрации биоцида до и после капсулирования.

4. Исследование кинетики высвобождения биоцида DCOIT из полученных микро- и нанокапсул для выявления возможности пролонгации действия биоцида в течение длительного времени в выбранной системе для выявления перспективы их использования против биообрастания.

5. Выявление эффективности антимикробного действия биоцида в микро- и нанокапсулах с протекторными свойствами против биообрастания в выбранной системе с помощью проверки покрытий с применением тестов против микроорганизмов.

### **Предмет исследования**

Изучение основных закономерностей и физико-химических характеристик формирования и синтеза микро- и нанокапсул с оболочкой из полиуретана/полимочевины и ядром из DCOIT и синтез микро- и нанокапсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из замещенного полиметакрилата с включенным в него DCOIT.

## **Объекты исследования**

Микро- и нанокапсулы полученные на основе биоцида 4,5-дихлор-2-н-октил-4-изотиазолин-3-он (DCOIT), алкоксисилан 3-(триметоксисилил)пропил метакрилата, диоксида кремния SiO<sub>2</sub> Ludox AS-40, инициатора Irgacure 2959 (2-гидрокси-4'- (2-гидроксиэтокси) -2-метилпропиофенон, инициатора Irgacure 651 (2,2-диметокси-2-фенилацетофенон. Также микро- и нанокапсулы полученные из полиуретана/полимочевины и ядром из DCOIT. Все реагенты, использованные в настоящем исследовании, производства Sigma Aldrich Co.

**Методы исследования.** В настоящей диссертационной работе были использованы современные приборы и оборудования. Тензиометр РАТ-1 был использован для измерения поверхностного, межфазного натяжения адсорбционных слоев, Malvern Zetasizer Nano Z был применен для измерения электрокинетического дзета-потенциала и гидродинамического радиуса методом динамического светорассеяния, метод сканирующей электронной микроскопией ControlLEO 1550 применен для определения формы, размера, морфологии микро- и нанокапсул, измерения краевого угла смачивания на трехфазной границе были выполнены на установке Гониометр ЛК-1, для анализа эффективности инкапсуляции был использован термогравиметрический анализатор Netzsch TG 209 F1, инфракрасные спектры микро- и нанокапсул были получены с использованием спектрометра Nicolet 5700 (Thermo Electron, США), спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C снимали на спектрометре JNM-ECA Jeol 400, с частотой 399.78 и 100.53 МГц соответственно.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Коллоидно-химический подход к формированию и дизайну микро- и нанокапсул, синтезированных на основе эмульсий Пикеринга, позволяющих осуществить инкапсулирование зеленого биоцида DCOIT в капсулы с оболочками из полиуретана/полимочевины и с оболочкой наночастиц SiO<sub>2</sub> и ядром из полиметакрилата.

2. Установленные оптимальные условия и параметры получения эмульсий Пикеринга и микро- и нанокапсул 10 % биоцида DCOIT с использованием наночастиц SiO<sub>2</sub> при соотношении  $m_{(TPM)}/m_{(SiO_2)} = 2,23$ , спонтанным эмульгированием в течение 24 часов.

3. Установленные особенности пролонгированной кинетики высвобождения биоцида DCOIT из микро- и нанокапсул с протекторными свойствами.

4. Выявленный положительный эффект внедрения антимикробного биоцида в микро- и нанокапсулы с протекторными свойствами с оболочкой наночастиц SiO<sub>2</sub> и ядром из полиметакрилата в защитные покрытия от плесневых грибов и бактерий, а также против биообрастания.

## **Научная новизна полученных результатов**

- Впервые проведено капсулирование зеленого биоцида 4,5-дихлор-2-н-октил-4-изотиазолин-3-он (DCOIT) многокомпонентной системой 3-(триметоксисилил) пропил метакрилат (ТПМ) /вода/SiO<sub>2</sub> а также с оболочками

полиуретана/полимочевины с целью получения микро- и нанокапсул с протекторными свойствами;

- Впервые осуществлен коллоидно-химический подход к формированию и синтезу микро- и нанокапсул с протекторными свойствами на основе эмульсий Пикеринга наночастицами диоксида кремния для создания защитных покрытий с антимикробным действием подтвержденные совокупностью результатов современных физико-химических методов исследований ЭРС, ИК, ЯМР спектроскопия.

- Установленная возможность регулирования и контроля процесса капсулирования с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT, полученных на основе Пикеринг эмульсий.

- Выявлен положительный эффект антимикробного действия биоцидов микро- и нанокапсулах с протекторными свойствами против биообрастания и пролонгация действия вследствие капсулирования.

#### **Теоретическая значимость полученных результатов**

- Установленный коллоидно-химический подход к синтезу микро- и нанокапсул с антимикробным действием на основе эмульсий Пикеринга, стабилизированный наночастицами  $\text{SiO}_2$  и расширение современных представлений по инкапсулированию биоцидов;

- Выявленная взаимосвязь между дисперсностью эмульсий и капсул биоцида, а также установленная эффективность капсулированного биоцида DCOIT связанная пролонгированной кинетикой высвобождения.

#### **Практическая значимость полученных результатов**

- заключается в разработке наноматериалов и создании микро- и нанокапсул «зеленого» биоцида, применяемых для получения защитных покрытий против разрушения поверхностей из-за биологического обрастания.

- результаты исследования могут быть использованы для расширения ассортимента прототипов капсул с антимикробными свойствами с защитными бактерицидными, противогрибковыми свойствами.

**Соответствие направлениям развития науки или государственным программам.** Работа выполнена в соответствии с планом НИР Казахского национального технического университета им. К. И. Сатпаева по бюджетной программе: 120 «Грантовое финансирование научных исследований» по проекту № 757.МОН.ГФ.15.РИПР.10 от 12.02.2015 «Новые функциональные и мультифункциональные самовосстанавливающиеся материалы на основе нано- и микрокапсулированных гидрофобных активных агентов» (2015-2017 г.г.), а также по проекту № 2018/АР05131984 «Разработка коллоидно-химической платформы мультиэмульсионной технологии капсулирования природными полимерами и ПАВ» (2018-2020гг.)

#### **Личный вклад докторанта в подготовку каждой публикации**

В диссертации изложены результаты работ, в которых автор принимал непосредственное участие.

Личный вклад докторанта в подготовку каждой публикации заключался в подготовке и изучении литературных данных по теме диссертации, в проведении экспериментальных работ, а также в участии в интерпретации полученных результатов.

Диссертационная работа выполнена в лабораториях Казахского Национального исследовательского технического университета имени К.И.Сатпаева и в лабораториях Университета Потсдам (Германия), в Институте Макса Планка коллоидов и поверхностей, с использованием современного лабораторного оборудования и приборов. О высоком научном уровне выполненной работы свидетельствуют 15 печатных работ, включая 2 статьи в зарубежных журналах с высоким импакт-фактором (IF 3.99, Q2, перцентиль 80% и IF 0.578, перцентиль 30%) входящих в базу данных Scopus, 3 статьи в зарубежном журнале, цитируемых в базе данных Web of Science, 5 статьи в журналах входящих в список, рекомендованных Комитетом по контролю и надзору в сфере образования и науки МОН РК, а также 4 тезисов докладов на международных конференциях, 1 патент на изобретение (№33998, 05.11.2019).

Результаты научной работы докладывались и обсуждались на Международных научных конференциях «III Международная конференция «Промышленные технологии и инжиниринг» - ICITE 2016,2020», «IX Ежегодная Конференция Нанотехнологического общества-2018», Москва, «16th Conference of the International Association of Colloid and Interface Scientists-2018», «**10th international conference Interfaces Against Pollution-2018**».

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения и списка используемых источников и приложений работы. Общий объем 117 страниц, включая 70 рисунков, 10 таблиц, библиографический список из 168 наименований и 1 приложения.

# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Методы получения микро- и нанокапсул

Микрокапсулирование – это процесс заключения мелких частиц вещества (твердого, жидкого или газообразного) в оболочку из пленкообразующего материала. Первоначально микрокапсулирование биологически-активных веществ осуществлялось с целью повышения их эффективности, снижения токсичности или для стабилизации, в основном – в фармацевтической промышленности и в производстве пестицидов. В настоящее время микрокапсулирование – это хорошо известная, интенсивно разрабатываемая и широко используемая в различных отраслях промышленности технология.

Разнообразные свойства микрокапсулированных систем, такие, как контролируемый и селективный массоперенос через оболочку микрокапсул, пролонгированное действие инкапсулированных веществ, возможность контролирования их реакционной способности и т. д., позволяют говорить о микрокапсулировании как о перспективной и наукоемкой технологии, представляющей основу для разработки принципиально новых материалов и препаратов.

Различные методы микрокапсулирования позволяют получить частицы различных размеров – от долей микрона до сотен микрон. Один из методов, позволяющих получить частицы в нанометровом диапазоне – микроэмульсионное капсулирование.

Данным методом разрабатываются системы доставки активных агентов, которые нашли применение во многих областях науки и техники. Технология микрокапсулирования является новатором в науке инкапсуляции. Эта технология является основой для разработки капсул с микро- и нанопрепаратами [35], а активная молекула сохраняется в защитной химической структуре.

Такая технология уже оказала влияние в других областях (например, высвобождение лекарств и доставка ароматов), используя молекулы подобных химических веществ, и представляет сложность для тех веществ, которые используются в качестве красящих микробиоцидов. Микрокапсулирование обычно используется для получения полимерных покрытий из микрочастиц, но капсулирование органических молекул также используется в неорганической структуре. В любом случае микрокапсулирование обеспечивает эффективное средство для:

1. Преобразования жидкостей в твердые частицы для удобства использования.
2. Снижения токсичности активных ингредиентов для безопасности.
3. Обеспечения защиты окружающей среды от нестабильных соединений.
4. Контролирования скорости высвобождения активных агентов.
5. Снижения воспламеняемости жидкостей [36].

Микрокапсулирование может быть определено как процесс вовлечения одного вещества (активного агента) в другое вещество. Инкапсулированное вещество, за исключением активного агента, можно назвать активной,

заполняющей, внутренней или полезной фазой. Вещество, которое инкапсулирует, часто называют покрытием, мембраной, оболочкой, капсулой, материалом носителя, внешней фазой или матрицей [37, 38]. В пищевой промышленности процесс микрокапсулирования может применяться по целому ряду причин. Микрокапсулирование является полезным инструментом для улучшения доставки биоактивных молекул (например, антиоксидантов, минералов, витаминов, фитостеролов, лютеина, жирных кислот, ликопина) и живых клеток (например, пробиотиков) в продукты питания [37,39]. В большинстве случаев микрокапсулирование относится к технологии, в которой биоактивные компоненты полностью покрыты и защищены физическим барьером, без какого-либо выделения биоактивных компонентов [39, с.292]. Кроме того, инкапсуляция была определена как технология упаковки твердых веществ, жидкостей или газообразных материалов в небольшие капсулы, которые высвобождают их содержимое с контролируемой скоростью в течение продолжительных периодов времени и при определенных условиях [40]. Производные частицы обычно имеют диаметры от нескольких нм до нескольких мкм [37, с.31].

В работе [41] авторы рассматривают новый подход получения микрочастиц посредством дисперсионной полимеризации с использованием амин-катализируемого добавления третиола к триакрилату. Микрочастицы, загруженные различными материалами к ядру, были получены и применены в различных системах для улучшения желаемых характеристик данной системы.

Благодаря разработке и специализации технологий микрокапсулирования продукты отличаются по структуре и имеют разные названия. Так, согласно данным, опубликованным в литературе [42], методы, используемые для микрокапсулирования были разделены на три основные группы: химические, физико-химические, физико-механические методы. Для микрокапсулирования основных материалов доступны различные методы. Различные типы методов микрокапсулирования перечислены в таблице 1.

Таблица 1 – Различные методы, используемые для микрокапсулирования

Химические методы	Физико-химические методы	Физико-механические методы
Межфазная полимеризация	Коацервация и разделение фаз	Спрей-сушка и застывание
in situ полимеризация	Золь-гель метод	Жидкое покрытие
Поликонденсация	Суперкритическое микрокапсулирование с помощью CO <sub>2</sub>	Пенообразование
		Испарение растворителем

### 1.1.1 Химические методы получения микро- и нанокапсул

Химические методы: in-situ процессы, такие как эмульгирование, диспергирование, дисперсионная полимеризация и межфазная поликонденсация, являются наиболее важными химическими методами, используемыми для микрокапсулирования.

#### *Эмульсионная полимеризация*

Технология полимеризации in-situ тесно связана с межфазной полимеризацией и используется для инкапсулирования несмешивающихся с водой жидкостей и твердых веществ. Образование оболочки капсулы происходит из-за полимеризации мономеров, добавленных в инкапсулирующий реактор. Полимеризация происходит в непрерывной фазе и на непрерывной фазовой стороне раздела, образованного диспергированным основным материалом и непрерывными фазами. Полимеризация реагентов, расположенных там, образует преполимер с относительно низкой молекулярной массой, и затем этот преполимер растет в размерах, он откладывается на поверхность упакованного дисперсного основного материала. В большинстве случаев капсулы, образованные этими методами, имеют непрерывную структуру ядра. Эмульсионная полимеризация - это метод, наиболее часто используемый для получения наночастиц (от 10 до 1000 нм) и включает эмульгирование гидрофобного мономера в водной фазе с полимеризованным мономером используя либо свободнорадикальный инициатор, либо облучение высокой энергией [43]. Наиболее распространенным типом эмульсионной полимеризации является эмульсия масло-в-воде, в которой капли мономера эмульгируются в непрерывной фазе воды. Основным преимуществом эмульсионной полимеризации является то, что конечный продукт можно использовать как есть, и обычно его не нужно изменять.

#### *Суспензионная полимеризация*

Суспензионная полимеризация представляет собой процесс полимеризации, в которой используется механическое перемешивание для смешивания мономера или смеси мономеров в жидкой фазе, такая как вода, полимеризация мономера. Преимуществом этого метода является легкое восстановление продукта. Трудно получить мелкие частицы, поскольку они склонны сливаться во время процесса полимеризации. Дисперсионная полимеризация основана на полимеризации осаждения, при которой полимеризация начинается с мономера, растворенного в дисперсионной среде, и заканчивается нерастворимым полимером в сферической форме [43, с.2]. Система гетерогенна после зарождения и при стабилизации микросфер против агломерации и растворимости, концентрации инициатора и сшивающего агента, могут быть получены микросферы размером 0,4-5 мкм [44]. Этим методом можно получить не только наночастицы, но и микрочастицы размером до 15 мкм [43, с.2].

#### *Метод межфазной поликонденсации*

Метод межфазной поликонденсации применяется для микрокапсулирования широкого диапазона материалов ядра, включая водные



растворы, несмешивающиеся с водой жидкости и твердые вещества [45, 46]. Твердые вещества могут быть инкапсулированы реакциями межфазной полимеризации, хотя химия полимеризации отличается от той, которая используется для инкапсулирования жидкостей. В этом методе используются два мономера, один растворимый в масле и другой водорастворимый, и на поверхности капле образуется полимер. В результате этого процесса два реагента объединяются на границе раздела дисперсных и непрерывных фаз в эмульсионной системе. Различные полимерные материалы, например полиуретан, полиамид, полисульфонамид, полиэфир, поликарбонат или полиуретан, используются для приготовления микрокапсул по этой методике. Восстановление микрокапсул из непрерывной фазы может быть осуществлено путем распылительной сушки, испарением, фильтрацией или любыми другими подходящими методами разделения [46, с.186].

Когда материал ядра является несмешивающейся с водой жидкостью, мономер растворяют в жидком ядре, а затем этот раствор диспергируют в непрерывной фазе водного раствора, содержащего эмульгатор и реагент. Это приводит к полимеризации на границе раздела, которая затем образует твердую оболочку из поликонденсатной капсулы [47]. Твердые ядра обычно инкапсулируются виниловыми мономерами, которые полимеризуются реакциями свободных радикалов. Промежуточная полимеризация используется для микрокапсулирования масел [48], прекурсоров красителей [49], белков [50], пептидов [51], ферментов, антител [52] и клеток [53]. Размер частиц продукта по этому способу изменяется в зависимости от диаметра частиц дисперсной фазы.

Методы микрокапсулирования, используемые для фермента, зависят от природы и стабильности фермента в условиях образования микрокапсул и дальнейшего применения микрокапсул [54]. Многие факторы влияют на свойства капсул, включая состав оболочки или стенки капсулы, степень сшивания, толщину капсулы, которая определяется количеством эмульгатора и степенью перемешивания [46, с.187]. Капсулы, образованные методом межфазной полимеризации, часто имеют сплошную структуру ядра со сферической геометрией. Внешняя поверхность многих капсул, образованных межфазной полимеризацией, является гладкой и однородной, тогда как внутренняя поверхность обычно нерегулярна. Высокая температура не благоприятна при межфазной полимеризации, обычно реакции межфазной полимеризации проводятся при комнатной температуре, а  $4^{\circ}\text{C}$  предпочтительнее для ферментов, белков и пептидов [55]. Часто бывает сложно контролировать реакцию полимеризации, а качество мембраны и выход, полученный с помощью межфазной полимеризации, могут контролироваться рядом факторов, таких как химическая природа мономеров и условия реакции. Концентрации мономеров, температуры, скорости смешивания и времени реакции, вероятно, будут важными параметрами в межфазной полимеризации [50, с.213].

Микрокапсулы, содержащие реакционноспособный диизоцианат для использования в самовосстанавливающихся полимерах, успешно изготавливаются путем межфазной полимеризации полиуретана (PU).

Изоцианиты являются потенциальными, не содержащими катализаторов, целебными агентами для использования во влажных средах. В работе [56] представлено получение PU-полимера и микрокапсулирование изофорондиизоцианата.

### 1.1.2 Физико-химические методы получения микро- и нанокапсул

#### *Коацервация*

Коацервация представляет собой коллоидное явление, которое проводится при непрерывном перемешивании для инкапсулирования жидкостей и твердых веществ. Коацервации бывают двух типов: простая коацервация и сложная коацервация. Механизм образования микрокапсул для обоих процессов коацервации одинаковый, за исключением способа разделения фаз. В простой коацервации участвует одно коллоидное растворение, а сложная коацервация требует двух или более коллоидных растворов в непрерывной фазе жидкой системы.

Простая коацервация основана на частичной десольватации полимеров в бинарных или тройных системах, и это частичное разрушение полимера может быть вызвано изменением температуры раствора полимера путем добавления к раствору полимера плохого растворителя или нерастворителя для коллоидных капель. Желатин [57] и производные целлюлозы [58] являются наиболее широко используемыми полимерами в простой коацервации, хотя для производства микрокапсул в фармацевтической практике используются различные другие полимеры. Простая коацервация с производными целлюлозы была использована для микрокапсулирования различных лекарств, таких как ибупрофен [58, с.469], теофиллин [59] и индометацин [60]. Очень часто в простой технике коацервации используется желатин. Простая коацервация происходит, когда к коллоидному раствору (например, желатину) и двум фазам добавляется сильно гидрофильное вещество, такие как сульфат натрия или сульфат аммония или спирт [61], один из которых богат коллоидными каплями. Если коллоидный раствор содержит вещества (например, жидкие капельки или твердые частицы), не смешивающиеся с системой до коацервации, то эти капли жидкости или твердые частицы могут быть инкапсулированы полимерами: полистирол [62], поливинилхлорид [63, 64], поливинилацетат [65], поливиниловый спирт [66, 67], полиакрилаты [68], хитозан [69], альбумин [61, с. 4738, 62, 191], казеин [63], а также растительными белками [64], подвергнутыми простой технике коацервации.

В работе [70] компоненты были успешно инкапсулированы одновременно внутри поливинилового спирта с использованием простого метода коацервации для увеличения срока годности. Оптимизация проводилась с использованием 4 независимыми композициями ментола, бензилацетата, ванилина и тергитола. Измерялись эффективность инкапсуляции и размер микрокапсул. Конечный продукт был получен в виде сшитого поливинилового спирта с консистенцией гидрогеля от оранжевого до желтого.

### *Золь-гель метод*

Золь-гель технология бурно развивалась, разрабатывалась и внедрялась в производство процессов получения стекол, керамики, стеклокерамики, покрытий, волокон и других неорганических материалов. Сегодня золь-гель метод востребован в микро- и нанoeлектронике, альтернативной энергетике, медицине, биотехнологии и во многих других областях. Основное достоинство этого метода заключается в высокой степени гомогенизации исходных компонентов – прекурсоров, благодаря их растворению в гомогенной среде золь-гель систем. Золь-гель метод можно отнести к энергосберегающим технологиям, поскольку для его реализации не требуются энергоемкие и экологически опасные процессы измельчения исходных компонентов. Кроме того, данный метод позволяет обеспечить высокую степень чистоты продуктов на всех стадиях синтеза при минимуме затрат. Используя золь-гель процесс, можно получать наночастицы, нанопористые материалы с регулируемым размером пор, тонкие наноразмерные пленки, а также формировать неорганические, органические и органонеорганические композиты, размер фаз которых находится в нанодиапазоне [71].

#### 1.1.3 Физико-механические методы получения микро- и микрокапсул

В физико-механических методах получения микро- и микрокапсул полимеры используются в качестве исходных материалов. Следовательно, никаких химических реакций не происходит, и имеет место только формирование формы. Эти способы включают суспензионное поперечное сшивание, испарение/экстракция растворителя, коацервацию/разделение фаз, распылительную сушку, покрытие из псевдооживленного слоя, затвердевание расплава, осаждение, совместную экструзию.

##### *Суспензионное сшивание*

Метод основан для приготовления микрокапсул белка и полисахарида. Это включает дисперсию водного раствора полимерного материала, содержащего ядро, представляющего несмешиваемый органический растворитель (суспензионно/дисперсионная среда) в виде небольшой капли. Суспензионная среда содержит подходящий стабилизатор для поддержания индивидуальности капель/микрокапсул. Процесс сшивания осуществляется либо термически, либо с использованием сшивающего агента (формальдегид, терефталойлхлорид и т.д.). Это универсальный метод и может быть принят для микрокапсулирования раствора, нерастворимых, жидких или твердых материалов, а также для производства микрокапсул [72].

PLA/PLGA и хитозан наиболее часто используются в препарате для инъекций и пероральной композиции. Однако при подготовке и применении PLA/PLGA и хитозановых микрокапсул, содержащих белковые/пептидные лекарственные средства, проблемы широкого распределения по размеру и плохой воспроизводимости микрокапсул и дезактивация белка во время подготовки, хранения и высвобождения по-прежнему являются большими проблемами [73]. В работе методы эмульгирования мембран, включая

непосредственное мембранное эмульгирование и быстрые процессы мембранного эмульгирования, были разработаны для получения микрокапсул однородного размера, и можно гарантировать воспроизводимость результатов. Кроме того, по сравнению с обычным способом перемешивания большие преимущества процесса мембранного эмульгирования заключались в том, что можно получить однородные микрокапсулы с гораздо более высокой эффективностью инкапсуляции, а поведение высвобождения можно регулировать, выбирая размер микрокапсулы. Мягкое мембранное эмульгирование также может предотвратить дезактивацию белков, что часто происходит при сильном сдвиговом воздействии при механическом перемешивании, ультразвуке и способах гомогенизации [73, с.324].

## **1.2 Композиции полиэлектролит/ПАВ для микрокапсулирования и стабилизации эмульсий**

Анализ публикаций показал, что композиционные материалы являются перспективными для развития нанотехнологий и получения новых наноматериалов. С другой стороны, применение в различных отраслях промышленности эмульсий ограничено их метастабильностью и трудностью регулирования их устойчивости. Стабильность эмульсий может быть обеспечена композициями полимеров и ПАВ, которые, создают структурно-механический барьер. В то же время потенциально новым направлением микрокапсулирования, применяемым для адресной доставки активных ингредиентов и его контролируемого высвобождения, может быть использование эмульсий, стабилизированные композитами полимер-ПАВ [74].

Известно, что растворы полиэлектролитов с поверхностно-активными веществами проявляют разнообразные адсорбционные поведения на границах раздела фаз. Смеси полимер/ПАВ имеют широкий спектр промышленных и технологических применений, один из которых используется в процессах микрокапсулирования и стабилизации эмульсии. Эти смеси способны образовывать адсорбционные слои на поверхности капель масла и, таким образом, влияют на стабильность эмульсии, которая зависит от характера полиэлектролита/поверхностно-активного вещества, концентрации, способа эмульгирования и т. д. Только отдельные полиэлектролиты проявляют низкую поверхностную активность в отличие от поверхностно-активных веществ, которые адсорбируются на границе раздела фаз вода/масло, заставляя капли заряжаться, но их недостаточно для стабилизации эмульсии. Когда к раствору поверхностно-активного вещества добавляют противоположно заряженный полимер, образуется стерический барьер, который предотвращает коалесценцию и повышает стабильность. Работа [75] посвящена недавним исследованиям использования смесей полимер/ПАВ для инкапсуляции активных ингредиентов и стабилизации одиночных и двойных эмульсий.

Характеристики, которые поверхностно-активные вещества обеспечивают для границы раздела фаз, являются не только вопросом их химической структуры. Необходимо учитывать и полярность двух жидкостей. А именно,

полярность жидкостей непосредственно влияет на взаимодействие с поверхностно-активными веществами, адсорбированными на границе раздела. На практике вода или водный раствор электролита чаще всего рассматриваются как полярная фаза, а углеводороды или их смеси, например, масляные фракции, в качестве неполярной фазы. В связи с этим вещества, практически полностью растворимые в воде, приписываются к так называемым водорастворимым поверхностно-активным веществам.

Сродство поверхностно-активных веществ к водной или масляной фазе количественно определяется коэффициентом распределения  $K = c_w/c_o$ , где  $c_w$  - концентрация поверхностно-активного вещества в водной фазе, а  $c_o$  - концентрация поверхностно-активного вещества в масляной фазе. На значение  $K$  в значительной степени влияют температура, полярность масляной фазы и содержание электролита в воде [76]. Некоторые закономерности границы раздела фаз вода/воздух (уравнение Шишковского, правило Траубе и т. д.) могут быть использованы для границы раздела фаз масло/вода.

Поверхностно-активные вещества значительно, эффективно и быстро уменьшают поверхностное и межфазное натяжение, в то время как полимеры обеспечивают механическое поведение поверхностных и межфазных слоев, которые не могут быть обеспечены только ПАВ. Среди полимеров, используемых в таких системах, полиэлектролиты весьма интересны, поскольку они проявляют свойства полиоснований, поликислот и полиамфолитов из-за их функциональных групп.

В работе [77] было проведено систематическое экспериментальное исследование поведения полиэлектролитов и ПАВ на границе раздела жидкость/жидкость, рассматривались состояние свойств смесей полиэлектролитов и ПАВ в объеме и на границе вода/масло с помощью межфазной тензиометрии, дилатационной и сдвиговой реологии, а также проведено изучение гидродинамических и электрокинетических свойств этих систем.

В последнее время эмульсий Пикеринга стали привлекательными, потому что «свободный от поверхностно-активных веществ» эмульсий Пикеринга просты и имеют сильное сходство с известными эмульсиями на основе ПАВ [78].

### **1.3 Эмульсии Пикеринга, стабилизированные диоксидом кремния при получении микро- и нанокапсул**

Эмульсии Пикеринга представляют собой эмульсии любого типа: масло-в-воде (м/в), вода-в-масле (в/м), стабилизированные твердыми частицами вместо поверхностно-активных веществ [79-82].

Эмульсии Пикеринга сохраняют основные свойства классических эмульсий, стабилизированных поверхностно-активными веществами (эмульгаторами). В большинстве случаев эмульсии Пикеринга могут заменить классические эмульсии. Стабилизация твердыми частицами приводит к специфическим свойствам таких эмульсий. Высокая устойчивость к коалесценции является основным преимуществом стабилизации твердыми

частицами. Символ «без поверхностно-активного вещества» делает их привлекательными для нескольких областей применения, в частности косметических и фармацевтических применений, где поверхностно-активные вещества часто проявляют побочные эффекты (раздражение, гемолитическое поведение и др.). Твердые стабилизирующие частицы обязательно меньше, чем капельки эмульсии. Твердые частицы нанометрового размера (или субмикронные, ~ 100 нм) позволяют стабилизировать капли диаметром до нескольких микрометров; возможна стабилизация больших капелек. Твердые частицы микронного размера могут стабилизировать большие капли, диаметр которых может достигать нескольких миллиметров. Наличие стабильных миллиметровых эмульсий является дополнительным преимуществом Пикеринг эмульсий в отношении классических эмульсий; эта возможность исходит из их высокой стабильности и устойчивости к коалесценции.

Принцип стабилизации эмульсий твердыми частицами использован в процессе создания супрамолекулярных коллоидных дисперсных систем и полимерных нанокомпозитов путем безотходной эмульсионной или суспензионной полимеризации [83-85]. Как и в случае поверхностно-активных веществ, стабилизация капель эмульсии происходит путем адсорбции твердых частиц на поверхности капель эмульсии. Механизм адсорбции твердых частиц значительно отличается от адсорбции поверхностно-активных веществ. Однако, твердые частицы не должны быть амфифильными. Частичное смачивание поверхности твердых частиц водой и маслом является источником сильного закрепления твердых частиц на границе раздела масло-вода.

С теоретической (термодинамической) точки зрения твердые частицы, используемые в качестве стабилизаторов эмульсий, должны удовлетворять трем основным требованиям:

1) существенно меньшими размерами частицы по сравнению с размерами капель дисперсной фазы;

2) частичной лиофобностью по отношению к дисперсионной среде, что приводит к протеканию медленной и обратимой коагуляции с образованием разветвленных агрегатов на границе раздела вода - масло;

3) промежуточной избирательной смачиваемостью по отношению и к дисперсионной среде, и к дисперсной фазе [79, с.503]. При этом в роли непрерывной фазы (т.е. дисперсионной среды) всегда выступает именно та фаза, в которой стабилизирующие частицы легче диспергируются. Помимо этого, согласно данным многих исследований, прямые эмульсии предпочтительно образуются при добавлении масляной фазы в водную среду, уже содержащую в себе предварительно диспергированные частицы стабилизатора. Однако если такие частицы не обладают достаточно хорошей смачиваемостью дисперсионной средой, в дальнейшем может происходить разрушение этих эмульсий [86].

Адсорбция твердых частиц на границе раздела масло/вода требует частичного смачивания твердого вещества водой и маслом. Это вопрос межфазных энергий трех границ раздела фаз: твердая фаза/вода, твердая

фаза/масло и масло/вода, соответственно  $\gamma_{ТВ-В}$ ,  $\gamma_{ТВ-М}$  и  $\gamma_{М-В}$ . Частичное смачивание твердого вещества водой внутри масляной среды требует, чтобы энергия адгезии воды  $E_{Адг}$  (в/м) была положительной, а коэффициент расширения воды  $S$  (в/м) был отрицательным:

$$E_{Адг}(В/М) = \gamma_{ТВ-М} + \gamma_{М-В} > 0 \quad (1.1)$$

$$S_{В/М} = \gamma_{ТВ/М} - \gamma_{М/В} - \gamma_{М/В} < 0 \quad (1.2)$$

Эквивалентная точка состоит в том, чтобы рассмотреть смачивание твердого тела маслом внутри водной среды, где положительная энергия адгезии,  $E_{Адг}$  (м/в) и отрицательный коэффициент расширения,  $S$  (м/в), масла:

$$E_{Адг}(М/В) = -S_{В/М} = \gamma_{ТВ/В} + \gamma_{М/В} - \gamma_{ТВ/М} > 0 \quad (1.3)$$

$$S_{М/В} = -E_{Адг}(В/М) = \gamma_{ТВ/В} - \gamma_{М/В} - \gamma_{ТВ/М} < 0 \quad (1.4)$$

Твердые частицы, применяемые для стабилизации эмульсий, могут иметь различную смачиваемость и образовывать краевые углы (углы смачивания  $\theta$ ) с водой, превышающие  $0^\circ$  и меньшие  $180^\circ$ , при этом, если  $\theta$  оказывается несколько меньше  $90^\circ$ , частицы будут стабилизировать прямые эмульсии, а если  $\theta > 90^\circ$ , то обратные эмульсии [87]. Учитывая главную роль способности частиц к смачиванию, важно, что смачиваемость таких частиц может быть изменена, например, за счет адсорбционного модифицирования их поверхности ПАВ [88]. Такое сочетание ПАВ с твердыми частицами, например, определяет эффективность процесса пенной флотации [89] и используется при изготовлении битумных эмульсий [90], а комбинация животных жиров с фосфолипидами, позволяет регулировать стабильность некоторых видов пищевых эмульсий [91]. Опыты по получению прямых эмульсий Пикеринга в системах с частично гидрофобизированным кремнеземом показали, что концентрация твердых частиц, при которой обеспечивается максимальная стабильность эмульсий (а также наибольшая дисперсность капель, соответствующая, по всей видимости, максимальному содержанию частиц на поверхности масляной фазы при заданном ее содержании) оказывается ниже в случае аэросила со степенью покрытия поверхности силанольными группами  $\approx 48\%$  ( $\theta \approx 85^\circ$ ), чем в случае более гидрофильных частиц, имеющих степень заполнения поверхности силанольными группами  $\approx 71\%$  и  $\theta \approx 68^\circ$  [92].

Очень гидрофильная поверхность твердых частиц будет полностью смачиваться водой, так что твердые частицы не адсорбируются, потому что они остаются диспергированными в водной фазе эмульсии. На том же основании слишком гидрофобные частицы полностью смачиваются маслом. В условиях частичного смачивания контактные углы в воде  $\theta_В$  и в масле  $\theta_М$  определяются законом Юнга [93]:

$$\cos(\theta_B) = \frac{\gamma_{ТВ-М} + \gamma_{ТВ-В}}{\gamma_{В-М}} \cos(\theta_0) = \frac{\gamma_{ТВ-В} - \gamma_{ТВ-М}}{\gamma_{В-М}} \quad (1.5)$$

Самый популярный твердый материал представляет собой диоксид кремния, поверхность которого легко гидрофобизировать с использованием трансплантации органосиланов; несколько таких сортов коллоидных частиц диоксида кремния доступны от производителей SigmaAldrichCo., Wacker [91, с.4], Evonik, и Кабот. Такие высокодисперсные материалы из диоксида кремния изготовлены из небольших первичных наночастиц (диаметр ~ 10-20 нм), которые необратимо склеиваются при спекании во время синтеза [94].

В работе [95] удалось существенно повысить устойчивость прямой эмульсии, стабилизированной гидрофильным диоксидом кремния за счет предварительного использования ПАВ, вызывающих флокуляцию частиц стабилизатора.

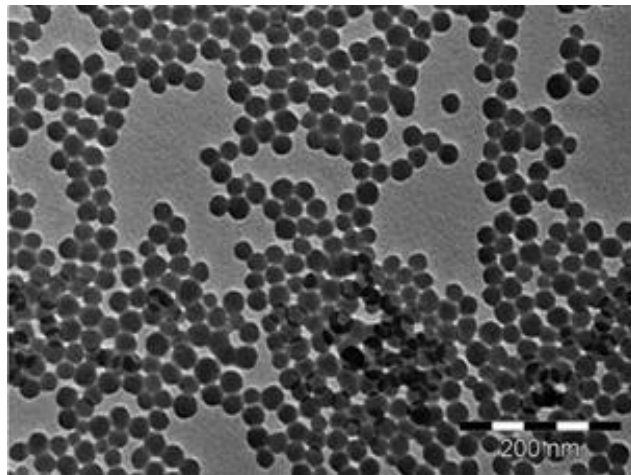


Рисунок 1 – ТЭМ изображение частиц диоксида Ludox AS-40 [95]

Наоборот, добавление ПАВ к заранее приготовленной эмульсии Пикеринга или к пене, стабилизированной твердыми частицами, может приводить к обратному эффекту – разрушению коллоидной системы в результате десорбции твердых частиц с межфазной границы раздела либо за счет смещения равновесия при адсорбции ПАВ на поверхности твердых частиц, в объеме дисперсионной среды, а также в результате *in situ* модификации поверхности частиц, находящихся в межфазном слое и, соответственно, изменения смачиваемости частицы [96].

#### **1.4 Термодинамика, кинетика и реология адсорбционных слоев ПАВ на границе масло/вода**

Поверхностно-активные вещества являются вездесущими в современном мире и применяются практически в любой области нашей повседневной жизни. Они используются для изменения свойств границ раздела фаз определенным образом, многие процессы в присутствии ПАВ облегчаются и протекают



быстрее. Большинство исследований по поверхностным свойствам адсорбционных слоев ПАВ проводились на границе раздела вода/воздух. Причиной этого является, в основном, более легкий подход экспериментальными методами или теоретическими моделями. Более важной границей раздела фаз является - между двумя жидкостями, в основном, между водой и маслом. Большое количество областей применения требует специальной системы поверхностно-активных веществ с адекватными характеристиками для получения соответствующих материалов с четко определенными свойствами и требуемой стабильностью. Примерами являются эмульгирование масел в воде или наоборот двух несмешивающихся жидкостей. Хотя эмульсии существуют в течение длительного времени, появляется много новых проблем, так как продукты в пище или в лекарствах, например, могут преобразовываться, что приводит к необходимости замены соединений другими более свежими. Поэтому количественное знание адсорбционных слоев поверхностно-активного вещества на границе раздела масло/вода представляется более важным.

Термодинамические свойства взаимодействия ПАВ-масло систематически исследовались группами Medrzycka и др. [97] и Pradines и др. [98] относительно термодинамических межфазных свойств. Они обнаружили, что молярная площадь поверхностно-активного вещества и поверхностная концентрация зависят не только от поверхностного покрытия молекулами ПАВ, но и от длины масляной цепи. Таким образом, различные длины цепи ПАВ и масел взаимодействуют по-разному. Как правило, ПАВ с более вытянутой цепью способны сжимать более короткие молекулы масла из адсорбционного слоя. В [99] были исследованы динамические и реологические свойства таких систем, и было обнаружено, что динамика границы раздела вода/масло является более сложной, чем ожидалось для чистого диффузионного процесса. Это, очевидно, связано с взаимодействием между алкильными цепями ПАВ и молекулами масла. В работе [100] показано влияние различных масел на адсорбцию  $C_nTAB$ , и было обнаружено, что поведение адсорбционного слоя непосредственно зависит от того, какой тип взаимодействий доминирует поверхностно-активных веществ с поверхностно-активным веществом или маслом.

В многокомпонентной двухфазной системе различные компоненты не распределяются равномерно между двумя фазами системы. Очевидно, что концентрация каждого поверхностно-активного компонента в одной из двух объемных фаз выше, чем в другой объемной фазе, и что она особенно высока в межфазной области.

В состоянии равновесия, межфазное натяжение, поверхностная концентрация и состав соседних объемных фаз связаны через уравнение адсорбции Гиббса:

$$\Gamma = - \frac{1}{RT} \frac{dy}{d \ln C} \quad (1.6)$$

Первая реальная модель адсорбции поверхностно-активных веществ на границах раздела жидкости, предложенная Лэнгмюром, была первоначально разработана для адсорбции газа на твердых поверхностях [101]. Позднее

Фрумкин показал, что дополнительное предположение о взаимодействии молекул в адсорбционном слое может улучшить согласие теории и экспериментальных данных.

Изотерма адсорбции для модели Ленгмюра [102]:

$$\Gamma = \Gamma_{\infty} \frac{bc}{1+bc}, \quad (1.7)$$

где,  $c$  – объемная концентрация поверхностно-активного вещества,  $\Gamma_{\infty}$  – максимальная адсорбция,  $b$  – константа адсорбции с размерностью обратной концентрации.

Большинство изотерм адсорбции для неионных и ионных ПАВ очень хорошо описываются моделью Фрумкина, которая учитывает взаимодействия боковых групп адсорбированных поверхностно-активных веществ на границе раздела фаз. Для электронейтральных поверхностных слоев в последнее время было предложено уравнение состояния поверхностного слоя и соответствующая изотерма адсорбции для адсорбционной модели Фрумкина для ионных поверхностно-активных веществ:

$$\Pi = -\frac{2RT}{\omega_0} [\ln(1 - \theta) + a\theta^2] \quad (1.8)$$

$$bc = \frac{\theta}{1-\theta} \exp(-2a\theta), \quad (1.9)$$

где,  $\Pi$  – поверхностное давление,  $\omega_0$  – частичная молярная площадь ионного поверхностно-активного вещества при  $\Pi = 0$  (в два раза больше чем молярная площадь растворителя или ионов),  $a$  – межмолекулярная константа взаимодействия,  $b$  – константа равновесия адсорбции,  $c$  – концентрация ионного поверхностно-активного вещества,  $R$  – постоянная закона газа,  $T$  – температура.

Предполагается, что процесс адсорбции контролируется диффузией, кинетика определяется уравнением, полученным Уордом и Тордаем для плоской границы раздела фаз:

$$\Gamma(t) = \sqrt{\frac{4D}{\pi}} \left[ c_0 \sqrt{t} - \int_0^{\sqrt{t}} c_s(t - \tau) \sqrt{\tau} \right], \quad (1.10)$$

где  $c_0$  – объемная концентрация ПАВ, а  $c_s$  – так называемая концентрация подповерхностей, связанная с адсорбцией  $\Gamma$  через изотерму адсорбции, например, уравнение (7).

Другим важным понятием для характеристики динамики адсорбции является модуль поверхностной дилатации, который отображает реакцию межфазного натяжения на сжатие или расширение границы раздела фаз:

$$E = \frac{d\Gamma}{d\ln\Gamma} \frac{d\ln\Gamma}{d\ln A} \quad (1.11)$$

Модуль может быть представлен как сложная величина, где действительная часть представляет поверхностную упругость, а мнимая часть – поверхностную вязкость. Используя ту же модель адсорбции Ленгмюра, высокочастотный предел упругости определяется формулой:

$$E_0 = \frac{dy}{d \ln \Gamma} = RT \Gamma_{\infty} b c \quad (1.12)$$

При исследовании поверхностного поведения смесей полиэлектролит-ПАВ на границах масло/вода дилатационная поверхностная реология используется для получения дополнительной информации о формировании комплексов полиэлектролитов и поверхностного слоя. Измерения динамической поверхностной вязкоупругости могут быть использованы для изучения каждого отдельного химического и физического процесса в системе и получения дополнительной информации о динамике полимерных цепей и их взаимодействии с поверхностно-активными молекулами на поверхности, предположительно, измерения проводятся в подходящем диапазоне частот [102].

### 1.5 Создание антимикробных самовосстанавливающихся наноструктурированных покрытий

Биоциды представляют собой химические вещества, которые способны серьезно влиять на живые организмы. Биоциды являются агентами, которые способны ингибировать или контролировать рост микроорганизмов, включая грибы, бактерии и водоросли. Морские противообрастающие агенты включают в себя водоросли и моллюски, и их активность включает устранение и ингибирование роста морских организмов [103]. На рисунке 2 показан рост загрязнения кляпцы на корпусе корабля и биоцид, который действует против кляпцы.

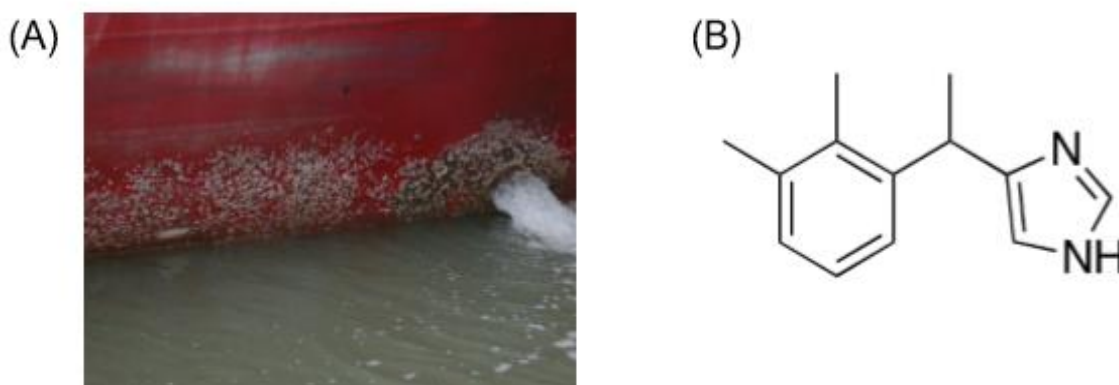


Рисунок 2 – (А) Рост биообрастания на корпусе судна, (В) противообрастающий агент - мететомидин, который работает против роста загрязнения [103]

Для сохранения материалов в течение последних 50 лет использовался широкий диапазон биоцидов. Ранее использовавшиеся биоциды на основе ртути имели потенциал для удовлетворения потребностей в консервировании и сухого хранения красок или покрытий от всех видов микроорганизмов. Оловянные биоциды широко использовались в морской краске в качестве противообрастающего агента. Однако токсичность и экологическая небезопасность приводят к поэтапному прекращению применения этих агентов. Аналогичным образом пентахлорфенолы, полихлорированные бифенилы и формальдегид также запрещены в качестве биоцидов в составе краски [104, 105].

Существует ряд материалов, включая краски и строительные материалы, которые подвергаются воздействию различных микроорганизмов. На поверхности покрытия растет биопленка грибков или бактерий. Влияние микробного загрязнения на поверхность проявляется в виде видимого роста поверхности, газообразования, потери или увеличения вязкости, неприятного запаха и обесцвечивания [106, 107]. Рост грибков на наружных и на внутренних поверхностях является очевидным, так как грибки не производят собственную пищу, и они растут на поверхностях, которые производят питательные вещества от других источников, могут быть на самой поверхности или из окружающей среды [107-109]. Поверхность может быть органического или искусственного происхождения, содержащей целлюлозу или поверхностно-активные вещества в составе красок на водной основе, а также смолы и масла из красок на основе растворителей, которые обеспечивают необходимые питательные вещества. Грибки также могут проникать в покрытие и разрушать компоненты покрытия, тем самым допуская проникновение влаги, что также способствует их росту.

Микроорганизмы вызывают значительные экономические потери при использовании красок, что приводит к чрезмерному использованию химических веществ. Это заставляет исследователей разрабатывать лучшие составы красок для поверхностей [110]. Предотвращение роста загрязнения может контролироваться путем включения биоцидов в покрытие. Биоциды могут использоваться для двойных целей: 1) для защиты от биологического роста, 2) для использования в качестве консерванта, в то время как продукт все еще находится во влажном состоянии.

Поскольку малые молекулы биоцида диффундируют через пористый слой, они достигают поверхности, где действуют против растущих организмов [104, с.235]. Однако этот выброс биоцида часто бывает быстрым, и его чрезмерное количество выделяется очень быстро после нанесения краски. Использование микрокапсулированных, а не свободно диспергированных биоцидов может быть способом минимизации их количества, выделяемого в окружающую среду, и для продления защиты. Посредством микрокапсулирования биоцидов минимальная ингибирующая концентрация их на поверхности покрытия может поддерживаться в течение длительного периода времени, одновременно ингибируя водную экстракцию во время дождливых периодов [106, 111].

## 1.6 Синтез и применение биоцидных наноматериалов

На сегодняшний момент уделяется особое внимание разработке новых наноматериалов в связи с их специфической способностью и широкому применению в различных областях, начиная от медицины и заканчивая продуктами питания и культурным наследием. Биосовместимые или так называемые «зеленые» наночастицы обладают рядом преимуществ по сравнению с обычными наночастицами, поскольку их синтез безвреден для окружающей среды и не требует использования высоких температур, давления или токсичных химических веществ [112].

Для изучения микроорганизмов учеными используются комплекс передовых методов, что в свою очередь влияет на развитие в данном направлении, в частности в разработке более эффективных противомикробных препаратов для решения конкретных проблем.

Использование наноструктурированных материалов становится все более распространенным, и в последние десятилетия обрабатывающие производства проявляют большой интерес к материалам для нанесения покрытий с антибактериальными свойствами. Из-за большого разнообразия органических и неорганических молекул в различных типах покрытий на этих подложках могут расти различные микроорганизмы. Микроорганизмы могут вызывать обесцвечивание пленки, появление пятен, повреждения, такие как растрескивание и разрушение пленки краски. При выборе биоцида следует учитывать несколько аспектов, таких как широкий спектр применения, высокая эффективность в небольших количествах, простота нанесения, хорошая химическая стабильность, низкая токсичность и отсутствие биоаккумуляции [113].

В настоящее время биоциды широко распространены.  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{HOCl}$ ,  $\text{NaOCl}$  и  $\text{ClO}_2$  являются классическими галогенидными биоцидами, которые широко используются для обеззараживания воды в питьевых водоемах и плавательных бассейнах, потому что они эффективны и недороги. Перекись водорода, мощный противомикробный агент, используется в больницах для дезинфекции поверхностей. При использовании коллоидного серебра бывает гораздо меньше аллергических реакций, чем с альтернативными дезинфицирующими средствами, поэтому часто в пищевой промышленности для дезинфекции продукты упаковывают в контейнеры из фольги. Озон можно использовать для отбеливания веществ и для уничтожения бактерий. Во многих муниципальных системах питьевой воды бактерии убивают озоном вместо более традиционного хлора. Алкоголем, как правило, этанолом или изопропанолом, можно протереть различные поверхности для быстрой дезинфекции, а затем спирты испаряются. Соли четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, также используются в качестве дезинфицирующих средств низкого уровня. Бензалконий хлорид считается безопасным для человека и широко используется в средствах для промывания глаз, мытья рук и лица, жидкости для полоскания рта и в других чистящих средствах и дезинфицирующих средствах [114-117].

Эти биоциды широко используются во всем мире, однако для них характерны серьезные недостатки. В некоторых частях мира хлор в значительной степени заменен, поскольку он образует некоторые потенциально опасные побочные продукты. Недавние исследования показали, что гидропероксид является токсичным для растущих клеток, а также бактерий; его использование в качестве антисептика больше не рекомендуется.

Некоторые неорганические хлорамины, хлоримидометазозот натрия, N-хлорсульфаминовые кислоты или N, N-дихлорсульфаминовая кислота обычно используются в качестве дезинфицирующих средств для воды вместо газообразного хлора. Недостатками хлораминов являются их чувствительность к pH и температуре воды и их потенциальная токсичность для растений и некоторых млекопитающих. Их биоцидная эффективность слабее, чем у свободного хлора, диоксида хлора или озона в процессе уничтожения бактерий, простейших и вирусов.

Многие биоциды способны достичь частичной стерилизации, а бактерии также обладают высокой устойчивостью ко многим дезинфицирующим средствам.

W. Moon и др. синтезировали полимер-биоцид, содержащий фосфониевые соли [118]. В новом полиэфире содержались биоциды фосфония, которые были включены в полимер в качестве противоионов сульфонов натрия. Пленку из этого полиэфира можно использовать для защиты от *E. coli* и *S. aureus*. В исследовании Муна также были получены полимеры с азольными фрагментами с помощью свободнорадикальной полимеризации. Известно, что некоторые производные бензимидазола обладают антибактериальной и противогрибковой активностью из-за их способности ингибировать монооксигеназу цитохрома P-50. Этот фермент является ключевым ферментом в биосинтезе грибкового эргостерина. Были синтезированы полимеры с (бензимидазол-2-ил) тиогруппами и (5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиогруппы, и испытание показало, что эти два полимера также обладают антимикробной активностью.

G. Sauvet и коллеги получали биоцидные полиуретановые пленки по реакции алифатического триизоцианата с гидроксителихеальным полибутадиеном. Было показано, что пленки представляют собой биоцид широкого спектра действия [119].

G. Sauvet и коллеги также синтезировали полисилоксаны с 3-(алкилдиметиламино) пропиловыми группами с помощью кватернизации n-октилдиметиламина или n-додецилдиметиламина с линейными полисилоксанами, содержащими 3-хлорпропильные группы и/или 3-бромпропильные группы, присоединенные к атомам кремния. Полисилоксаны показали бактерицидную активность против *E. coli* путем контакта, и биоцидная активность оставалась стабильной даже после одного месяца погружения в воду.

H. Wang подготовил биоцидные полиуретаны путем прививки силикона четвертичных аммониевых солей в модифицированной полиуретановой основе [120]. Эти полимеры потенциально являются хорошим источником пленок и

тканей. Было показано, что как пленки, так и готовые ткани могут быть неактивными *S. aureus* за короткое время контакта.

Биоциды могут использоваться отдельно или в комбинации, и их активность зависит от типа препарата, концентрации, рН, периода контакта и наличия различных органических и неорганических соединений, которые могут мешать их действию. Они подразделяются на более чем 22 химические категории, которые группируют большое количество соединений.

### **1.7 Изучение механизмов высвобождения активных агентов из нанокапсул**

Коммерческие применения технологии длительного высвобождения как в фармацевтической, так и в сельскохозяйственной промышленности существуют на протяжении многих лет. Концепция энтеросолюбильного покрытия была изобретена в начале 50-х годов и широко использовалась в таблетках, чувствительных к рН, фармацевтической промышленностью. В этом процессе таблетка спроектирована так, чтобы быть устойчивой к низкому рН желудка и вместо этого высвобождает свое содержание в кишечнике [121]. Таким образом, действие препарата поддерживается и контролируется конкретным покрытием. Другими примерами композиций с замедленным высвобождением являются инкапсулированные гранулы или шарики, малорастворимые соли, пористые нерастворимые таблетки, содержащие диспергированное лекарственное средство, и другие сложные системы [122, 123]. В сельском хозяйстве использовались удобрения с замедленным высвобождением из различных материалов. Их можно медленно активировать путем микробной атаки, путем комплексообразования активного агента с ионообменной смолой или с помощью мембранно-регулируемых составов.

Интерес использования технологии с контролируемым высвобождением был расширен до агрохимической, косметической и пищевой промышленности [124]. В настоящее время современное сельское хозяйство сильно зависит от синтетических пестицидов. Из оценки общего количества агрохимикатов, используемых в защите растений, только 0,1% достигает целевого вредителя, а остальное входит в окружающую среду и может вызывать опасности для нецелевых организмов, включая людей [125]. Для решения проблем используются различные применения технологии с контролируемым высвобождением в сельскохозяйственной зоне. Они могут быть связаны с загрязнением грунтовых вод, деградацией, улетучиванием, чрезмерным воздействием химических веществ на окружающую среду, фитотоксичностью [126] и другими воздействиями [127].

Цель использования контролируемого высвобождения как в сельском хозяйстве, так и в лакокрасочной промышленности заключается в уменьшении избыточного предложения и продлении защитного использования пестицидов, гербицидов, агрохимикатов или биоцидов путем поддержания эффективной концентрации за определенный промежуток времени [128,129]. Кроме того, он

помогает защитить от неконтролируемого распределения ксенобиотиков в окружающей среде [130].

Существуют различные способы контроля высвобождения активного вещества. Поведение высвобождения из системы с контролируемым высвобождением обычно можно разделить на три типа: (1) «высвобождение нулевого порядка» [130], где скорость высвобождения остается постоянной до тех пор, пока носитель не будет исчерпан от активного агента, (2) «высвобождение первого порядка» [130], где скорость высвобождения пропорциональна количеству активного агента в резервуаре и постепенно уменьшается со временем по мере приближения резервуара к истощению, (3) «высвобождение с квадратным корнем» [130], когда скорость высвобождения является линейной с обратной величиной квадратный корень времени. Скорость высвобождения остается конечной по мере продвижения носителя к истощению (рисунок 3).

В зависимости от применения механизм устройства с контролируемым высвобождением обычно может быть объяснен как: (1) химически контролируемый, где высвобождение может происходить из (а) биоразрушаемых систем и (б) полимер-полимер конъюгатов, (2) растворение-диффузия и осмотическая накачка и матричные системы (например, диффузия матрицы, эрозия полимера, набухание полимера, геометрия и распределение концентрации) [130].

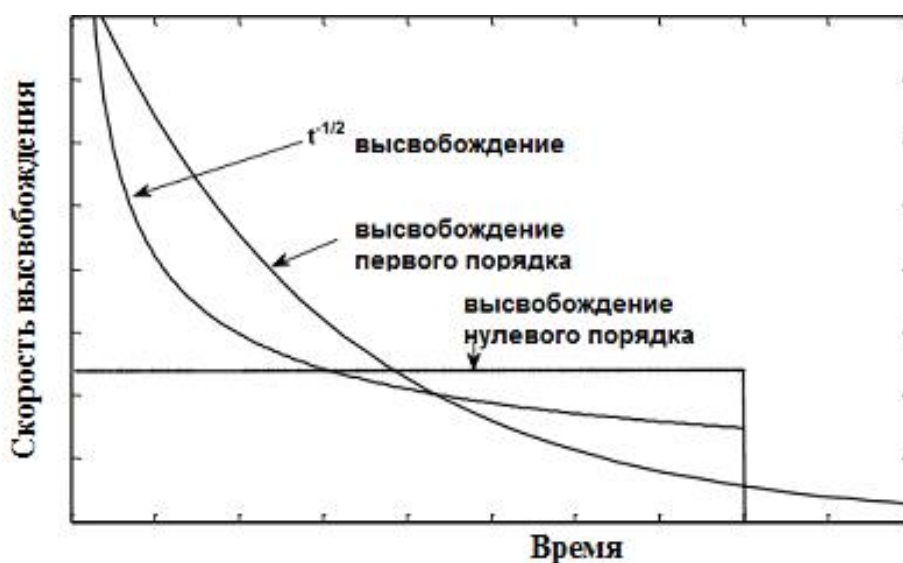


Рисунок 3 – Различные механизмы высвобождения активных веществ из системы доставки микрохранилища [130]

Применение технологии с контролируемым высвобождением может быть целевым, а преимущество варьируется от одного приложения к другому. По этой технологии можно обеспечить эффективную концентрацию активного объекта цели. Так как чрезмерное высвобождение может быть разрушено этим способом. Путем настройки внутренних факторов системы-носителя можно сделать



специфическую для конкретного объекта или целевую доставку агента. Так как высвобождение замедляется различными контрольными параметрами, можно избежать частого применения активного агента [130].

Механизм и кинетика высвобождения активных агентов из микрокапсулы включают диффузию, растворение, осмос и эрозию [131].

1. Диффузия является наиболее часто используемым механизмом, в котором растворяющая жидкость проникает в оболочку, растворяет ядро и пропускает через промежуточные каналы. Таким образом, полное высвобождение зависит от: (1) скорости растворения жидкости в стенке микрокапсул, (2) скорости, с которой активный агент растворяется в растворяющей жидкости, и (3) скорости, с которой растворенное вещество вытекает и рассеивается с поверхности. Кинетика такого высвобождения подчиняется уравнению Хигучи, как показано ниже:

$$Q = [D/J (2A - a C_s) C_s t]^{1/2} \quad (1.13)$$

2. Растворение: скорость растворения полимерного покрытия определяет скорость высвобождения активного агента из микрокапсулы, когда оболочка растворяется в растворяющей жидкости. Толщина покрытия и его растворимость в растворяющей жидкости влияют на скорость высвобождения.

3. Осмос: полимерное покрытие из микрокапсул действует как полупроницаемая мембрана и позволяет создавать осмотическое различие давления между внутренней и внешней сторонами микрокапсулы, что приводит к вытеснению раствора активного агента из микрокапсулы через небольшие поры в покрытии.

4. Эрозия: эрозия покрытия из-за pH и/или ферментативного гидролиза вызывает высвобождение активного агента с некоторыми материалами покрытия, такими как глицерилмоностеарат, пчелиный воск и стеариловый спирт.

Полимерные системы с контролируемым высвобождением БАВ – это соединения, в которых полимерный носитель и активное вещество образуют комплекс, обладающий заданной физиологической активностью. При создании полимерных систем с биологически активными веществами, выбор полимера определяют не только его свойства, т. е. молекулярная масса, физико-химические свойства, степень кристалличности, пористость, вязкость и т. д. [132], но и возможность реализовать механизм контролируемого высвобождения веществ.

В работе [133] рассматриваются биоразлагаемые полимеры в сельском хозяйстве, их методы производства, механизмы деградации и кинетика высвобождения.

Как только будет выполнена инкапсуляция и доставка веществ, необходимо выполнить высвобождение содержимого из объема носителей. В настоящее время применяют несколько методов высвобождения веществ из объема микрокапсул [134], которые можно разделить на три группы: физические,

химические и биологические. На рисунке 4 показаны различные методы высвобождения веществ из микрокапсул: физические, химические и биологические.

Оптическое излучение является эффективным подходом для дистанционного высвобождения вещества из объема микрокапсул. Механизм высвобождения представляет собой нагрев металлических наночастиц (серебро, золото), встроенных в оболочку микрокапсул, при их облучении светом [135].

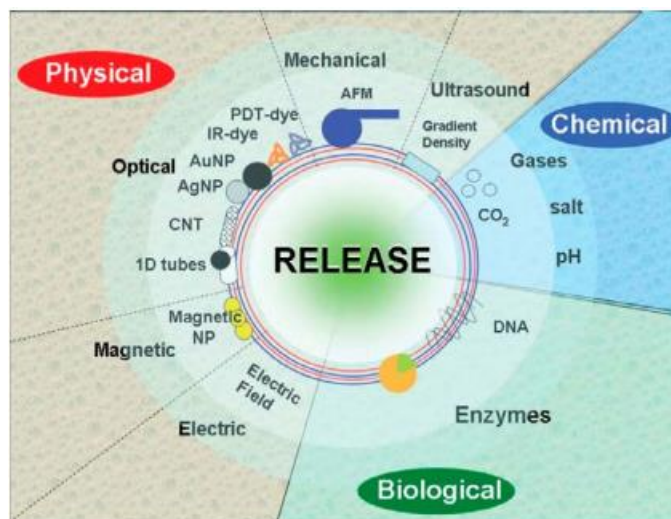


Рисунок 4 – Различные методы высвобождения веществ из микрокапсул: физические, химические и биологические [136]

Биологическое воздействие один из наиболее перспективных подходов для высвобождения веществ из объема микрокапсул.

Для осуществления высвобождения веществ под действием биологических факторов достаточно сформировать оболочки микрокапсул из биоразлагаемых полиэлектролитов (полисахариды, полипептиды, полинуклеотиды). В зависимости от того из каких макромолекул построены оболочки микрокапсул их разрушение может быть достигнуто за счет действия ферментов, активного кислорода или гидролизом сложных эфиров [137].

Очень интересный подход был предложен для разрушения оболочек микрокапсул в физиологических условиях с использованием полиэлектролита, в котором происходит изменение положительного заряда (третичные аминогруппы) на нейтральный в результате гидролиза карбонатных остатков, которые связывают аминные части. Для разложения оболочек микрокапсул из декстрана сульфата и полиаргинина необходимо присутствие проназы, которая гидролизует пептидные связи. Такие капсулы были использованы для изучения разложения оболочек *in vitro*, после их поглощения клетками Vero [138-140].

В работе [141] была исследована возможность высвобождения белка из декстраназы в различных средах. Продемонстрирована зависимость скорости высвобождения ингибитора протиназ типа Баумана – Бирк от pH среды и присутствия декстраназы. Показано, что за сутки под действием декстраназы при

оптимальном для ее активности рН белок полностью высвобождается. При этом активность составила 82 %, что говорит об устойчивости белка к процессам включения и деградации.

Авторы изучали скорость высвобождения масла тимьяна через стенку микрокапсул полилактида (PLA). Результаты показали, что скорость высвобождения тимола быстрее в первый час, оставаясь почти постоянной в последующие дни. Кроме того, было отмечено, что высвобождение полярных соединений тимьянового масла происходит быстрее, чем аполярные.

В работе [142] авторы представляют новый тип микрокапсул, запрограммированный с настраиваемым активным механизмом высвобождения. Капсулы запускаются с помощью пластифицирующего стимула, который индуцирует переход фазового перехода полимерной мембраны из твердой фазы в псевдооживленную. После этого груз активно вытесняется из капсулы через дефект на стенке капсулы с контролируемой кинетикой высвобождения.

В работе [143] рассматривается микрокапсула, модифицированная наноматериалом для контролируемого высвобождения активного агента, содержащие: ядро, активный агент и полимерную оболочку, охватывающую ядро и способ его получения.

Полиуретан, материал с контролируемым высвобождением, широко применяется во многих областях благодаря его высокой термической и механической стабильности, коррозионной стойкости и низкой стоимости. В работе [144] получили микрокапсулы карбосульфат/полиуретан методом межфазной полимеризации с использованием модифицированного изоцианата в качестве прекурсора и триэтанолamina в качестве отвердителя. Микрокапсулы были исследованы сканирующей электронной микроскопией, инфракрасной спектроскопией и термогравиметрическим анализом, а также были обнаружены их кинетика высвобождения, химическая стабильность и безопасность покрытия семян пшеницы.

В настоящее время ряд математических моделей используется для объяснения процессов, связанных с контролируемым высвобождением активных веществ, основанных на биodeградируемых полимерных системах высвобождения [145].

Изучение механизмов, связанных с высвобождением инкапсулированных продуктов, является фундаментальным этапом в прогнозировании поведения этих частиц при их использовании в коммерческом применении. Моделирование этих механизмов связано с такими факторами, как свойства инкапсулируемых продуктов, инкапсулирующего агента и среды, которые включают температуру, рН и состав. Наряду с этими факторами на поведение частиц влияет их морфология, так как они могут иметь жидкое ядро и твердую оболочку, они могут быть твердой средой, в которой распределено активное вещество, или могут состоять из нескольких ядер [145, с.25].

Высвобождение действующего вещества большей частью определяется химической природой. В различных полимерных наноматериалах контролируемое высвобождение происходит путем диффузии. Коэффициент

высвобождения определяется взаимодействием между носителем и действующим веществом. Полимерные наноматрицы, особенно те, которые образуются карбоновыми кислотами и катионами металлов могут быть разрушены при контакте с водой. При более высокой водорастворимости высвобождение действующего вещества будет быстрее. Тип формуляции также влияет на коэффициент высвобождения. В системах с органическими растворителями (ацетон) формуляция со временем становится вязкой и уровень высвобождения снижается [145, с.26].

### **1.8 Постановка задачи исследования**

В свете вышеизложенного, в настоящей работе важным является исследование коллоидно-химических свойств эмульсий Пикеринга и компонентов системы для капсулирования вещества с антимикробными свойствами (биоцидом).

Для достижения цели по разработке микро- и нанокапсул с протекторными свойствами требуется решить следующие задачи:

- Определение оптимальных условий образования и изучение коллоидно-химических свойств эмульсий Пикеринга с биоцидом DCOIT в зависимости от типа и концентрации инициатора, длительности и температуры полимеризации для получения микро- и нанокапсул заданного размера и морфологии;

- Определение содержания биоцида DCOIT в микро- и нанокапсулах и исследование кинетики высвобождения биоцида для систем с оболочками из полиуретана/полимочевины и с оболочкой наночастиц  $\text{SiO}_2$  с новым зеленым биоцидом DCOIT методами термогравиметрического анализа и УФ-спектроскопии.

- Исследование химической структуры и активности полученных микро- и нанокапсул методами ЭРС, ИК и ЯМР спектроскопии для подтверждения неизменности структуры, а следовательно, и свойств биоцида до и после капсулирования.

- Изучение эффективности внедрения микро- и нанокапсулы с протекторными свойствами против биообрастания в выбранной системе с помощью проверки антимикробного действия покрытий с применением тестов против микроорганизмов.

- Разработка научно-обоснованного подхода к формированию и дизайну микро- и нанокапсул биоцида DCOIT с протекторными свойствами для создания защитных покрытий с антимикробным действием.

## 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Материалы и реагенты

В работе были использованы раствор поливинилового спирта с молекулярным весом около 9000 и степенью гидролиза 80 %, раствор глицерина, катализатор 1,4-дiazобикло-2,2,2-октана (ДАБКО), мочеви́на и тетраэтанолпентамин (ТЭПА), изоцианатный преполимер с молекулярным весом 400, содержащим в среднем 3,2 изоцианатных групп на молекулу, биоцид 4,5-дихлор-2-н-октил-4-изотиазолин-3-он (ДСОИТ), вспомогательный растворитель циклогексанон, гексадекан, алкоксисилан 3-(триметоксисилил)пропил метакрилат, диоксид кремния SiO<sub>2</sub> Ludox AS-40, инициатор Irgacure 2959 (2-гидрокси-4'-(2-гидроксиэтокси)-2-метилпропиофенон, инициатор Irgacure 651 (2,2-диметокси-2-фенилацетофенон. Все реагенты, использованные в настоящем исследовании производства фирмы Sigma Aldrich Co.

Подробная информация о физико-химических характеристиках использованных реагентов приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Физико-химическая характеристика реагентов

№	Название	Химическая формула	Молекулярная масса, г/моль	Чистота, %	Фирма
1	3-(Триметоксисилил)пропил метакрилат	$H_2C=C(CH_3)CO_2(CH_2)_3Si(OCH_3)_3$	248.35	98%	Sigma Aldrich Co.
2	4,5-дихлор-2-н-октил-4-изотиазолин-3-он	$C_{11}H_{17}Cl_2NOS$	282.22	98%	Sigma Aldrich Co.
3	2,2-диметокси-2-фенилацетофенон	$C_{16}H_{16}O_3$	256.296	99%	Sigma Aldrich Co.
4	2-гидрокси-4'-(2-гидроксиэтокси)-2-метилпропиофенон	$C_{12}H_{16}O_4$	224,3	98%	Sigma Aldrich Co.
5	глицерин	$C_3H_8O_3$	92,09	99%	Sigma Aldrich Co.
6	поливиниловый спирт	$(C_2H_4O)_x$	$M_w$ 9,000-10,000	99%	Sigma Aldrich Co.

7	1,4-диазобисцикло-2,2,2-октана (ДАБКО)	$C_6H_{12}N_2$	112.17	97%	Sigma Aldrich Co.
8	мочевина	$(NH_2)_2CO$	60.06	99%	Sigma Aldrich Co.
9	тетраэтанолпентамин (ТЭПА)	$(NH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2)_2NH$	189.3	97%	Sigma Aldrich Co.
10	изоцианатный преполимер	$nOCN-R-NCO$		97%	Sigma Aldrich Co.
11	циклогексанон	$C_6H_{10}O$	98,15	99%	Sigma Aldrich Co.
12	гексадекан	$C_{16}H_{34}$	226,41	99%	Sigma Aldrich Co.

## 2.2 Синтез микро- и нанокapsул с оболочкой из полиуретана/полимочевины и ядром из DCOIT

Капсулы были получены при помощи метода поверхностной поликонденсации на каплях эмульсии «масло-в-воде» (М/В) [45, 46]. При такой реализации этого метода, как минимум один реагент, участвующий в формировании оболочки капсул, распределен в дисперсионной среде с внешней стороны по отношению к поверхности каплей эмульсии. Второй реагент, имеющий противоположную полярность (гидрофобный), растворен в каплях эмульсии. Контакт обоих реагентов на границе раздела водной и масляной фаз (поверхность каплей М/В эмульсии) ведет к образованию оболочки капсул. В той же гидрофобной дисперсионной фазе (каплях эмульсии) был предварительно растворен гидрофобный биоцид DCOIT, который, после завершения образования оболочки капсул, оказывался включенным в их ядра.

На первом этапе синтеза были приготовлены масляная и водная фазы, использованные далее для создания эмульсии М/В и ее последующей полимеризации. Первая водная фаза состояла из 2,5 % весового раствора поливинилового спирта с молекулярным весом около 9000 и степенью гидролиза 80 %. Вторая водная фаза представляла собой 22 % весовой раствор глицерина с 2 % весовой добавкой катализатора 1,4-диазобисцикло-2,2,2-октана (ДАБКО). В случае формирования оболочки капсул из полимочевины, вторая водная фаза имела иной состав и содержала по 2 весовых процента мочевины и тетраэтанолпентамина (ТЭПА).

Масляная фаза состояла из изоцианатного преполимера с молекулярным весом 400, содержащим в среднем 3,2 изоцианатных групп на молекулу, от 5 до 25 весовых процентов биоцида, вспомогательного растворителя циклогексанона

для лучшей гомогенности масляной фазы и небольшой добавки гидрофобного агента гексадекана. Типичный состав масляной фазы можно представить в виде следующего соотношения компонентов: преполимер: биоцид: растворитель: гидрофобный агент = 31,5 % : 15 % : 52 % : 1,5 % (все проценты – весовые).

На втором этапе синтеза капсул готовилась эмульсия М/В. Для этого масляная фаза добавлялась к первой водной фазе при высокоинтенсивном перемешивании смеси при помощи высокоскоростного гомогенизатора с ротор-статорной конфигурацией (типа Ultra-Turrax, IKA-Werke, Германия). Скорость вращения ротора была 24000 оборотов в минуту, длительность составляла от 3 до 5 минут.

Затем эмульсия, приготовленная на втором этапе синтеза, добавлялась при постоянном умеренном перемешивании (300-400 об/мин.) в сосуд, содержащий вторую водную фазу. В случае синтеза капсул с оболочкой из полиуретана, такое перемешивание проводилось при 65°C в течение 1 часа, после чего нагрев и перемешивание прекращались и смесь оставлялась на 12 часов для окончательного завершения синтеза.

В случае синтеза капсул с оболочкой из полимочевины реакция идет более интенсивно, поэтому перемешивание проводилось всего 10 минут и без нагревания реакционной смеси.

Полученные таким образом капсулы подвергались диализу в диализных мешках с MWCO (молекулярный вес отсечения) = 100000 в течение 6-8 часов для отмывки остатков поливинилового спирта и глицерина, отделялись центрифугированием при 13000 об/мин и затем сушились в течение 12 часов при 35 °С. Схема синтеза микрокапсул с оболочкой из полимочевины и ядром из DCOIT представлен на рисунке 5.



Рисунок 5 – Схема синтеза микрокапсул с оболочкой из полимочевины и ядром из DCOIT

### 2.3 Синтез микро- и нанокапсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT

Для получения эмульсии Пикеринга исходную концентрированную суспензию диоксида кремния (2,0 г) разбавляли в деионизированной воде примерно в 15 раз, то есть 2,0 г суспензии диоксида кремния добавили в 40 мл деионизированной воды и 128 мг инициатора 2-гидрокси-4'- (2-гидроксиэтокси) -2-метилпропиофенон.

Для приготовления масляной фазы в 1,6 г ТРМ добавили 0,16 г биоцида DCOIT и 128 мг инициатора 2,2-диметокси-2-фенилацетофенон. В приготовленную водную фазу вводили масляную фазу в соотношении 1:19 к водной. Эту смесь оставляли спонтанно эмульгироваться при комнатной температуре на 24 часа. Были приготовлены эмульсии Пикеринга с добавлением биоцида DCOIT в масляную фазу и без DCOIT. Схема синтеза микро- и нанокапсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT отражена на рисунке 6.

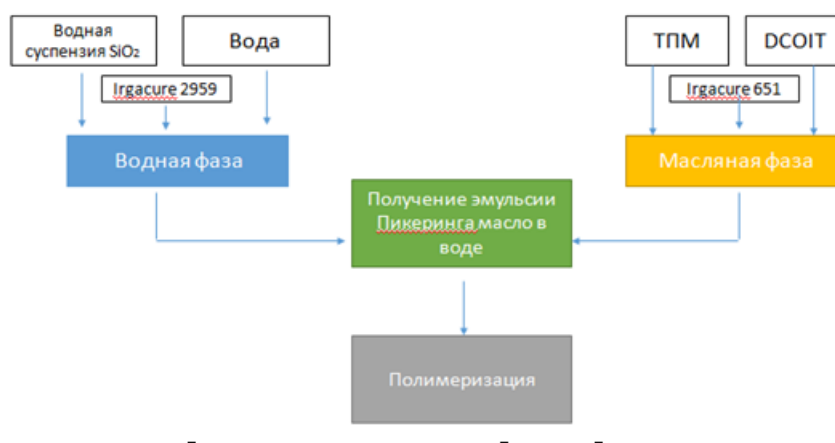


Рисунок 6 – Схема синтеза микрокапсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT

## 2.4 Методы исследования

### 2.4.1 Метод инкапсулирования активного агента

Для микрокапсулирования биоцидов использовали методику, описанную в работе [147]. Исходную концентрированную суспензию диоксида кремния массой 2,0 г разбавляли в 30 мл деионизированной воде, затем вводили органическую фазу массой 1,6 г, содержащую предварительно растворенный активный агент, и всю систему доводили объемом воды до 40 мл. Система была оставлена при комнатной температуре на 24 часа, в течение которого происходило спонтанное эмульгирование.

Так как исследуемый биоцид является биоразлагаемым и фоточувствительным, процесс полимеризации проводили под УФ в течение 20



минут, перемешиванием при 350 об/мин. В качестве инициатора использовали фотоинициатор Irgacure 651 и Irgacure 2959.

2.4.2 Метод лазерной корреляционной спектроскопии для измерения динамического светорассеяния (Dynamic Light Scattering Measurements, DLS)

Для определения размеров наночастиц и степени их полидисперсности в коллоидных растворах использовали динамическое рассеяние света в методе лазерной корреляционной спектроскопии на приборе ALV-7004 Multiple tau digital correlator, который оборудован системой CGS-3 Compact Goniometer system, 22 мВ He-Ne laser (длина волны  $\lambda = 632.8$  нм). Все измерения проводились при угле рассеяния  $90^\circ$ .

Динамическое рассеяние света (DLS) – это метод характеристики размеров коллоидных дисперсий, в котором суспензия частиц или молекул, находящихся в состоянии Броуновского движения, освещается лазерным лучом. Полученный сигнал анализируется с помощью корреляционной спектроскопии, рассчитывается автокорреляционная функция и на этом основании строится распределение частиц по размерам.

Автокорреляционная функция интенсивности,  $G$ , затухает по экспоненциальному закону, со скоростью, определяемой диффузией исследуемых частиц:

$$G = \int_{-\infty}^0 I(t)I(t + \tau)dt = B + Ae^{-2q^2D\tau}, \quad (2.1)$$

где,  $B$  – базовая линия,  $A$  – амплитуда, и  $D$  – коэффициент поступательной диффузии. Модуль волнового вектора рассеяния ( $q$ ) определяется нижеприведенным уравнением, где,  $n$  – коэффициент преломления растворителя,  $\lambda_0$  – длина волны лазера в вакууме, и  $\theta$  – угол рассеяния:

$$q = \frac{4\pi n}{\lambda_0} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (2.2)$$

На основании измеренной скорости Броуновского движения непосредственно рассчитывается коэффициент поступательной диффузии  $D$  частиц. Этот коэффициент диффузии связан с гидродинамическим диаметром частиц ( $D_H$ ) уравнением Стокса-Эйнштейна:

$$D_H = \frac{kT}{3\pi\eta D}, \quad (2.4)$$

где,  $k$  – постоянная Больцмана,  $T$  – абсолютная температура, и  $\eta$  – вязкость растворителя.

### 2.4.3 Метод измерения электрокинетического дзета-потенциала

Дзета-потенциал является мерой электростатического взаимодействия (отталкивания/притяжения) между частицами, а также одним из основных параметров, влияющих на стабильность дисперсных систем. Измерение дзета-потенциала позволяет глубже понять и лучше контролировать механизмы диспергирования, агрегации или флокуляции, и может применяться для улучшения свойств дисперсий, коллоидных растворов, эмульсий и суспензий на этапах разработки и производства.

Измерение дзета-потенциала – это одна из возможностей сокращения периода проверки стабильности за счет уменьшения количества разработок, и, таким образом, сокращения длительности и затрат на тестирование, и увеличения срока хранения. Дзета-потенциал вычисляют согласно формуле:

$$\xi = \frac{3\mu\eta_0}{2fka\epsilon_a} \quad (2.5)$$

где,  $\mu$  – значение электрофоретической подвижности;  $\epsilon_a$  – абсолютная диэлектрическая проницаемость среды, определяемая по формуле (2.6):

$$\epsilon_a = \epsilon_0 \cdot \epsilon, \quad (2.6)$$

где,  $\epsilon$  – относительная диэлектрическая проницаемость среды;  $\epsilon_0$  – электрическая постоянная, в системе СИ  $\epsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12} \text{ Кл}^2/(\text{Н} \cdot \text{м}^2)$ ;  $\eta_0$  – вязкость среды;  $f(ka)$  – функция Генри;  $k$  – толщина двойного слоя;  $a$  – радиус сферической частицы.

Для определения дзета-потенциала эмульсий, а также полимеризованных микро- и нанокapsул применяли прибор Malvern Zetasizer NanoZ apparatus. В приборе используется комбинация laser doppler velocimetry и фазовый анализ светорассеяния в методике, называемой МЗ-PALS. Перед измерением прибор тестируется стандартом Malvern Zeta Potential Transfer Standard со значением потенциала -42 мВ либо -68 мВ.

На рисунке 7 представлена фотография прибора Malvern Zetasizer Nano Z apparatus.



Рисунок 7 – Фотоснимок прибора Malvern Zetasizer NanoZ apparatus

#### 2.4.4 Термогравиметрический анализ (ТГА)

Для анализа эффективности инкапсуляции был использован термогравиметрический анализ, реализованный на приборе NetzschTG 209 F1 (Германия) со скоростью нагрева  $10 \text{ K} \cdot \text{мин}^{-1}$  в атмосфере азота).

Суть методики состоит в определении потери веса при постепенном увеличении температуры образца с контролируемой скоростью в атмосфере искусственного воздуха или инертного газа (рисунок 8).

Термогравиметрический анализ – метод термического анализа, при котором регистрируется изменение массы образца в зависимости от температуры.

ТГА используется в исследовании и разработках различных веществ и конструкционных материалов, как жидких, так и твердых, для того, чтобы получить информацию об их термостойкости и составе.

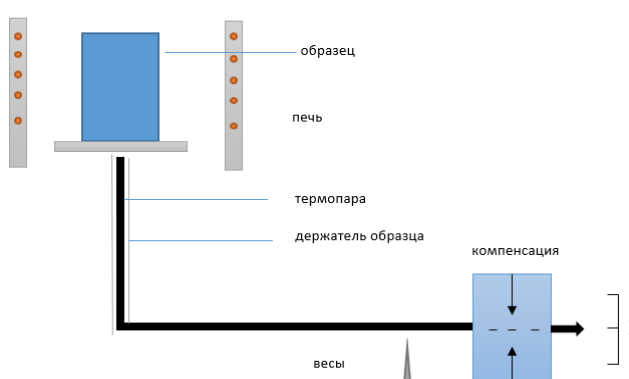


Рисунок 8 – Схема термогравиметрического анализатора

Исследуемое вещество помещают в постоянно взвешиваемый тигль, находящийся в печи, и равномерно увеличивают температуру нагревания, которая фиксируется термопарой. В случае, если в процессе нагревания происходят физические или химические превращения, то можно наблюдать изменения в весе образца на графике зависимости  $\Delta m$  (потеря веса) от температуры  $T, ^\circ\text{C}$  (рисунок 9).

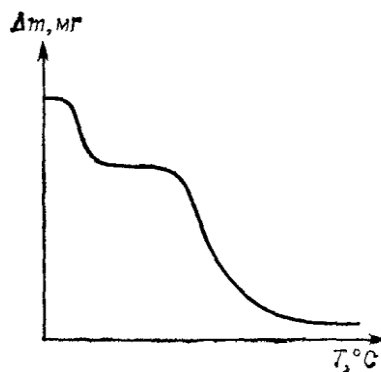


Рисунок 9 – Термогравиметрическая кривая эффективности инкапсуляции

#### 2.4.5 Сканирующий электронный микроскоп

Сканирующий электронный микроскоп является одним из универсальных и широко используемых инструментов современной науки, поскольку он позволяет изучать морфологию и состав неорганических, органических и биологических материалов.

Для характеристики полученных микрокапсул использовали метод сканирующей электронной микроскопии (SEM Gemini 1550), принцип которого основан на взаимодействии электронного пучка с очень тонким металлическим покрытием, ранее нанесенным на образец, в результате чего возникают отраженные или испускаемые электроны.

LEO 1550 SEM с уникальной колонкой Gemini для получения изображений с высоким разрешением полностью управляемый электронный микроскоп с фильтром OMEGA в колонке с энергетическим фильтром (увеличение: 20-900000x)

Образцы для SEM были подготовлены путем высушивания капель разбавленных эмульсий на специальных подложках. Во время процесса измерения проводили распыление слоя специальным оборудованием (GATANAlto 2500 Cryo), после чего образцы помещались в специальный отсек SEM (рисунок 10)..

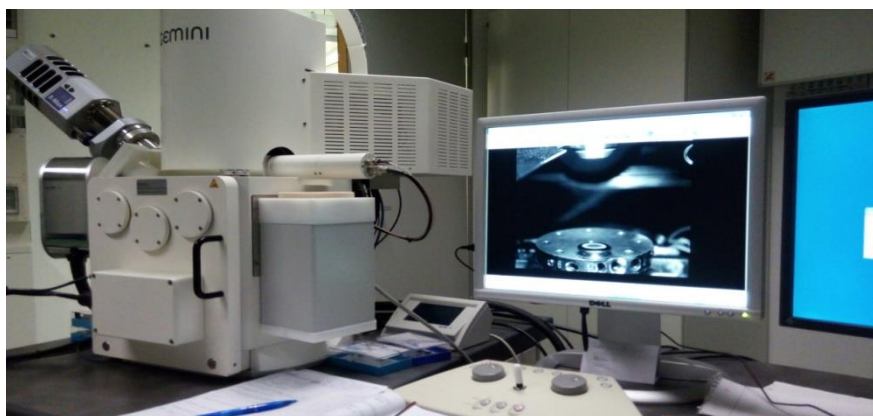


Рисунок 10 – Фотоснимок прибора SEM

#### 2.4.6 Метод тензиометрии (Drop profile tensiometry) для измерения поверхностного и межфазного натяжения

Эксперименты по измерению межфазного натяжения компонентов эмульсии и их комбинаций проведен в Лаборатории межфазных поверхностей института Макса Планка в Германии.

Для характеристики времени адсорбции на межфазной границе жидкость/газ и жидкость/жидкость используется прибор тензиометр, работа которого основана на использовании метода вращающейся капли.

Принцип измерения поверхностного и межфазного натяжения методом анализа формы капли состоит в том, что определяют координаты жидкой капли с помощью изображений, полученных с помощью видеокамеры (слева), и затем сравнивают полученные координаты с координатами капли, рассчитанные

теоретически из уравнения Гаусса-Лапласа, которое представляет собой зависимость между кривизной мениска жидкого и  $\sigma$  поверхностным натяжением:

$$\sigma = \left( \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) = \Delta P_0 + \Delta \rho g z, \quad (2.7)$$

где,  $R_1$  и  $R_2$  являются основными радиусами кривизны,  $\Delta P_0$  является разностью давлений в эталонной плоскости,  $\Delta \rho$  разность плотности,  $g$  ускорение силы тяжести, и  $z$  является вертикальной высотой эталонной плоскости.

На рисунке 11 представлен фотоснимок тензиометра для измерения межфазного натяжения Drop profile tensiometer.

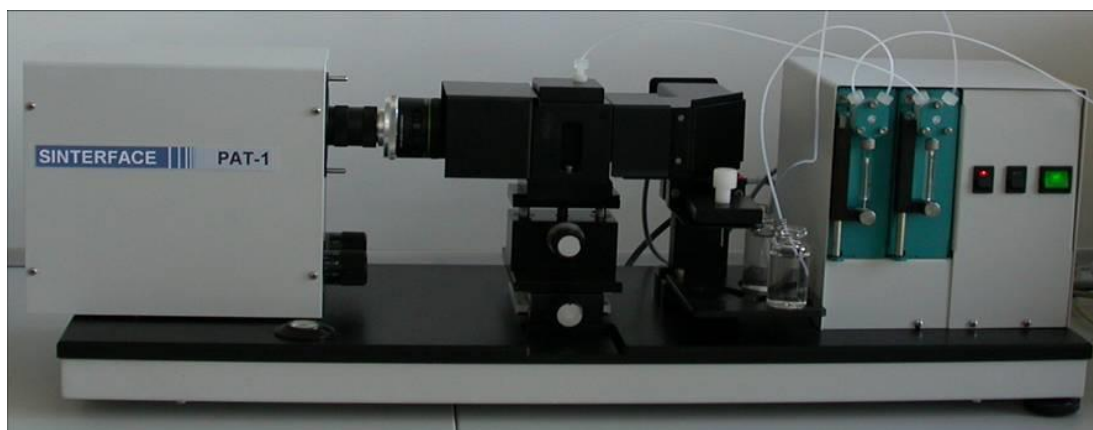


Рисунок 11 – Фотоснимок прибора Drop profile tensiometer

#### 2.4.7 Инфракрасная спектроскопия

Инфракрасные спектры микро- и нанокapsул были исследованы на спектрометре Nicolet 5700 (Thermo Electron, США).

ИК-Фурье спектрометр Nicolet 5700 (рисунок 12) является спектрометром исследовательского класса со спектральным разрешением  $0,09 \text{ см}^{-1}$ . Спектрометр оснащен приставками диффузного отражения и однократного НПВО для анализа жидких, твердых и порошковых материалов.

Метод ИК-спектроскопии включает получение и исследование спектров поглощения, пропускания и отражения молекул в инфракрасной области спектра ( $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ ).

Обычно спектр представляется как функция пропускания, т.е. отношения интенсивности прошедшего к падающему на образец излучению. Но также может быть представлен как функция поглощения. Оптическую плотность ( $A$ ) определяют как десятичный логарифм обратной величины пропускания ( $T$ ):

$$A = \log_{10} \left( \frac{1}{T} \right) = \left( \frac{I_0}{I} \right), \quad (2.8)$$

где,  $I_0$  – интенсивность излучения, падающего на вещество;  
 $I$  – интенсивность излучения, прошедшего через вещество.



Рисунок 12 – ИК спектрометр Nicolet 5700

#### 2.4.8 ЯМР спектроскопия

ЯМР-спектрометр JEOL JNM предназначен для измерения параметров ЯМР-спектра (спектральная частота и интенсивность выходного сигнала) веществ и материалов при проведении научных и аналитических исследований (качественных и количественных) в области химии, физики, биологии, материаловедения с целью определения таких важных показателей, как структурная формула, электронное и пространственное строение вещества, степень его очистки, фрагментарный, структурно-групповой, а также компонентный составы.

Принцип действия ЯМР-спектрометра основан на явлении поглощения энергии высокочастотного электромагнитного поля ядрами атомов, имеющими отличный от нуля магнитный момент. Сигналы ЯМР анализируемого образца отображаются в виде спектра зависимости интенсивности сигнала от частоты или химического сдвига. Внешний вид ЯМР-спектрометра ECA 400 представлен на рисунке 13.



Рисунок 13 – ЯМР спектрометр JNM-ECA Jeol 400

Управление процессом измерения и обработки выходной информации в ЯМР-спектрометре осуществляется через компьютер с помощью специального программного обеспечения, с помощью которого осуществляется подготовка к измерению, измерение, оптимизация параметров ЯМР-спектрометра, управление их работой, обработка информации, печать и запоминание результатов измерений.

#### 2.4.9 Метод определения антимикробной активности биоцида

Для проверки антимикробного действия покрытий были проведены тесты антимикробной активности модельных покрытий. Три независимые пробы были использованы в каждом тесте для получения статистически достоверных результатов. Процент ингибирования роста микроорганизмов рассчитывался согласно следующему уравнению:

$$\text{Ингибирование роста (\%)} = [(D_c - D_t)/D_c] \times 100, \quad (2.9)$$

где,  $D_c$  – диаметр колонии микроорганизмов в контрольной серии,  $D_t$  – диаметр колонии микроорганизмов в испытываемой серии.

Три микробных штамма использовались для оценки антимикробной активности микрокапсул с загруженным в него DCOIT и без него: *Aspergillus niger*, *Aspergillus awamori*, как представители грибов, и *Bacillus cereus* как представитель бактерий. Культуры нитчатого гриба *Aspergillus niger* и *Aspergillus awamori*, выделенные из почвы южного Казахстана, были получены в результате скрининга, многоступенчатого отбора и мутагенеза [146]. Новый мутантный штамм *A. awamori* был депонирован в Республиканском государственном предприятии «Республиканская коллекция микроорганизмов» Министерства образования и науки Республики Казахстан; с регистрационным номером *A. awamori F-RKM0719*. Бактерии *Bacillus cereus* были предоставлены Республиканской ветеринарной лабораторией города Шымкент.

#### 2.4.10 Метод измерения контактного угла

Краевой угол смачивания является количественной характеристикой процесса смачивания, его величина определяет межмолекулярное взаимодействие частиц поверхности твёрдых тел с жидкостями. Считается, что если величина краевого угла меньше  $\theta < 90^\circ$ , то происходит смачивание жидкостью твёрдой поверхности, а сама поверхность называется лиофильной (в случае, если жидкостью является вода - гидрофильной), в случае, если величина краевого угла больше  $\theta > 90^\circ$ , то твёрдая поверхность не смачивается жидкостью и является лиофобной (в случае воды - гидрофобной). При полном или абсолютном смачивании (растекании) краевой угол равен нулю, при полном или абсолютном несмачивании -  $180^\circ$ , последнее значение не наблюдается в природе.

Измерение контактного угла проводилось подобно методике, описанной в работе [147], в которой на границе трехфазного контакта в системах

ТПМ/вода/суспензия наночастиц диоксида кремния в качестве подложек были использованы кремниевые пластинки размером 40x20 мм, обработанные горячим раствором «Пирания» ( $H_2SO_4$  (98 весового %) :  $H_2O_2$  (30 весового %) = 3:1). Затем пластинки подвергались промывке деионизированной водой, сушке в потоке азота, и хранение осуществлялось в стеклянном контейнере. Чистая подложка помещалась в соответствующую дисперсную систему биоцид+ТПМ/вода/суспензия наночастиц диоксида кремния для измерения контактного угла, далее проводился процесс полимеризации данной эмульсии Пикеринга в тех же условиях, описанных выше.

После завершения полимеризации подложки вынимаются из реакционной смеси, подвергаются промывке деионизированной водой и дальнейшей сушке в потоке сухого азота.

Измерения значений контактного угла проводились с использованием прибора для измерений контактных углов Гониометр ЛК-1, оснащенный видеоокуляром LevenhukС-130. Прибор позволяет получать изображение лежащей на подложке капли с помощью цифровой видеокамеры, определять краевой угол смачивания методом касательной и на основе описания формы контура капли уравнением Лапласа (рисунок 14).

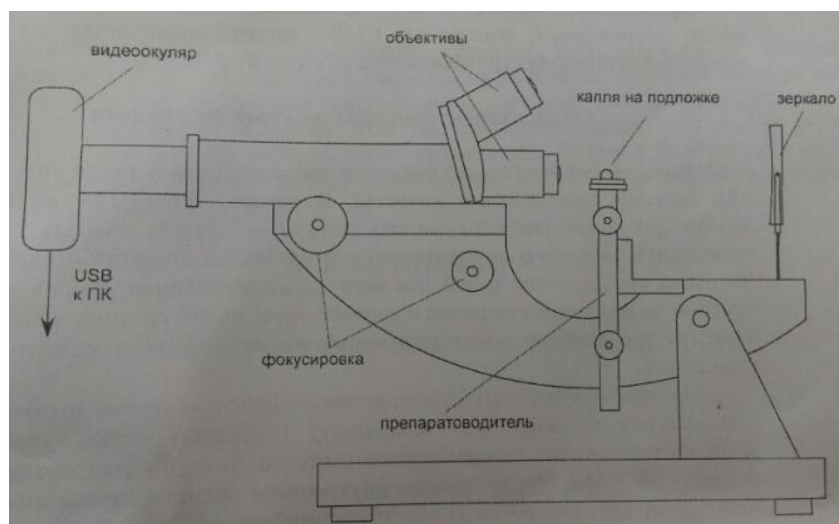


Рисунок 14 – Схематическое изображение Гониометра ЛК-1

Исследуемая подложка помещается на специальный горизонтальный столик, который закреплен на препаратоводителе. Капля исследуемой жидкости помещается на подложку посредством микрошприца или дозатора. Препаратоводитель позволяет перемещать подложку в горизонтальной и вертикальной плоскостях так, чтобы изображение капли на подложке располагалось по центру поля зрения. Фокусировка производится горизонтальной подачей в режиме непрерывной передачи изображения капли на экран ПК при помощи видеоокуляра.



## 2.5 Анализ погрешности результатов измерений

Одной из основных задач обработки результатов эксперимента является выявление, оценка величины и, по возможности, устранение всех погрешностей.

При выполнении экспериментальных работ по определению параметров был проведен анализ погрешности по способу оценки ошибок.

Оценку измеряемой величины  $\bar{x}$ , за которую принимают среднее арифметическое значение исправленных результатов измерений, вычисляют по формуле:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (2.10)$$

где,  $x_i$  -  $i$ -й результат измерений;  $n$  – число исправленных результатов измерений. Среднее квадратическое отклонение  $S$  группы, содержащей  $n$  результатов измерений, вычисляют по формуле:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (2.11)$$

При проведении экспериментов использовались приборы, имеющие класс точности от 0,001-0,20. Погрешность ИК спектрометра составляет  $<0,05 \text{ см}^{-1}$ . При термогравиметрическом анализе микро- и нанокapsул относительная погрешность измерения температуры составляло  $\pm 1,5 \%$ , среднеквадратичная ошибка составляла  $\pm (2,8-3,1) \%$ . При измерении размеров и дзета потенциала микро- и нанокapsул среднеквадратичная ошибка составляла  $\pm (2,5-2,9) \%$ . Температура лаборатории варьировалась от  $20^{\circ}\text{C}$  до  $24^{\circ}\text{C}$ , влажность 67-71 %.

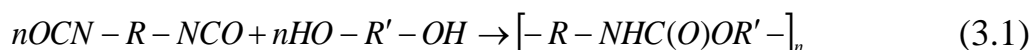
## 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Микро- и нанокапсулы с оболочкой из полиуретана/полимочевины и ядром из DCOIT

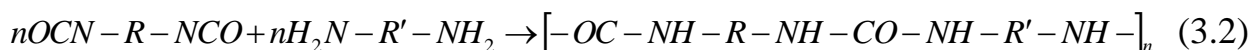
#### 3.1.1 Синтез микро- и нанокапсул

Капсулы были получены при помощи метода поверхностной поликонденсации на каплях эмульсии «масло-в-воде» (М/В) [45, 46]. При такой реализации этого метода, как минимум один реагент, участвующий в формировании оболочки капсул, распределен в дисперсионной среде с внешней стороны по отношению к поверхности капель эмульсии. Второй реагент, имеющий противоположную полярность (гидрофобный), растворен в каплях эмульсии. Контакт обоих реагентов на границе раздела водной и масляной фаз (поверхность капель М/В эмульсии) ведет к образованию оболочки капсул. В той же гидрофобной дисперсной фазе (каплях эмульсии) был предварительно растворен гидрофобный биоцид DCOIT, который, после завершения образования оболочки капсул, оказывался включенным в их ядрах.

Синтез полимерной полиуретановой оболочки может быть описан следующим уравнением реакции:



В случае же синтеза капсул с оболочкой из полимочевины соответствующая реакция может быть записана следующим образом:



Полученные таким образом капсулы подвергались диализу в диализных мешках с MWCO = 100000 в течение 6-8 часов для отмывки остатков поливинилового спирта и глицерина, отделялись центрифугированием при 13000 об/мин и затем сушились в течение 12 часов при 35 °С [148].

#### 3.1.2 Изучение коллоидно-химических свойств микро- и нанокапсул с оболочкой из полиуретана/полимочевины и ядром из DCOIT

Диализованные суспензии капсул представляли собой полидисперсные коллоидные системы, характеристика которых проводилась при помощи светорассеяния (распределение по размерам) и измерений дзета-потенциала на приборе Zeta Sizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Типичные результаты, полученные для двух произвольно выбранных партий капсул с оболочками из полиуретана и полимочевины, приведены на рисунках 15, 16 и 17, 18, соответственно.

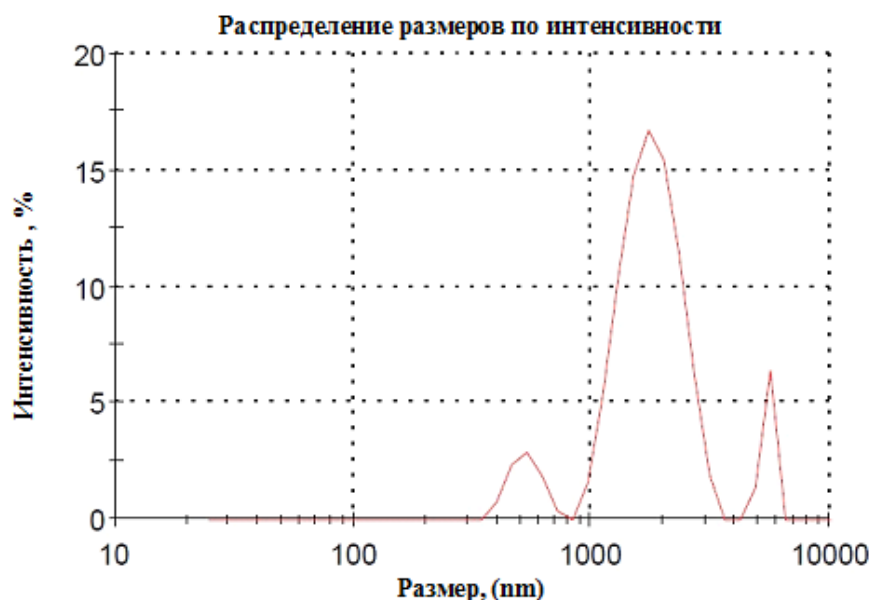


Рисунок 15 – Распределение размеров частиц по интенсивности для микрокапсул с оболочкой из полиуретана и загрузкой биоцида DCOIT в ядре

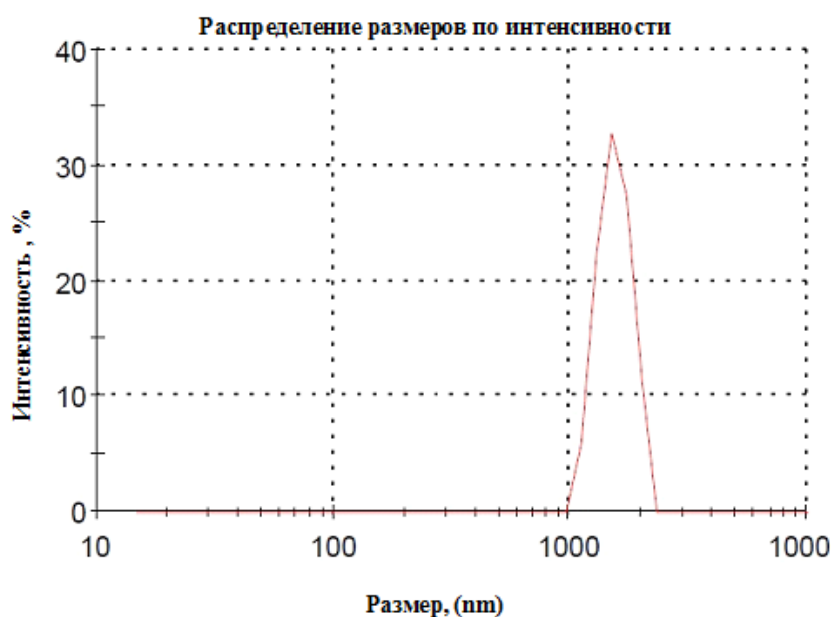


Рисунок 16 – Распределение размеров частиц по интенсивности для микрокапсул с оболочкой из полимочевины и загрузкой биоцида DCOIT в ядре

Для достоверности и определения среднего значений размеров и дзета-потенциала исследуемых эмульсий опыты были проведены трехкратно при тех же условиях.

Монодисперсность микрокапсул выше в случае капсул с оболочкой из полимочевины, что видно из результатов измерений, приведенных на рисунках 15 и 16.

Как следует из химического состава оболочки, в обоих случаях в ней присутствуют аминогруппы, придающие контейнерам при нейтральном значении рН положительный поверхностный заряд и тем самым стабилизирующий суспензию микрокапсул по отношению к коагуляции.

В таблице 3 приведены результаты измерения размеров и дзета-потенциала микрокапсул, полученных в этих экспериментах, а также рассчитано среднее значение их основных характеристик.

Таблица 3 – Результаты измерения размеров и дзета-потенциала микрокапсул

№ образца	Микрокапсулы с оболочкой из полиуретана и загрузкой биоцида DCOIT в ядре		Микрокапсулы с оболочкой из полимочевины и загрузкой биоцида DCOIT в ядре	
	Размеры, нм	дзета-потенциал, мВ	Размеры, нм	дзета-потенциал, мВ
1	1900	20,4	1498,2	45,6
2	1887	19,7	1495,4	46,3
3	1905	19,2	1506,1	48,8
Среднее значение	1897 ±7	19,8 ±0,5	1500 ±4	47 ±1

Поверхностная плотность аминогрупп заметно выше в случае оболочки из полимочевины, что отражается на значении дзета-потенциала ( $\xi = 48,8$  мВ) (рисунок 17).

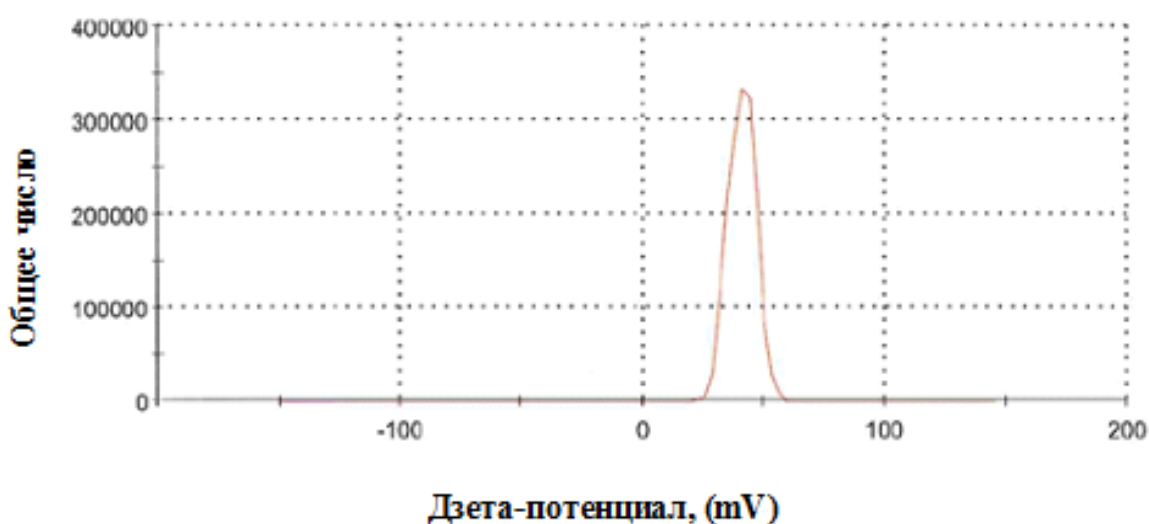


Рисунок 17 – Дзета-потенциал (при рН=7) для микрокапсул с оболочкой из полиуретана и загрузкой биоцида DCOIT в ядре

В случае оболочки из полиуретана значение дзета-потенциала при рН=7 равно  $\xi = 19,8$  мВ (рисунок 18).

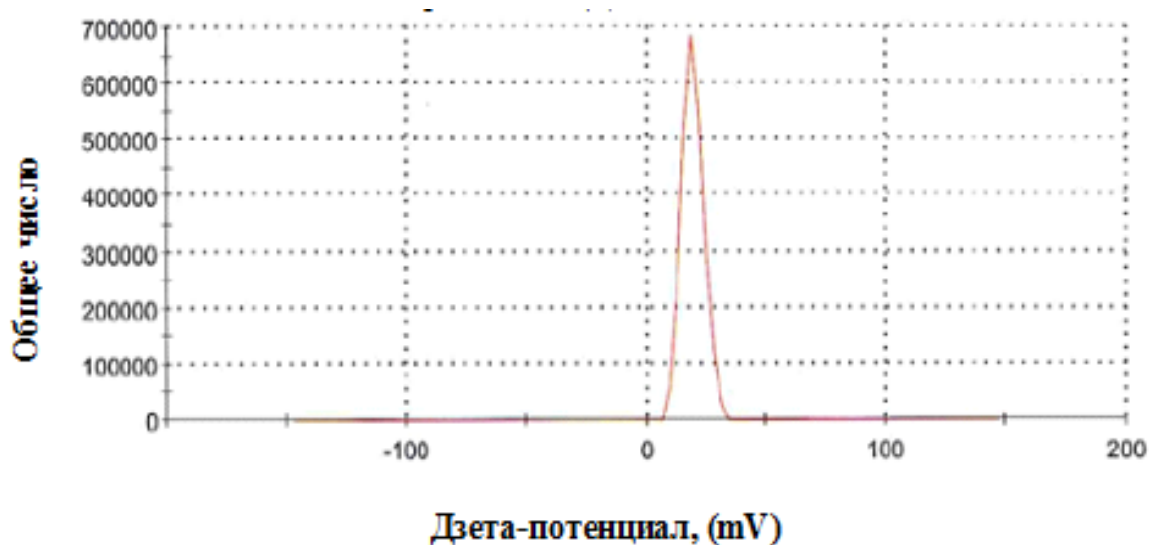
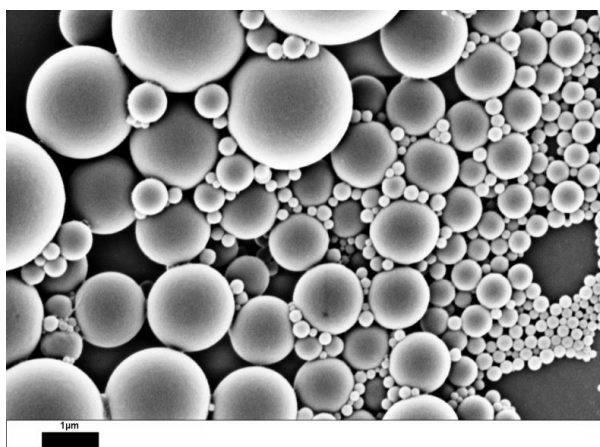


Рисунок 18 – Дзета-потенциал (при pH = 7) для микрокапсул с оболочкой из полимочевины и загрузкой биоцида DCOIT в ядре

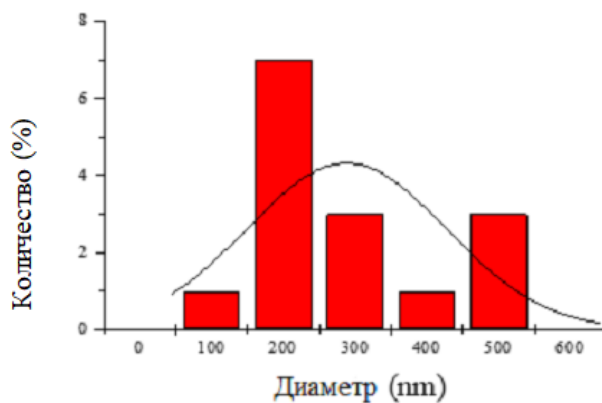
Среднее значение дзета-потенциала для микрокапсул с оболочкой из полиуретана и загрузкой биоцида после полимеризации равен 19,8 мВ, а для микрокапсул с оболочкой из полимочевины и загрузкой биоцида после полимеризации значения возрастает до 46,9 мВ.

Данные светорассеяния для распределения микрокапсул по размерам находятся в хорошем соответствии с данными визуального наблюдения капсул при помощи сканирующей электронной микроскопии (SEM), приведенными на рисунках 19 и 20 для капсул с оболочками из полиуретана и полимочевины, соответственно.

Заметна также разница в морфологии микрокапсул с разным химическим составом: если поверхность оболочек микрокапсул из полиуретана имеет практически гладкую морфологию, поверхность оболочек капсул из полимочевины изобилует складками, что отражает уменьшение общего объема частиц (микрокапсул) в процессе поверхностной полимеризации эмульсии. Еще не до конца полимеризованная оболочка сжимается и одновременно быстро затвердевает, демонстрируя в конце концов складчатую морфологию.

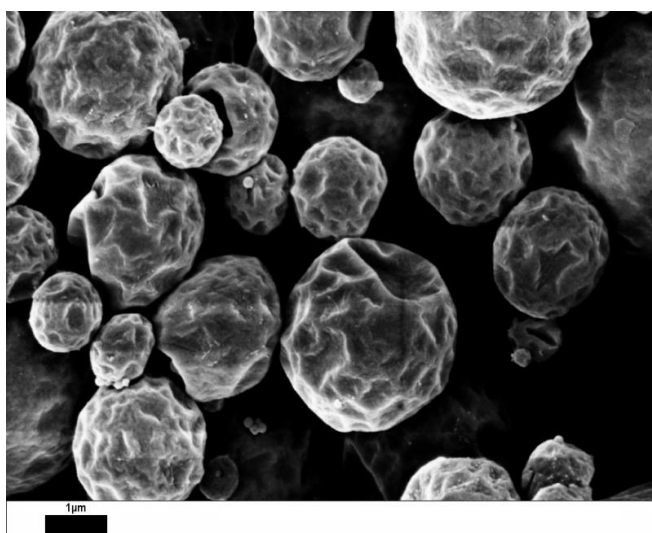


а)

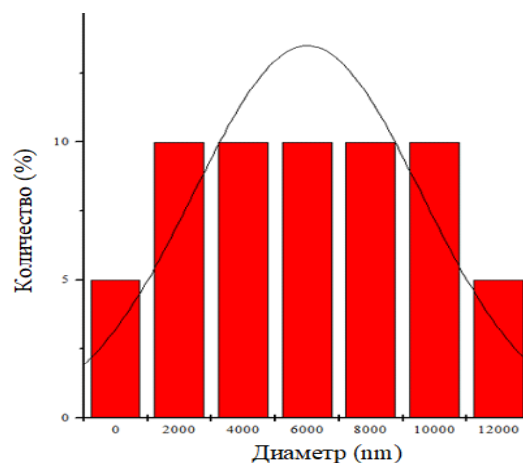


б)

Рисунок 19 – Микрофотография SEM (а) и кривые распределения размеров частиц (б) для микрокапсул с оболочкой из полиуретана и загрузкой биоцида DCOIT в ядре



а)



б)

Рисунок 20 – Микрофотография SEM (а) и кривые распределения размеров частиц (б) для микрокапсул с оболочкой из полимочевины загрузкой биоцида DCOIT в ядре

Сохранение биоцида DCOIT в ядре микрокапсул после окончания их синтеза было на качественном уровне подтверждено при помощи метода энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии ЭРС (англ. EDX или EDS). На рисунке 21 представлен ЭРС спектр для микрокапсул с оболочкой из полимочевины.

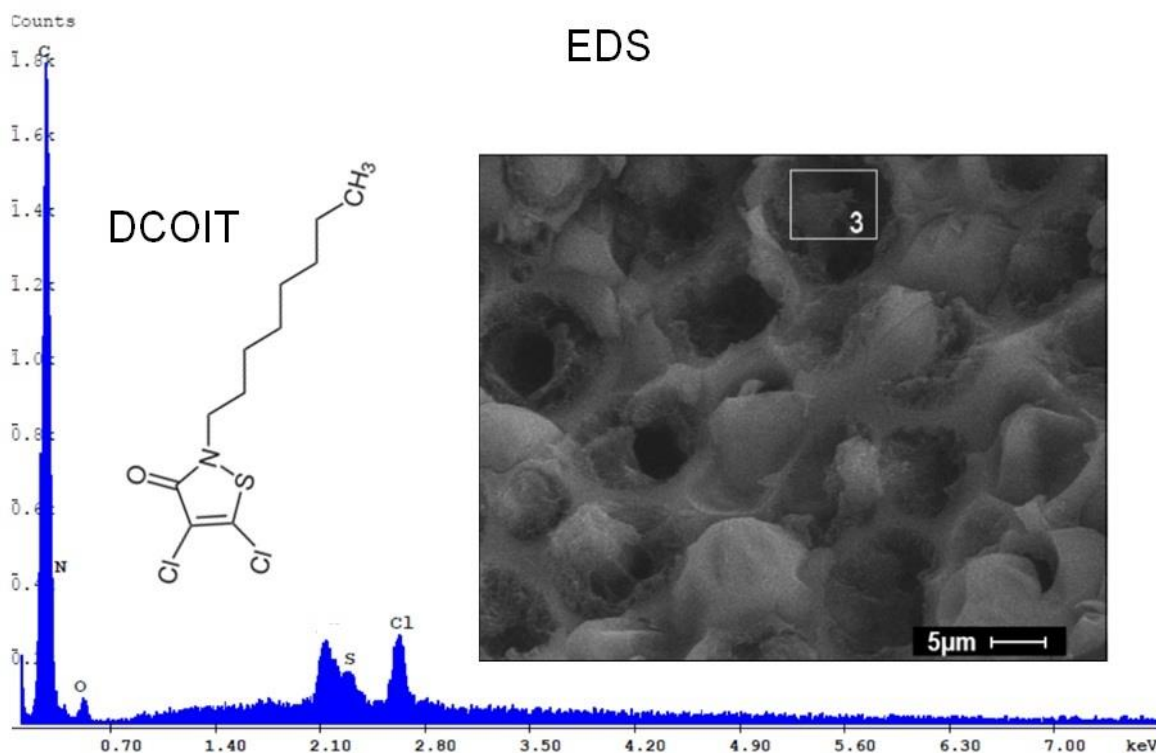


Рисунок 21 – Спектр ЭРС и микрофотография СЭМ, полученные для микрокапсул с оболочкой из полимочевины и загрузкой биоцида DCOIT в ядре

Существенные площади пиков в пробе, характерных для серы и хлора, элементов, присутствующих только в молекулах DCOIT, однозначно указывают на его заметное содержание в контейнерах [149, 150].

### 3.1.3 Определение содержания биоцида DCOIT в микрокапсулах с оболочкой из полиуретана/полимочевины

Концентрация DCOIT в микрокапсулах с оболочками из полиуретана и полимочевины была количественно определена при помощи метода термогравиметрического анализа (ТГА). Для анализа эффективности инкапсуляции был использован термогравиметрический прибор Netzsch TG 209 F1 (Германия) со скоростью нагрева  $10 \text{ K} \cdot \text{мин}^{-1}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ ). Суть методики состоит в определении потери веса при постепенном увеличении температуры образца с контролируемой скоростью в атмосфере искусственного воздуха или инертного газа.

При выполнении эксперимента исследуемое вещество помещают в постоянно взвешиваемый тигль, находящийся в печи, и равномерно увеличивают температуру нагревания, которая фиксируется термопарой. В случае, если при процессе нагрева происходят физические или химические превращения, происходят изменения в весе образца, что можно наблюдать на графике зависимости  $\Delta m$  (относительная потеря веса) от температуры  $T$  °C (рисунки 22 и 23).

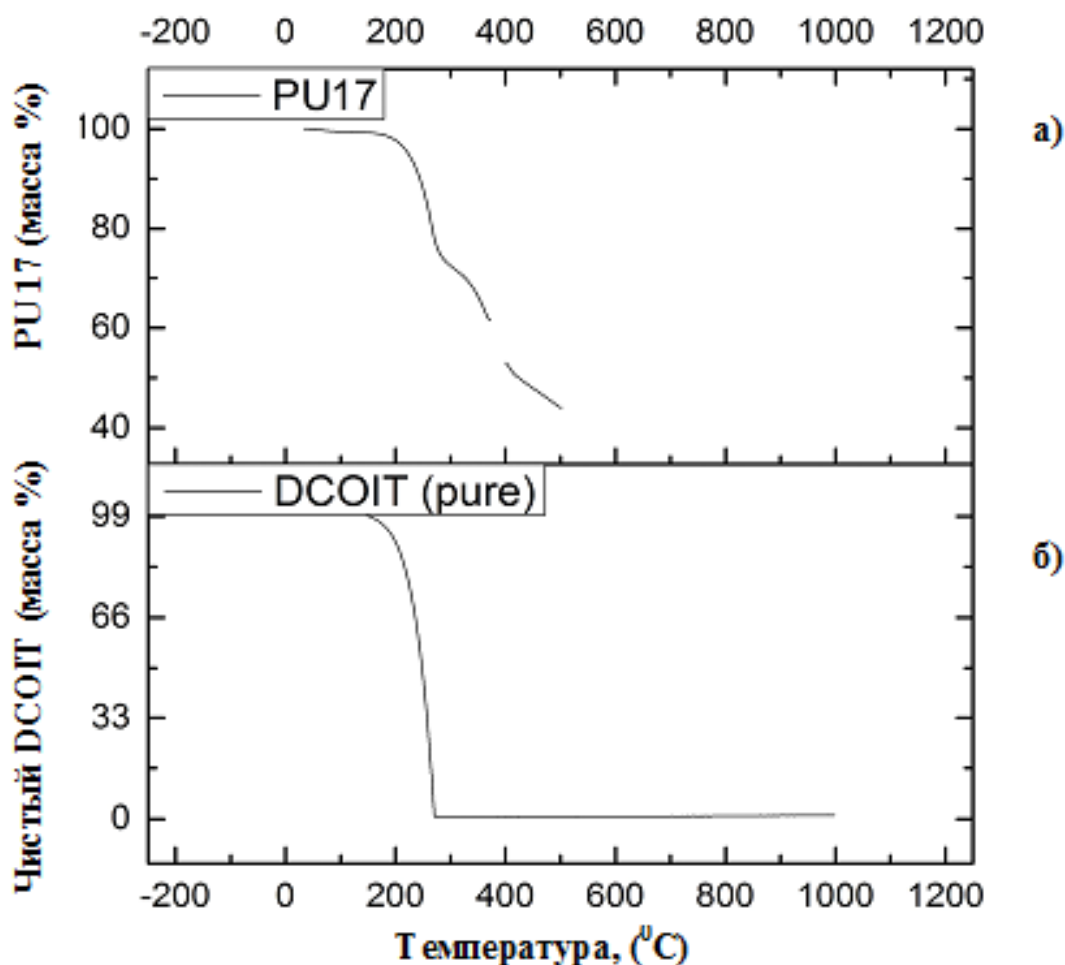


Рисунок 22 – Сравнительная характеристика ТГА для микрокапсул с оболочкой из полиуретана и загрузкой биоцида DCOIT в ядре (PU17) (а), и чистым биоцидом (DCOIT pure) (б)

Как следует из кривых ТГА, приведенных на рисунках 20 и 21 для микрокапсул с оболочкой из полиуретана и полимочевины, соответственно, содержание биоцида в готовых контейнерах составляло 25 % весовых (полиуретановая оболочка) и 30÷32 % весовых (оболочка из полимочевины). Сравнение с исходным составом типичной масляной фазы, использованной при синтезе микрокапсул, позволяет говорить о практически полном исчезновении вспомогательного растворителя из капсул в процессе их синтеза, что связано с уменьшением объема реакционной смеси в несколько раз и ее нагревом на завершающей стадии синтеза. В итоге относительное массовое содержание биоцида в готовых контейнерах повысилось в среднем в 1,7 – 2,2 раза по сравнению с его начальной концентрацией в масляной фазе.



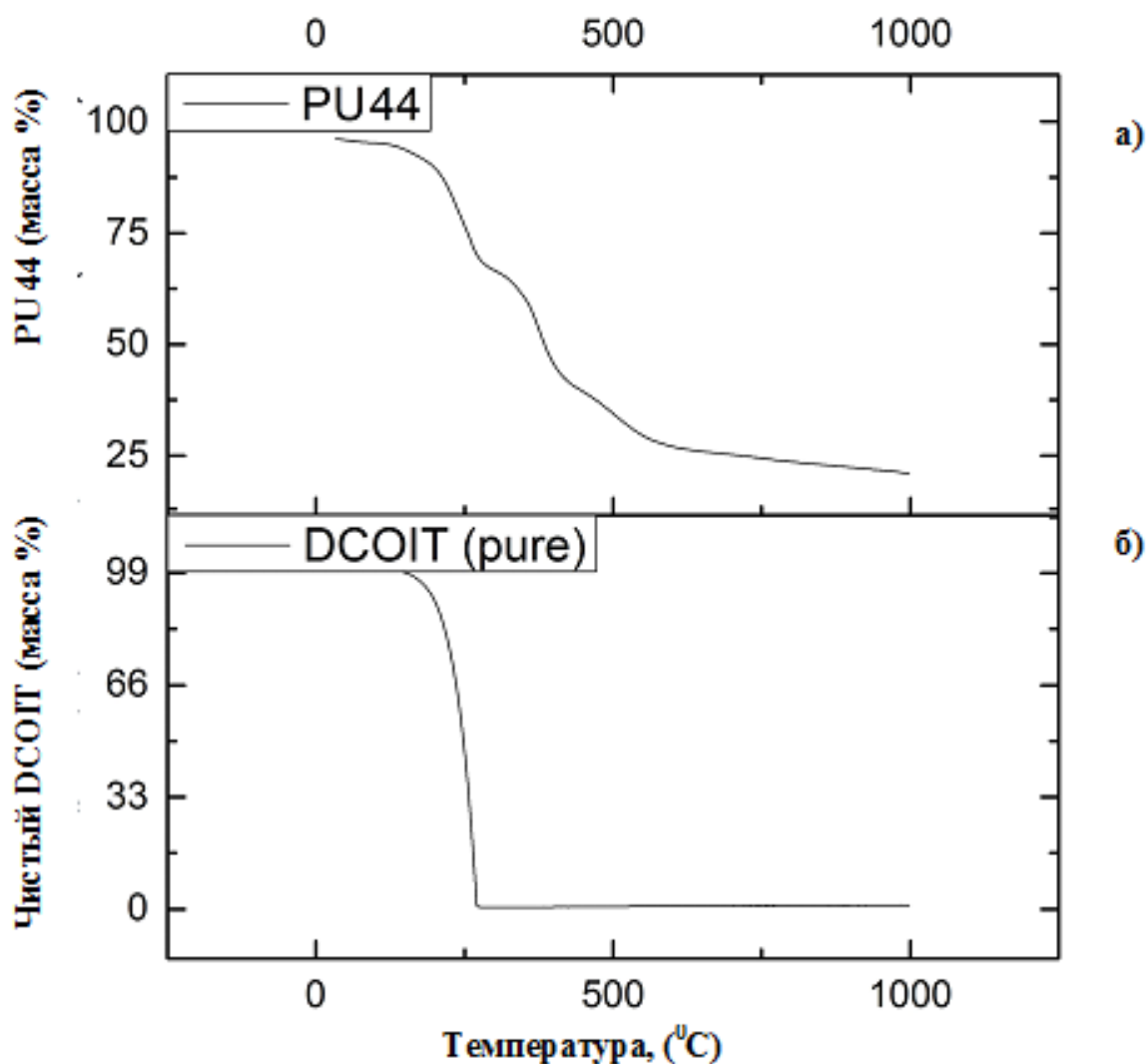


Рисунок 23 – Сравнительная характеристика ТГА для микрокапсул с оболочкой из полимочевины и загрузкой биоцида DCOIT в ядре (PU44) (а) и чистым биоцидом (DCOIT pure) (б)

### 3.1.4 Изучение кинетики высвобождения DCOIT из микрокапсул с оболочкой из полиуретана/полимочевины

Измерения скорости высвобождения DCOIT в водную среду из свободно-диспергированных микрокапсул производились при помощи двух методов. В первом случае микрокапсулы с оболочкой из полимочевины и загрузкой биоцида DCOIT в ядре помещались в виде водной суспензии (pH = 7) с определенной концентрацией на дно колбы объемом 1 литр. Поверх этой водной суспензии наслаивался небольшой объем предельного углеводорода с длинной цепью, обеспечивающей его малую летучесть. Например, это мог быть нонан или декан, в то время как гептан или гексан не подходили ввиду их низкой температуры кипения и высокого давления насыщенных паров при комнатной температуре. Объем водной фазы составлял 700÷800 мл, в то время как объем углеводородной фазы выбирался в 15÷20 раз меньшим [150].

С течением времени DCOIT постепенно высвобождается в водную фазу, но ввиду его низкой растворимости в воде, точный количественный анализ его в этой фазе обычно сопровождается значительными трудностями и высокой относительной ошибкой. Поэтому для их предотвращения и в связи с липофильностью высвобождаемого биоцида сверху использовалась вторая углеводородная фаза. Так как растворимость гидрофобного DCOIT в углеводородах на несколько порядков превышает его растворимость в воде, но соотношение объемов этих фаз находится в обратной зависимости, происходит постепенная экстракция биоцида в углеводород и концентрирование его там. Время от времени из углеводородной фазы отбирается аликвота (как правило, объемом в 1 мл) и концентрация DCOIT в ней определяется при помощи оптической спектроскопии в видимом и примыкающими к нему ультрафиолетовом диапазоне (UV-Vis) при длине волны 291 нм, где DCOIT имеет один из самых сильных пиков поглощения (рисунок 24) [150, 151].

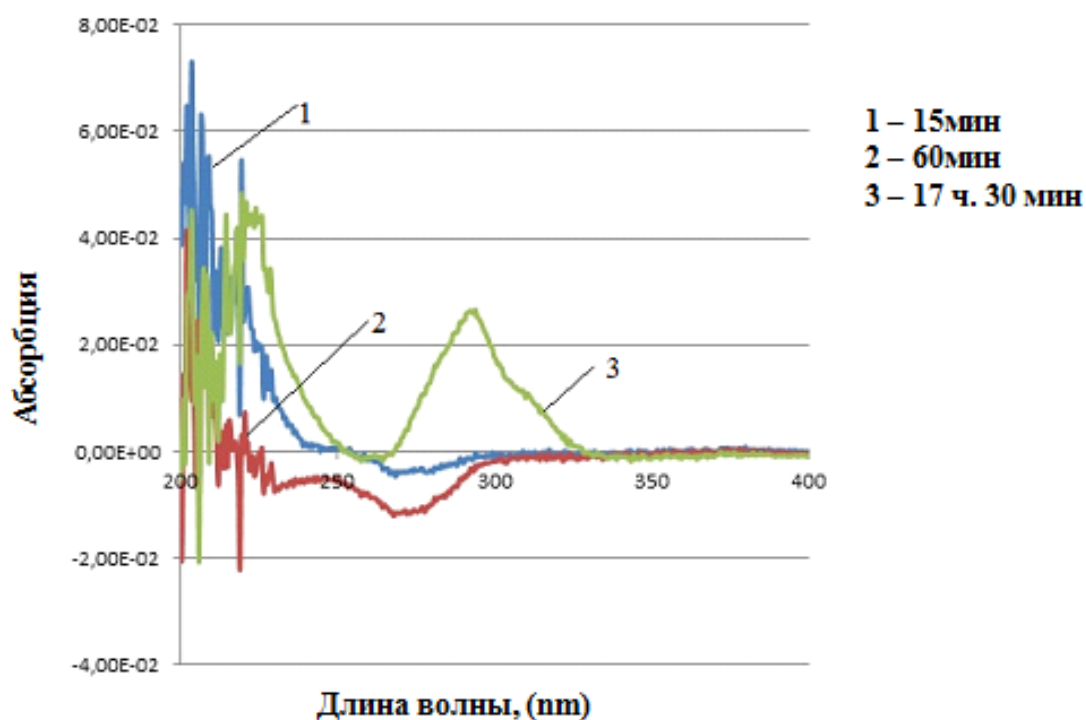


Рисунок 24 – Спектры DCOIT в нонане при его постепенном высвобождении из капсул с оболочкой из полимочевины в установке с двухфазной системой

Таким образом, проводя последовательный отбор аликвот и учитывая соответствующие изменения объема углеводородной фазы, можно измерить кинетику высвобождения биоцида в водную среду. В целях недопущения попадания микрокапсул непосредственно в углеводородную фазу, а также чтобы не повредить их целостность при длительном перемешивании, водная суспензия в нижнем слое колбы не перемешивается и переход высвобождающегося биоцида в углеводородную фазу происходит исключительно за счет его диффузии или конвективной диффузии. Результаты изучения кинетики высвобождения DCOIT при помощи данной установки приведены на рисунке 25.

Как следует из данного графика, наблюдается медленная кинетика высвобождения биоцида и даже по истечении нескольких недель, концентрация биоцида, необходимая для его эффективного действия на микроорганизмы, не достигается. Более того, с течением времени наблюдается снижение оптической абсорбции на выбранной длине волны до кажущихся отрицательных значений. Такое поведение можно объяснить только при учете малой площади контакта покоящихся микрокапсул с водной фазой (без перемешивания) и тем самым очень малой скоростью высвобождения биоцида. Вторым фактором, снижающим концентрацию ДСОИТ в объеме водной фазы еще до его экстракции в углеводородную фазу, является низкая стабильность ДСОИТ по отношению к УФ-свету и его довольно быстрая биоразлагаемость при концентрациях, далеких от достаточных для оказания антимикробного эффекта.

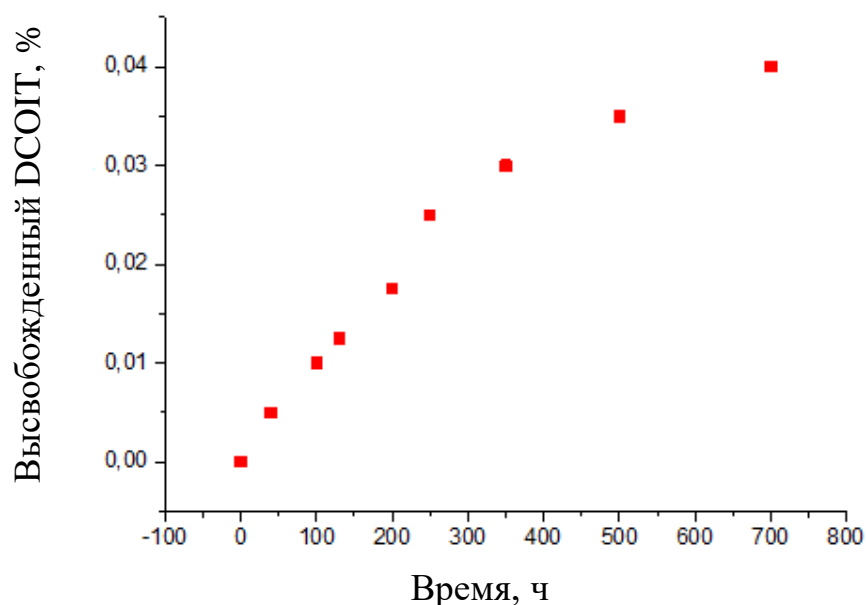


Рисунок 25 – Кинетика высвобождения ДСОИТ из капсул с оболочкой из полимочевины при измерениях в установке с двухфазной системой.

Во второй установке для изучения кинетики высвобождения ДСОИТ в водной среде используются микрокапсулы с биоцидом, помещенные в диализный мешок, свободно свешивающийся в центр большого сосуда с водной фазой. При этом под мешком помещается магнитная мешалка и вся водная фаза в сосуде интенсивно перемешивается (рисунок 26).

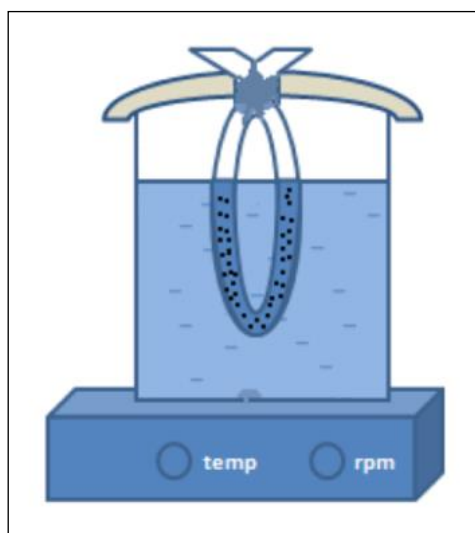


Рисунок 26 – Схематическое изображение диализатора для исследования высвобождения DCOIT из водной фазы

В этом случае аликвоты отбираются непосредственно из водной фазы и концентрация DCOIT определяется спектроскопически в кюветах с длиной 10 см для повышения точности измерений ввиду очень малой концентрации биоцида в воде. Соответствующие результаты приведены на рисунке 27.

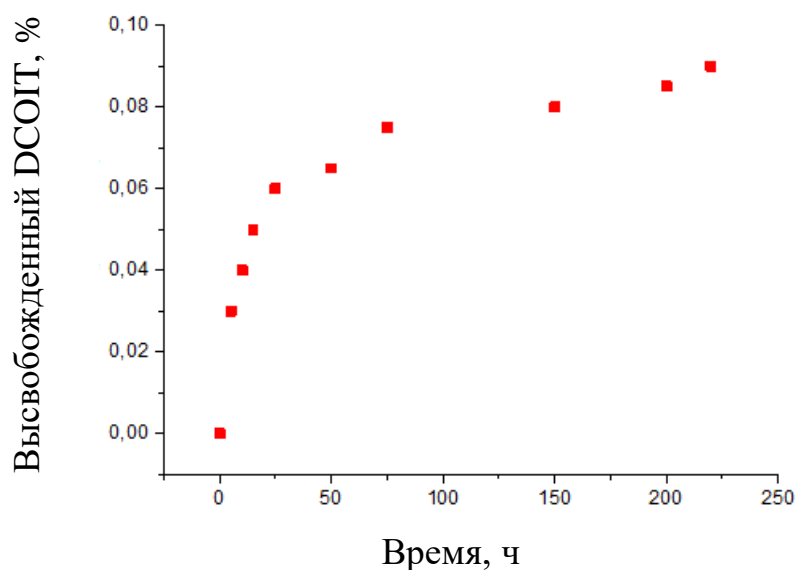


Рисунок 27 – Кинетика высвобождения DCOIT из капсул с оболочкой из полиуретана при измерениях на установке с диализным мешком и однофазной системой

Как видно из рисунка 27, концентрация биоцида в водной среде также растет очень медленно (хотя и быстрее, чем при использовании установки с двухфазной системой) и не достигает ее микробиологически эффективного значения в течении определенного времени.

На этом основании было сделано заключение об очень медленной диффузии DCOIT сквозь стенки микрокапсул с оболочками из полиуретана и полимочевины и об их непригодности для последующего использования в наноструктурированных антимикробных покрытиях.

В связи с непригодностью использования микрокапсул с оболочками из полиуретана и полимочевины, далее были синтезированы и исследованы микро- и нанокапсулы с биоцидом DCOIT в системе с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из замещенного полиметакрилата.

### **3.2 Микро- и нанокапсулы с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT**

#### **3.2.1 Исследование кинетики изменения межфазного натяжения в системе ТПМ/вода в присутствии наночастиц диоксида кремния и биоцида DCOIT**

Получение данных о поверхностном натяжении на границе раздела масло/вода является необходимой для контроля и понимания над процессом получения эмульсий, так как на термодинамику образования эмульсий решающее влияние оказывает изменение стандартной энергии Гиббса системы, связанный с образованием дополнительной поверхности.

Ранее были проведены эксперименты по исследованию поверхностно-активных свойств гидрофильных частиц диоксида кремния [152, 153]. По данным автора значения поверхностного натяжения  $\gamma$  на границе вода/воздух не изменяется со временем, что говорит о том, что наночастицы диоксида кремния не обладают поверхностно-активными свойствами.

Скорость гидролиза ТПМ (рисунок 26) является самой низкой при  $\text{pH} = 7,0$ , и значительно увеличивается как в кислых, так и в основных условиях [154, 155], в то время как скорость поликонденсации увеличивается преимущественно в основных условиях [156].

Исследование коллоидно-химических свойств масла ТПМ является важным аспектом для синтеза нанокапсул на основе этого масла. В связи с этим были проведены измерения межфазного натяжения ТПМ/вода при различных значениях  $\text{pH}$  водной фазы ( $\text{pH}=3$ ,  $\text{pH}=7$ ,  $\text{pH}=9$ ).

Было проведено изучение влияния  $\text{pH}$  среды на кинетику гидролиза ТПМ и последующего образования эмульсий Пикеринга, так как спонтанное образование эмульсий Пикеринга в исследуемой системе протекает в присутствии суспензии наночастиц диоксида кремния Ludox AS-40, стабилизированных при  $\text{pH}$  водной среды 9,2.

Результаты измерений динамического межфазного натяжения при значениях  $\text{pH}$  3, 7 и 9 представлены на рисунках 28, 29 и 30, соответственно.

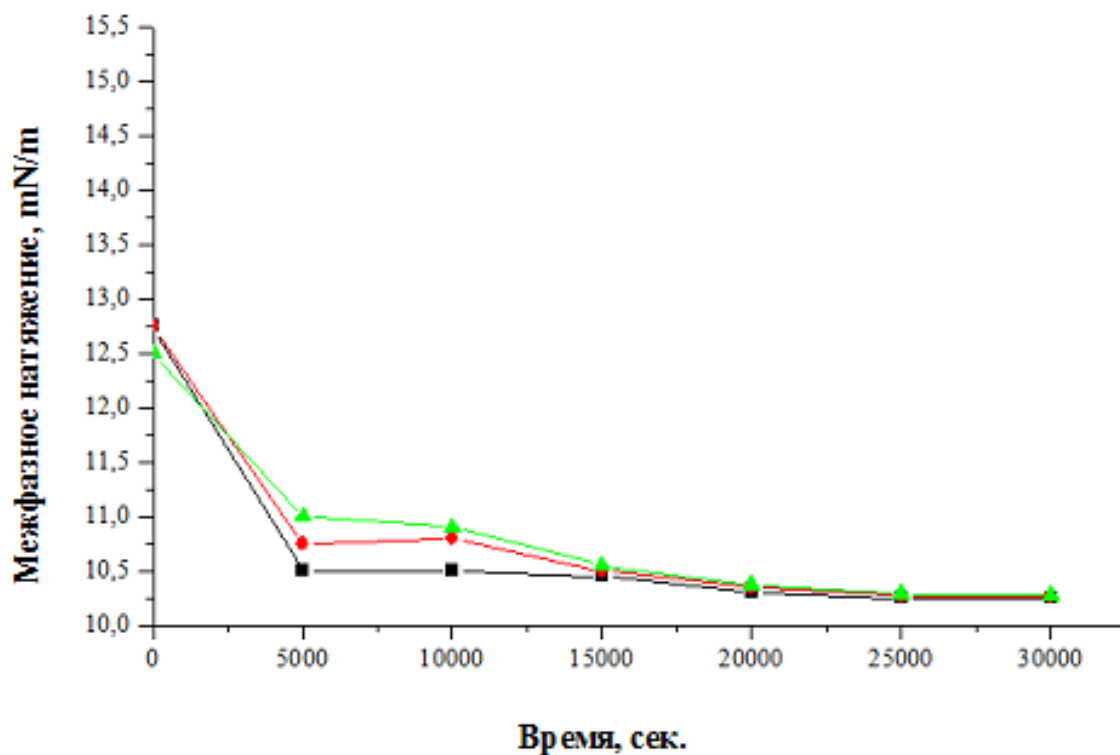


Рисунок 28 – Зависимость снижения межфазного натяжения ТПМ от времени на границе с водой, при рН 3, результаты трех повторяемых экспериментов

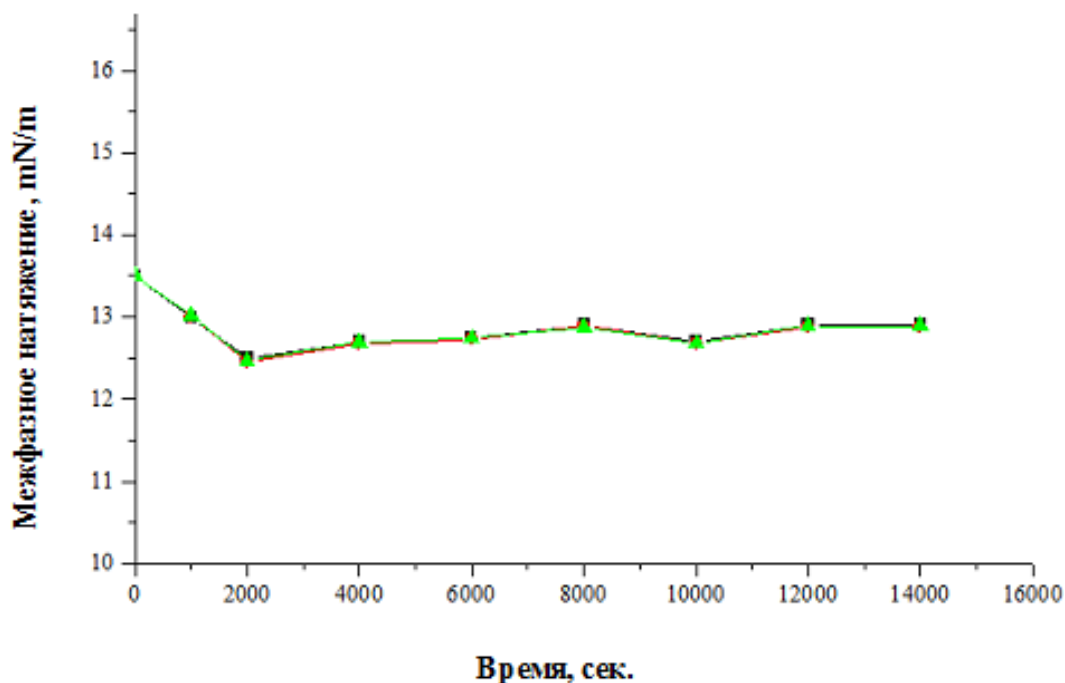


Рисунок 29 – Зависимость снижения межфазного натяжения ТПМ от времени на границе с водой, при рН 7 – результаты трех повторяемых экспериментов

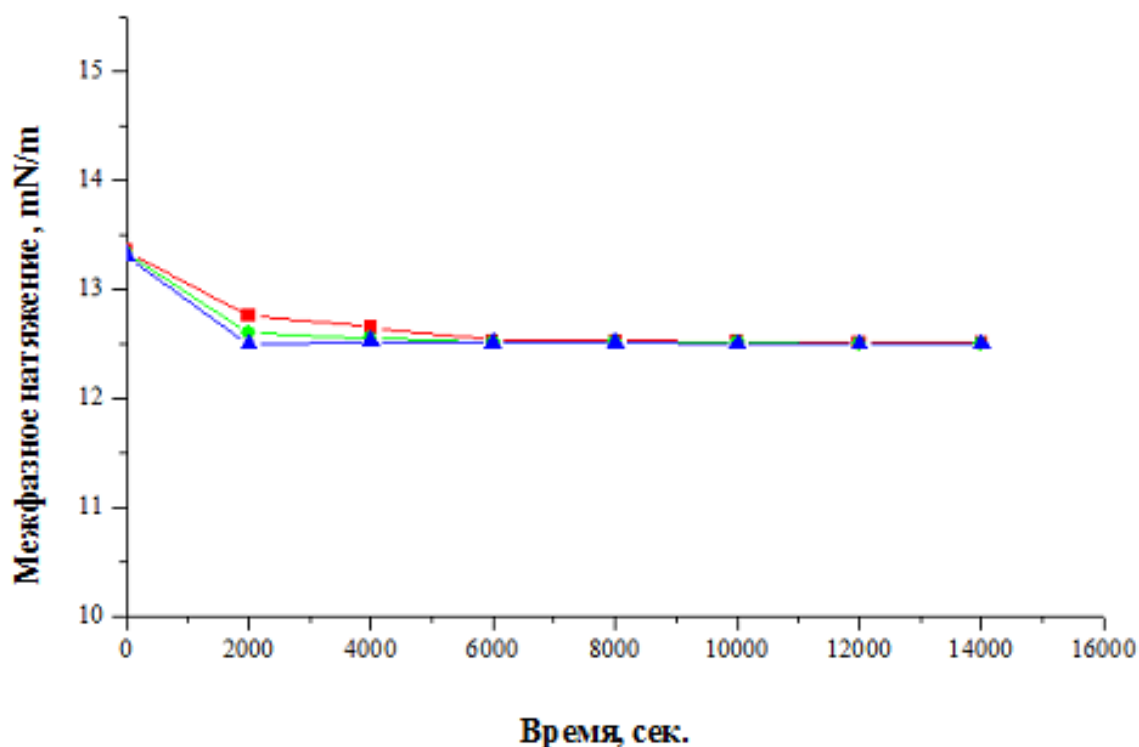


Рисунок 30 – Зависимость снижения межфазного натяжения ТПМ от времени на границе с водой, при pH 9 - результаты трех повторяемых экспериментов

При различных значениях pH незначительное снижение поверхностного натяжения со временем связано с появлением поверхностно-активного вещества 3-(тригидроксисилил)пропил метакрилата (ТПМ), обладающего гидрофобным метакрильным «хвостом» и гидрофильной частью на атоме кремния (три гидроксигруппы), и его адсорбцией на межфазной границе масло/вода.

Максимальная скорость снижения межфазного натяжения наблюдалась при pH 3, где отмечается резкий спад межфазного натяжения в среднем на 2 мН/м. При pH 7 и 9 спад межфазного натяжения за первые тысячи секунд после начала измерений был существенно меньше и составил  $0,75 \div 1,0$  мН/м. Это свидетельствует о высокой скорости гидролиза при pH 3 и, соответственно, более высокой концентрации ТПМ, приводящей к более быстрому снижению натяжения на границе раздела фаз. При более длительных временах измерения межфазного натяжения при pH 7 и 9 наблюдается выход на плато, что соответствует достижению равновесного значения межфазного натяжения (12,8 мН/м). В отличие от pH 7 и 9, при pH 3 происходит медленное снижение межфазного натяжения практически до конца измерения. Это связано со сдвигом равновесия скорости реакции гидролиза в сторону исходных веществ из-за высокой концентрации первично образованного ТПМ вблизи границы раздела фаз, что и приводит к дальнейшему длительному понижению межфазного натяжения.

При добавлении биоцида DCOIT в масляную фазу системы ТПМ/вода (кривая 1 на рисунке 31) происходит изменение кинетики межфазного натяжения

в сторону увеличения. При стабилизации системы ТПМ/вода наночастицами диоксида кремния происходит исчезновение участка кривой с существенным уменьшением поверхностного натяжения, а равновесие достигается при больших значениях межфазного натяжения, порядка 1,5 мН/м, в сравнении с установлением равновесного межфазного натяжения в системе ТПМ/вода без диоксида кремния.

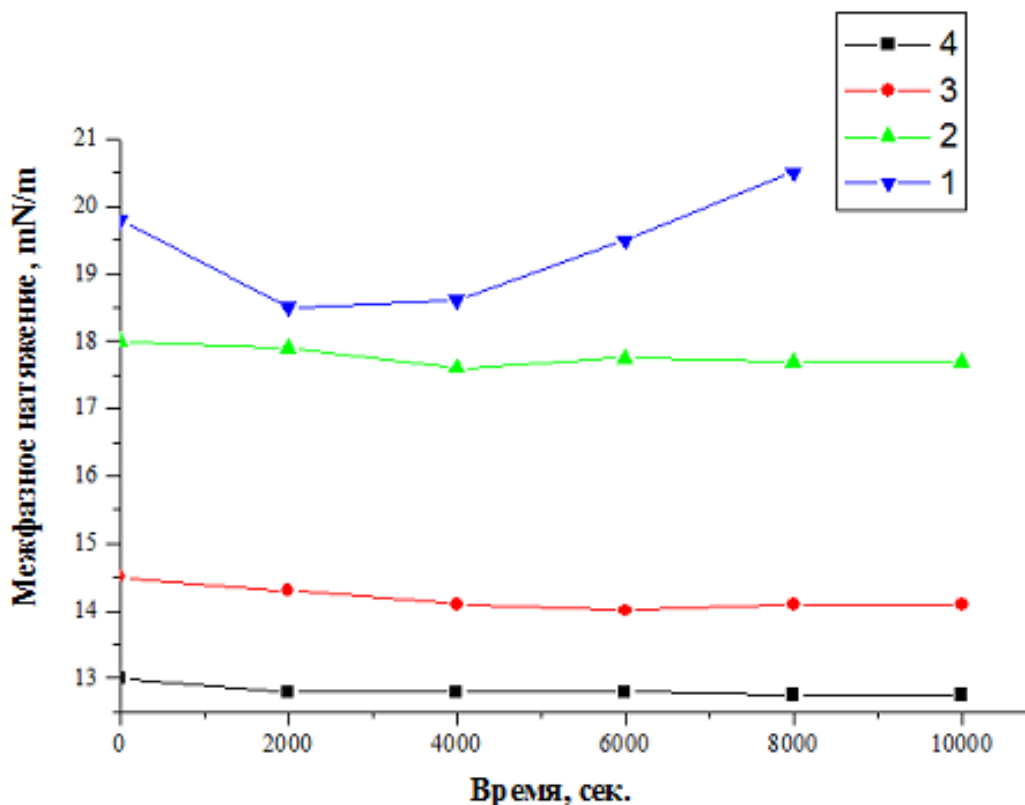


Рисунок 31 – Кинетика снижения межфазного натяжения ТПМ (4) и ТПМ+ДСОИТ (1) в воде (рН 7) и ТПМ (3) и ТПМ+ДСОИТ (2) в водной дисперсии диоксида кремния (рН 9,2)

Различие кинетики снижения межфазного натяжения систем ТПМ/вода при добавлении наночастиц диоксида кремния можно объяснить с тем, что в системе ТПМ/вода без диоксида кремния происходит адсорбция только ТГПМ на межфазной границе (кривая 4 на рисунке 31), а в системе ТПМ/водная суспензия наночастиц диоксида кремния с рН среды 9,2 одновременно протекают такие процессы как гидролиз ТПМ, поликонденсации молекул ТГПМ на межфазной поверхности масла/вода и на поверхности наночастиц диоксида кремния, а также адсорбция этих частиц, модифицированных ТГПМ на той же межфазной границе ввиду их частичной гидрофобности.

В связи с необратимостью адсорбции модифицированных ТГПМ наночастиц диоксида кремния происходит более быстрая стабилизация межфазного натяжения (кривая 3 на рисунке 31), при рН 7 ввиду основности водных суспензий наночастиц диоксида кремния (рН 9,2), чем в системе ТПМ/вода.



### 3.2.2 Синтез микро- и нанокапсул

Процесс получения микро- и нанокапсул, содержащих в ядре равномерно распределенный биоцид DCOIT, состоит из двух стадий: спонтанное эмульгирование и полимеризация [157]. Схема этого двухстадийного процесса приведена ниже, на рисунке 32.

Для приготовления эмульсии М/В в качестве стабилизирующего агента использовалась водная суспензия гидрофильного неагрегированного аморфного диоксида кремния с диаметром первичных твердых частиц  $20\div 25$  нм, имеющая  $pH = 9,1$  (LudoxAS-40, Sigma-Aldrich Co., 40 % вес.). В качестве основы масляной фазы использовали 3-(триметоксисил)пропил метакрилат (ТПМ, SigmaAldrich Co., 98 %), в которую был введен малорастворимый в воде биоцид DCOIT. Используемая при синтезе вода была очищена системой очистки Milli-Q и имела удельное сопротивление  $18 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$  при  $25^\circ\text{C}$ .

Ранее было установлено, что массовое соотношение масляной фазы к диоксиду кремния, при котором спонтанно получают стабильные практически монодисперсные эмульсии, должно быть не ниже 1,3 [158]. Опираясь на эти данные, массовое соотношение количества масляной фазы к диоксиду кремния в расчете на твердое вещество суспензии бралось равным 2,23.

Для получения исходной эмульсии Пикеринга исходную концентрированную суспензию диоксида кремния (2,0 г) разбавляли в деионизированной воде примерно в 15 раз, то есть 2,0 г суспензии диоксида кремния добавили в 40мл деионизированной воды и 128 мг инициатора Irgacure 2959 (2-hydroxy-4'-(2 hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenone).

Для приготовления масляной фазы в 1,6 г ТРМ добавили 0,16 г биоцида DCOIT и 128 мг инициатора Irgacure 651 (2,2-dimethoxy-2-phenilacetophenone). В приготовленную водную фазу вводили масляную фазу в соотношении 1:19 к водной. Эту смесь оставляли спонтанно эмульгироваться при комнатной температуре на 24 часа.

Были приготовлены эмульсии Пикеринга с добавлением биоцида DCOIT в масляную фазу и без DCOIT (рисунок 32).

После того, как ТПМ вступает в реакцию гидролиза с водой, образующиеся силанолы (рисунок 33) взаимодействуют с силанольными группами на поверхности частиц суспензии диоксида кремния и последние становятся частично гидрофобными в результате реакции поликонденсации, протекающей на их поверхности. Такие частицы способствуют образованию и последующей стабилизации эмульсии Пикеринга М/В, образующейся в системе спонтанно.

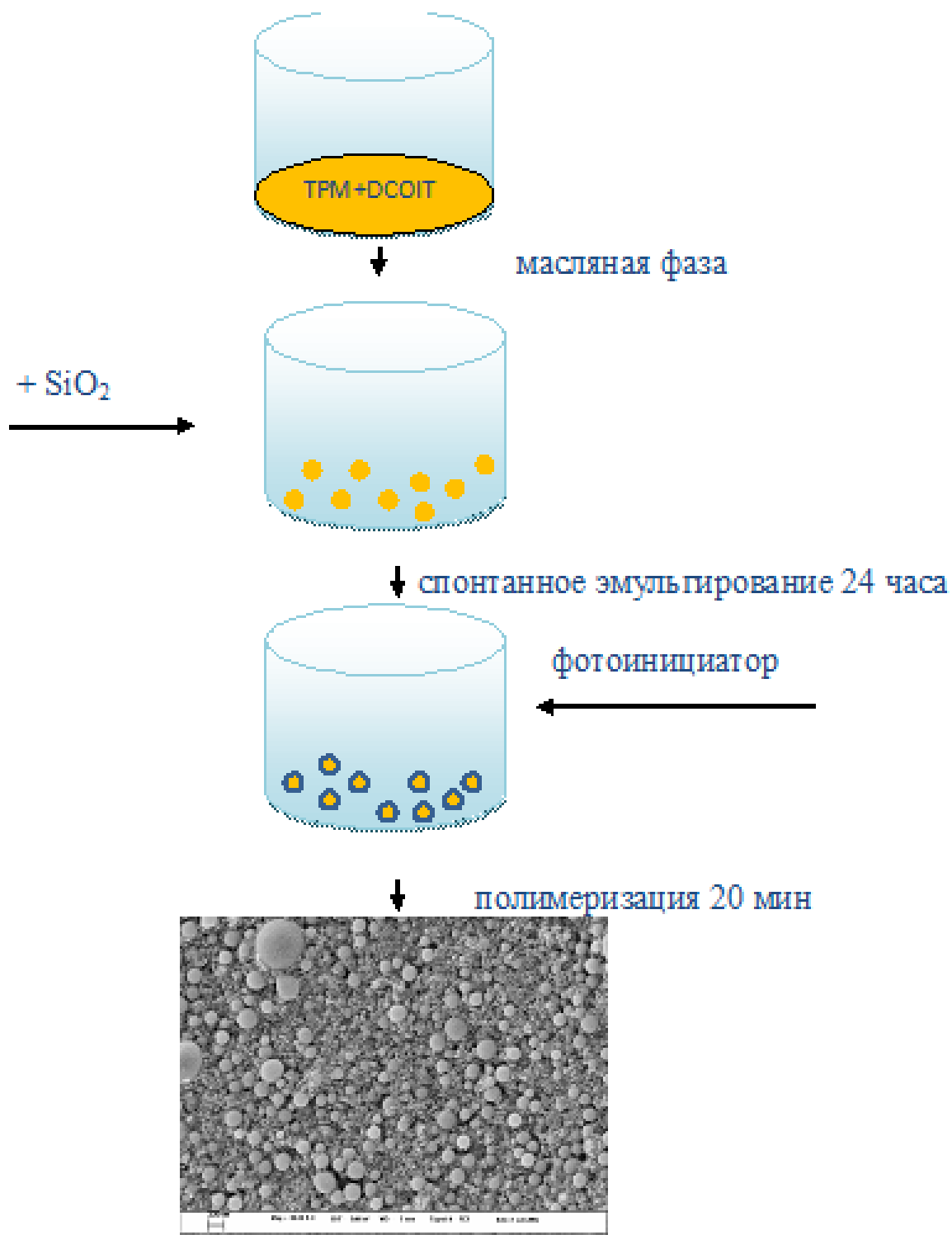


Рисунок 32 – Схематическая иллюстрация получения субмикро- и нанокapsул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT

В основе спонтанного образования эмульсий Пикеринга М/В в данной системе лежат следующие реакции/процессы:

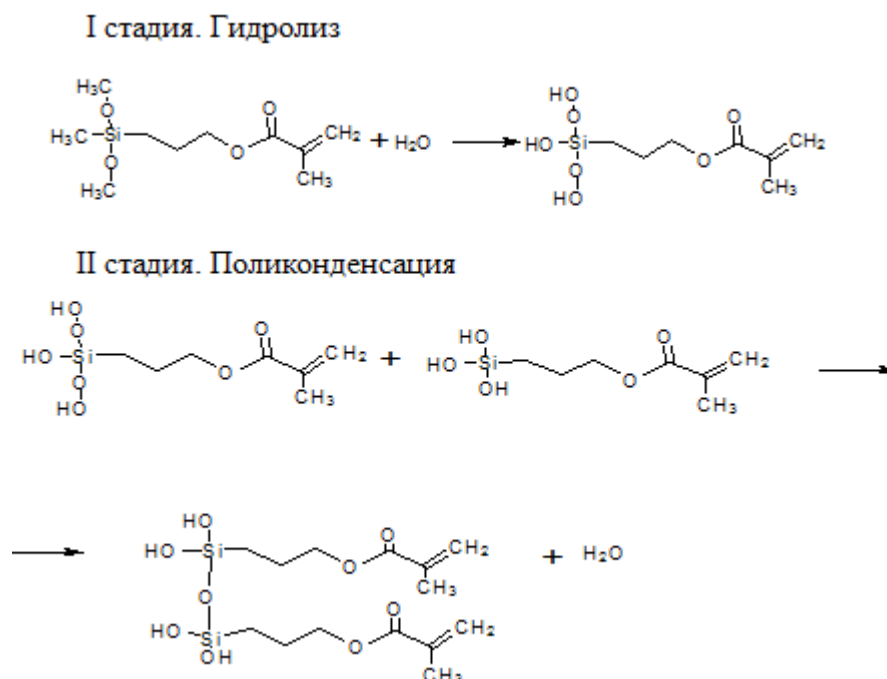


Рисунок 33 – Реакции, ведущие к спонтанному образованию М/В эмульсий Пикеринга в системе вода/ТПМ+ДСОИТ [158]

На второй стадии процесс полимеризации проводился под UV-Vis в течение 20 минут перемешиванием магнитной мешалкой при обороте 350-400 оборотов в минуту. Полученные таким образом нанокapsулы отделяли от остатков реакционной смеси центрифугированием при 18000 об/мин и промывали Milli-Q водой 2 раза с промежуточным центрифугированием при тех же условиях. Готовые микро- и нанокapsулы сушили в течение 12 часов при 35 °С.

3.2.3 Коллоидно-химические свойства микро- и нанокapsул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него ДСОИТ

*Размер и степень полидисперсности микро- и нанокapsул*

Полученные как описано выше капсулы с биоцидом и без биоцида охарактеризовывали на предмет их полидисперсности при помощи динамического светорассеяния на приборе Zeta Sizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Суспензии готовых нанокapsул демонстрировали очень высокую степень монодисперсности. Важно также отметить, что такую же низкую полидисперсность имели капли эмульсии Пикеринга до процесса полимеризации, только размер частиц после завершения полимеризации слегка возрастал по сравнению с начальным размером капель (рисунок 34).

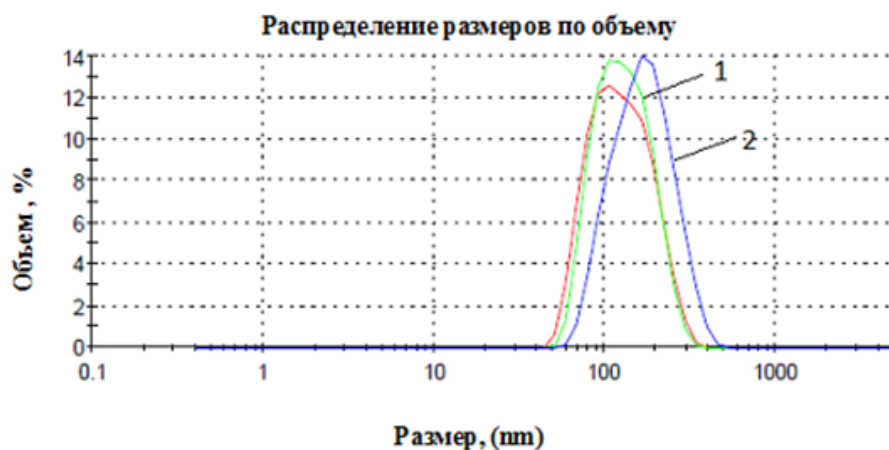


Рисунок 34 – Кривые распределения размеров частиц по объему капсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT после полимеризации (1) и для капель эмульсий Пикеринга М/В в системе вода/ТПМ+ DCOIT (2)

Для достоверности результатов образцы эмульсий были исследованы трехкратно при тех же условиях. В таблице 4 показаны размеры и дзета-потенциалы частиц нанокapsул, полученных при этих экспериментах и рассчитано среднее значение их основных характеристик [159, 160].

Таблица 4 – Результаты измерения размеров и дзета-потенциала микро- и нанокapsул после эмульгирования и полимеризации

№ образца	Капсулы после эмульгирования		Капсулы после полимеризации	
	Размеры, нм	дзета-потенциал, мВ	Размеры, нм	дзета-потенциал, мВ
1	145,8	-37,7	120,0	-50,7
2	143,9	-37,3	120,5	-48,8
3	148,6	-35,2	121,9	-51,0
Средний размер	146 ±1	-36,7 ±1	120,8 ±0,7	-50,2 ±0,9

Средний размер капсул в полученных эмульсиях до полимеризации равен в среднем  $146 \pm 1$  нм, а после полимеризации уменьшается в среднем до  $120,8 \pm 0,7$  нм.

За счет того, что оболочка микро- и нанокapsул была образована частично гидрофобированными наночастицами диоксида кремния, дзета-потенциал конечных капсул определялся электрокинетическими свойствами таких частиц, т.е. нанокapsулы обладали достаточно высоким отрицательным зарядом при pH = 7 (рисунок 35) [161, 162]. Путем измерения дзета-потенциалов доказано, что после полимеризации дисперсные системы становятся более стабильными и

менее подвержены агрегации и седиментации, так как дзета-потенциал эмульсий после полимеризации возрастает почти до  $-55\text{ мВ}$ .

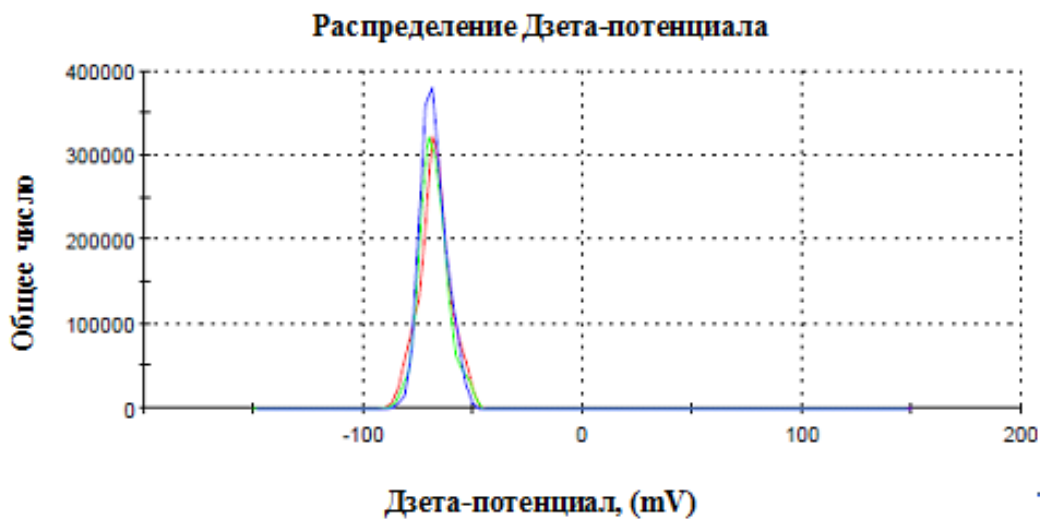


Рисунок 35 – Дзета-потенциал микро- и нанокapsул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT

Данные по распределению размеров частиц (микро- и нанокapsул) по объему, полученные методом динамического светорассеяния (рисунок 34), коррелируют со значениями размеров капсул, определенных по микрофотографиям SEM (рисунок 36), по которым выявлена сферическая форма микро-и нано капсул.

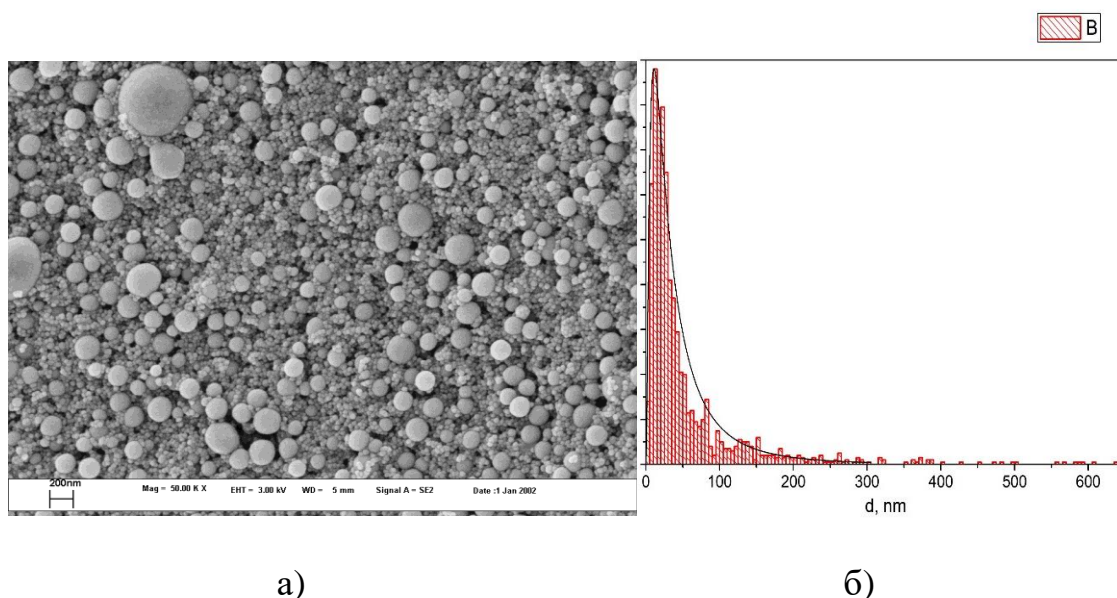
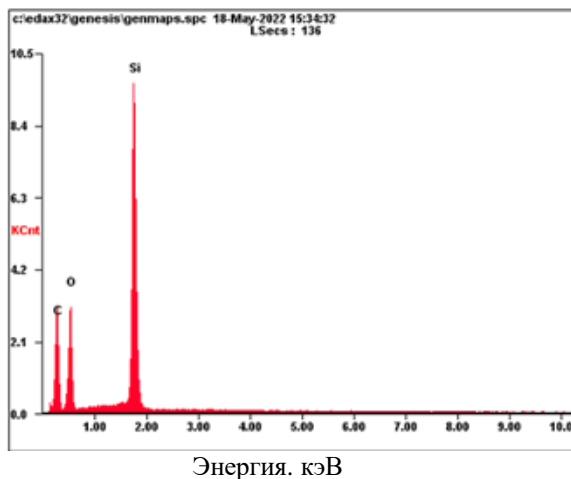


Рисунок 36 – Микрофотографии SEM (а) и кривые распределения размеров частиц (б) для микро- и нанокapsул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT,

масштаб 200 нм

Для подтверждения капсулирования биоцида, находящегося в ядре полиметакрилата проведен элементный анализ следующих образцов: микро- и нанокапсул с биоцидом и без биоцида для сравнения, которые представлены на рисунках 37, 38.

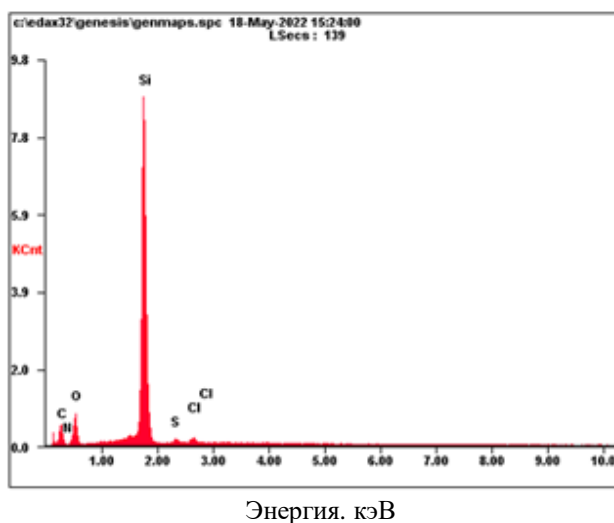


Element	Wt%	At%
C	50.11	62.99
O	25.11	23.69
Si	24.78	13.32

Рисунок 37 – Элементный состав микро- и нанокапсул без биоцида DCOIT

Результаты по элементному анализу и составу микро- и нанокапсул без биоцида указан на рисунке 37. Анализ полученных результатов показал наличие углерода, кислорода и кремния, с массовым содержанием равным 50,11 мас. % и 25,11 мас. % и 27,78 мас. %.

Результаты по изучению элементного состава микро- и нанокапсул с биоцидом (рисунок 38) показали наличие таких элементов как сера, хлор, азот, которые присутствуют только в молекуле биоцида DCOIT, что подтверждает эффективность капсулирования биоцида и его сохранение в составе микро- и нанокапсул.



Element	Wt%	At%
C	32.29	48.82
N	0.76	0.98
O	14.68	16.67
Si	49.82	32.22
S	0.96	0.55
Cl	1.48	0.76

Рисунок 38 – Элементный состав микро- и нанокапсул с биоцидом DCOIT

*Определение концентрации биоцида для получения морфологии структуры*

Для изучения влияния содержания активного агента на процесс эмульгирования, размеры и структуру микрокапсул, были проведены исследования с различным процентным содержанием DCOIT в масляной фазе.

Для этого были приготовлены эмульсии с процентным содержанием DCOIT 5 %, 10 % и 15 %.

Соотношение  $m_{(TPM)}/m_{(SiO_2)} = 2,23$  или  $m_{(SiO_2)}/V_{(TPM)} = 0,43$ . Данные анализа лазерной корреляционной спектроскопии показали, что средний размер полученных капсул составлял в среднем 146 нм.

Спонтанное эмульгирование протекало 24 часа, далее эмульсии полимеризовали под ультрафиолетовой лампой в течение 20 минут. Соотношение массы частиц оксида кремния к объему масляной фазы составлял 0,43.

В таблице 5 приведены результаты лазерной корреляционной спектроскопии размеров и дзета-потенциалов капсул с разным содержанием активного агента.

Таблица 5 – Результаты измерения размеров и дзета-потенциала капсул с разным содержанием активного агента DCOIT

Активный агент	Содержание DCOIT в масляной фазе, %					
	5		10		15	
	Размер, нм	Дзета-потенциал, мВ	Размер, нм	Дзета-потенциал, мВ	Размер, нм	Дзета-потенциал, мВ
DCOIT	138,8	-56,1	150,0	-52,2	145,8	-50,8

Приведенные в таблице данные можно увидеть наглядно на рисунках 39, 40, 41.

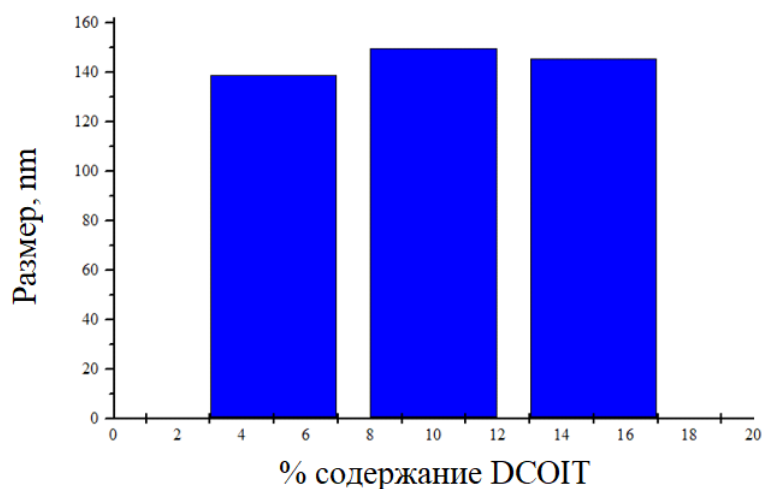


Рисунок 39 – Размеры микрокапсул с различным содержанием DCOIT

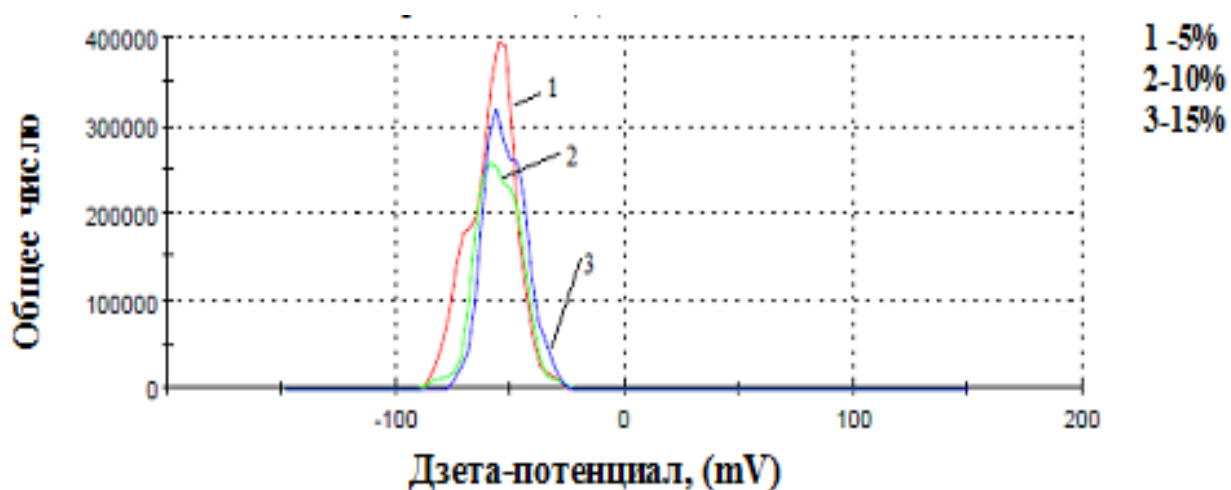


Рисунок 40 – Дзета-потенциал микро- и нанокапсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT с различным содержанием: 5 %, 10 %, 15 %

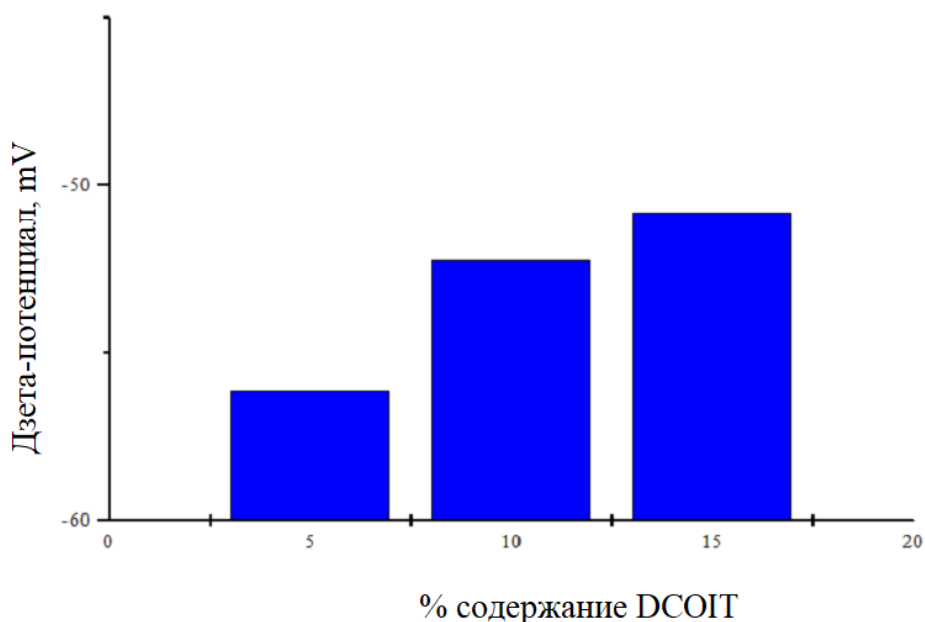


Рисунок 41 – Дзета потенциалы микрокапсул с различным содержанием DCOIT

Установлено, что с увеличением количества DCOIT (5 %, 10 %, 15 %) в составе капсул, дзета-потенциал полученных капсул уменьшается незначительно, в свою очередь, масляная фаза также не сильно влияет на размеры частиц.

Данные по распределению размеров частиц с различным содержанием DCOIT, полученные методом динамического светорассеяния (рисунок 39), коррелируют со значениями размеров капсул, определенных по микрофотографиям SEM (рисунок 42).



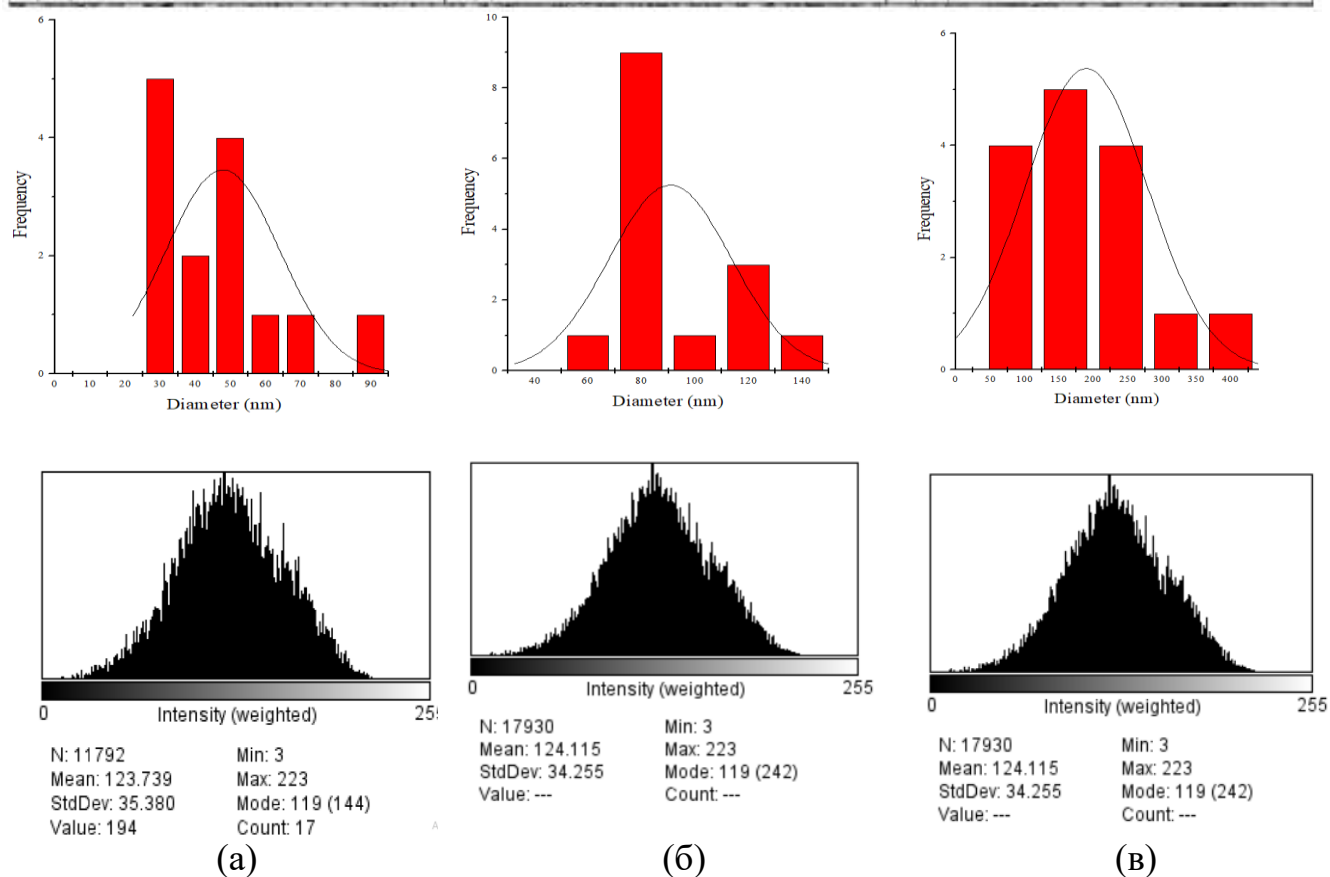
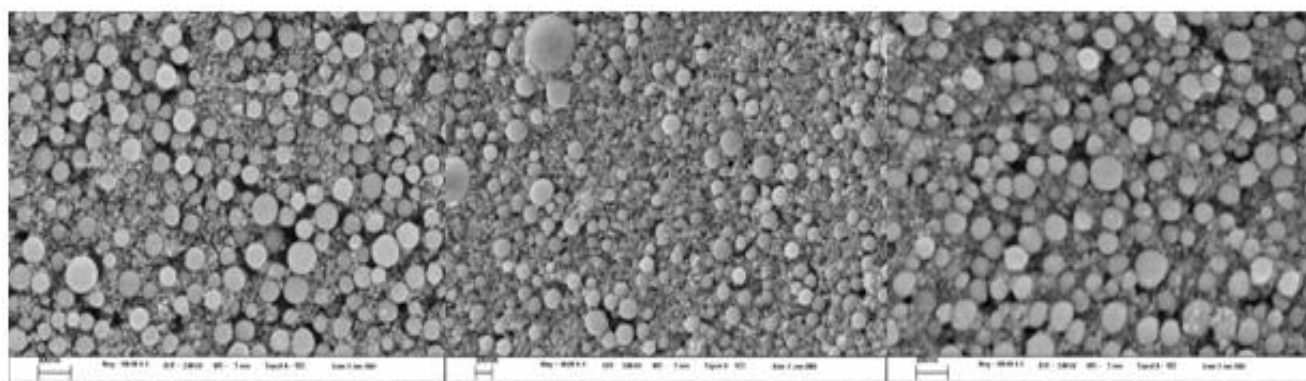


Рисунок 42 – Микрофотографии SEM и кривые распределения размеров частиц для микро- и нанокapsул с различным содержанием DCOIT. Масштаб 200 нм  
 а – 5 %, б – 10 %, в – 15 %

*Изменение количества диоксида кремния*

Были приготовлены эмульсии с изменением количества диоксида кремния. В таблице 6 приведены данные состава и количества компонентов для приготовления эмульсии в зависимости от массового соотношения.

Таблица 6 – Результаты измерения размеров и дзета-потенциала эмульсий в зависимости от массового соотношения компонентов

Соотношение $m(\text{TPM})/m(\text{SiO}_2)$	Масса Ludox AS-40 ( $\text{SiO}_2$ ), г	Масса масляной фазы (TPM), г	Размер, нм	Дзета-потенциал, мВ
1.06	1,5	1,6	142,6	-41,7
0.8	2,0		151,0	-53,6
0.46	3,5		139,0	-49,1

Далее полученные эмульсии подвергали полимеризации с получением микро- и нанокapsул, и дальнейшим измерением их размеров и дзета-потенциала.

Результаты изучения зависимости размеров от количества диоксида кремния приведены на рисунке 43.

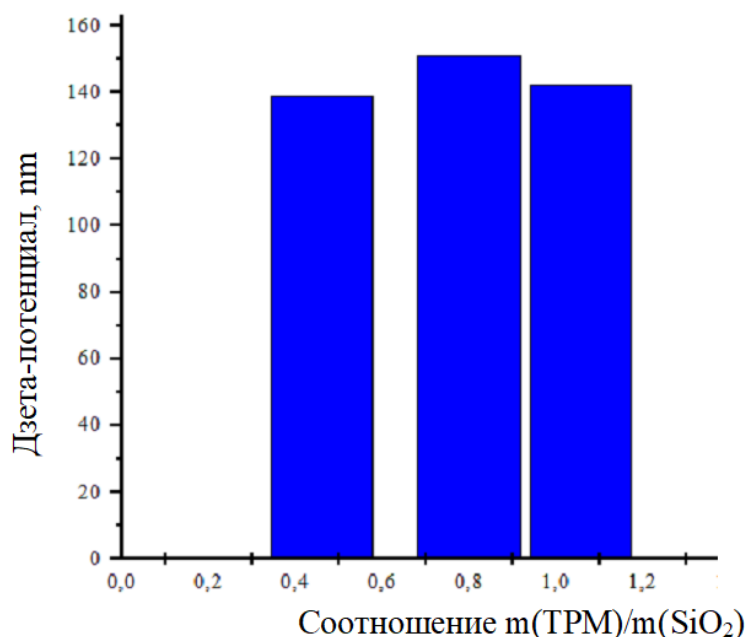
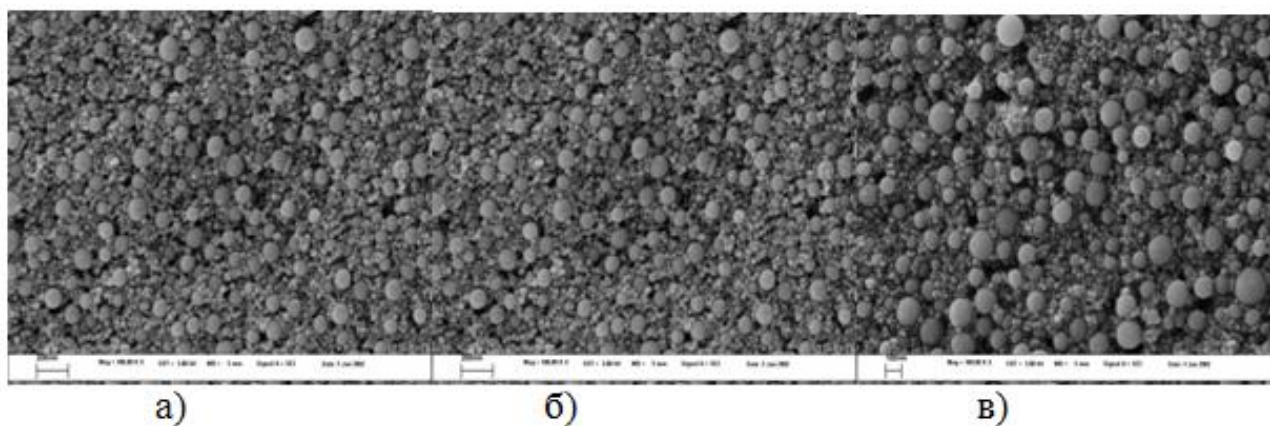


Рисунок 43 – Размеры микрокапсул после полимеризации в зависимости от соотношения массы масла к массе частиц оксида кремния

Доказано, что при меньшем и большем количестве частиц оксида кремния размеры микрокапсул незначительно уменьшаются. Это связано с тем, что неполимеризованные капсулы являются нестабильными и подвергаются коалесценции, что и приводит к уменьшению размеров и дзета-потенциала капсул.

На рисунке 44 приведены СЭМ снимок капсул в зависимости от количества наночастиц диоксида кремния в водной суспензии.



соотношение массы масляной фазы к массе частиц диоксида кремния  
 (а) - 1,06; (б) – 0,8; (в) – 0,46

Рисунок 44 – Фотографии СЭМ капсул в зависимости от количества наночастиц диоксида кремния

Данные по распределению размеров частиц в зависимости от количества наночастиц диоксида кремния, полученные методом динамического светорассеяния (рисунок 43), коррелируют со значениями размеров капсул, определенных по микрофотографиям SEM (рисунок 44).

### 3.2.4 Исследование параметров полимеризации микро- и нанокапсул

*Влияние продолжительности эмульгирования ТПМ и включенным в него ДСОИТ на размеры и электрокинетический потенциал микро- и нанокапсул*

Для изучения влияния продолжительности эмульгирования часть эмульсии отбирали каждые 12 часов на фильтрацию и дальнейшую полимеризацию. Установлено, что наиболее оптимальное время эмульгирования составляет 24 часа (рисунок 45).

Фильтрование проводили через фильтр с порами размером 10 мкм. Время полимеризации 20 мин под ультрафиолетовой лампой, при перемешивании 350-400 об/мин [161].



Рисунок 45 – Фотографии образования Пикеринг эмульсий в зависимости от времени

На рисунках 46, 47 показаны размеры и дзета-потенциалы капсул ТПМ с биоцидом до полимеризации в зависимости от продолжительности образования эмульсии.

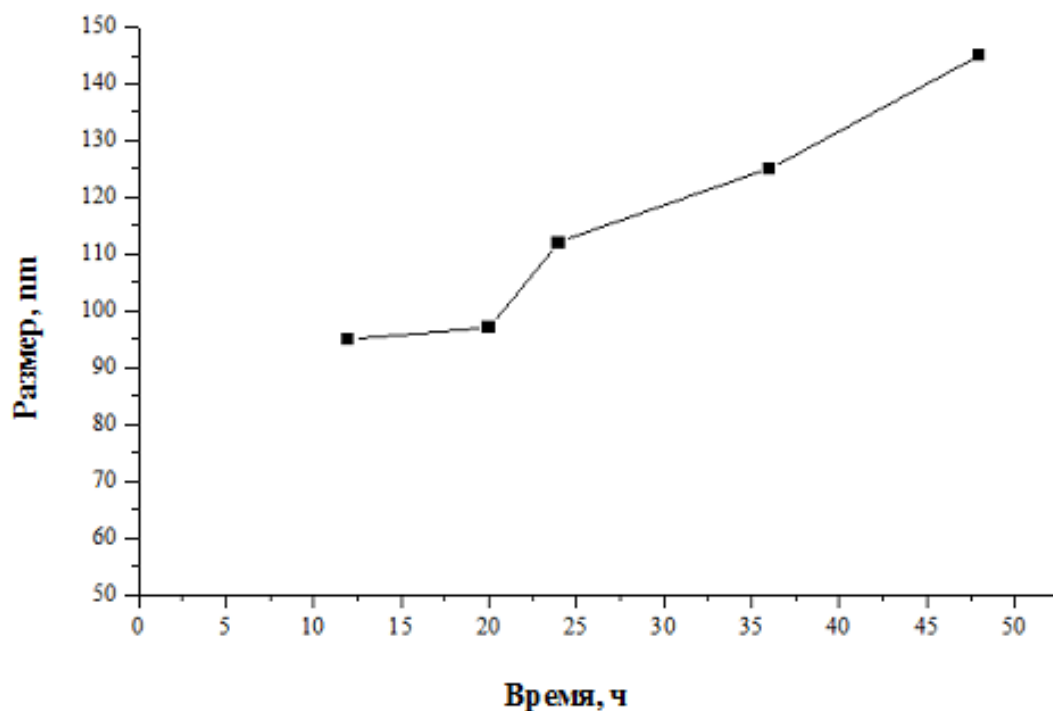


Рисунок 46 – Размер микрокапсул ТПМ с биоцидом в зависимости от продолжительности образования эмульсии до полимеризации

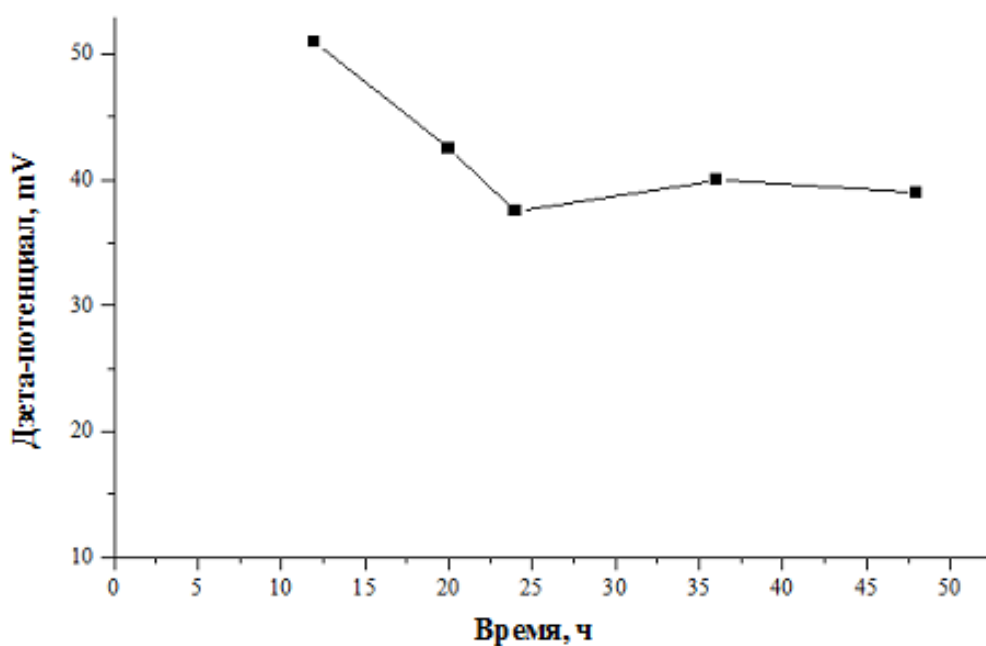


Рисунок 47 – Дзета-потенциал микрокапсул ТПМ с биоцидом в зависимости от продолжительности образования эмульсии до полимеризации

Сравнивая размеры капсул, измеренных через 12, 24, 36, 48 часов после фильтрации, наблюдается что размеры капсул незначительно увеличиваются. Значительное увеличение размеров заметны в эмульсиях, образовывавшихся в течение 48 часов, что говорит об их коалесценции. Эмульсии, образованные в течение 48 часов являются менее стабильными и результаты измерений дзета-потенциалов показывают ее уменьшение после процесса фильтрации.

Дзета-потенциалы частиц после полимеризации уменьшается от  $\approx -37,3$  до  $\approx -53,0$  мВ.

#### *Длительность полимеризации*

Время процесса полимеризации варьировали от 5 минут до 30 минут.

В таблице 7 показаны визуальные характеристики полученных эмульсий в зависимости от продолжительности полимеризации

Таблица 7 – Визуальные характеристики полученных эмульсий в зависимости от продолжительности полимеризации

Визуальные характеристики			
Продолжительность полимеризации			
5 мин	10 мин	20 мин	30 мин
Эмульсии, полимеризованные в течение 5 минут, разрушались со временем и были нестабильны	Эмульсии, полимеризованные в течение 10 минут, разрушались со временем и были нестабильны	Образованные капсулы были равномерно диспергированы в объеме эмульсии. Стабильны во времени	Замечается «сгущение» эмульсии во время полимеризации после встряхивания структура восстанавливается

#### *Природа инициатора*

В предыдущих работах [158] для инициации полимеризации ТПМ прибегали к введению водорастворимого агрессивного инициатора персульфата калия с концентрацией 0,4 мМ. Для успешного протекания реакции основным условием был нагрев системы до 80 °С в течение как минимум 1 часа. В связи с тем, что в главный ингредиент капсул в данном исследовании активный агент ДСОИТ является биоразлагаемым и фоточувствительным, а инициатор персульфат калия приводит к разрушению эмульсии уже во время полимеризации, были использованы другие типы инициаторов.

Так, для приготовления эмульсии использовали фотоинициатор 2,2-диметокси-2-фенилацетофенон, 99 % (SigmaAldrich, Germany), который является маслорастворимым, альтернативой данному инициатору был выбран водорастворимый инициатор – 2-гидрокси-4'-(2-гидроксиэтокси)-2-метилпропиофенон, 98 % (SigmaAldrich, Germany). Использование этих фотоинициаторов не требует применения высоких температур, поэтому процесс

полимеризации проводили при комнатной температуре при перемешивании магнитной мешалкой 350-400 об/мин в течение 20 минут.

Таким образом, использование данных инициаторов позволило успешно полимеризовать масляную фазу эмульсии с сохранением активности биоцида, образованием твердой оболочки, что позволило повысить физическую и химическую устойчивость капсул. Об их высокой устойчивости свидетельствует то, что после полимеризации данные капсулы подвергались сушке и вновь были успешно диспергированы в водной фазе без потери своих коллоидных свойств, что говорит об универсальности полученных микро- и нанокapsул. Также, после полимеризации эмульсии показали высокую коллоидную устойчивость, т.е. стабильность без разделения на фазы или изменения текстуры по меньшей мере в течение нескольких месяцев.

### 3.2.5 Изучение кинетики высвобождения DCOIT из микро- и нанокapsул

Содержание биоцида в наноконтейнерах с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT варьировалось в диапазоне от 10 до 30 весовых %.

Скорость высвобождения биоцида DCOIT из нанокapsул изучалась спектрофотометрически в водно-этанольных средах (1:1). Максимально возможное высвобождение инкапсулированного биоцида наблюдалось в таких системах в течении примерно 24 ÷ 27 часов (рисунок 48).

Как следует из этой кривой, начало плато в кинетике высвобождения DCOIT достигалось после выхода примерно 78 процентов инкапсулированного биоцида за время чуть более 3,5 часов. При этом в водно-этанольной среде достигалась концентрация биоцида, необходимая для его эффективного действия против большинства микроорганизмов.

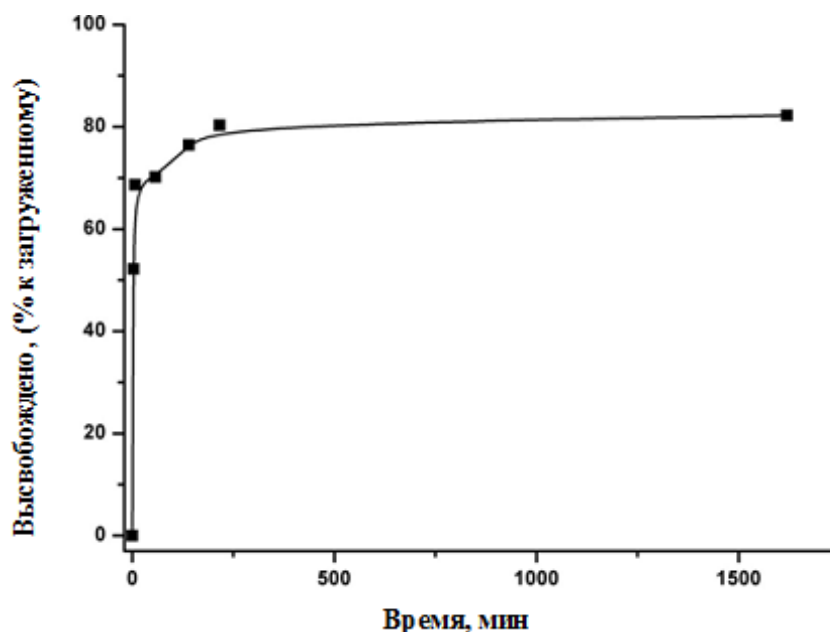


Рисунок 48 – Скорость высвобождения биоцида из микро- и нанокapsул с включенным в него DCOIT (10 % вес.)

Очевидно, что в случае таких же нанокапсул, внедренных в затвердевшую матрицу антимикробного покрытия толщиной в несколько десятков или сотню микрометров, а также в случае водной внешней среды, где растворимость DCOIT существенно ниже, чем в водно-этанольной модельной смеси, его концентрация может заметно отличаться от необходимой для его эффективного антимикробного действия.

### 3.2.6 Анализ ИК спектров микро- и нанокапсул

Индивидуальность и строение синтезированных веществ доказывали с помощью данных ИК спектра.

Образование и сохранение химической структуры микро- и нанокапсул были исследованы методом инфракрасной спектроскопии. В начале для анализа микро- и нанокапсул были исследованы ИК спектры чистого 3-(триметоксисилил)пропил метакрилата (рисунок 44) и чистого DCOIT (рисунок 48), что соответствует его химической структуре согласно литературе [163].

При исследовании ТПМ полоса поглощения С-Н появляется в районе области  $2840-3000\text{ см}^{-1}$ , полоса поглощения С=О при  $1650-1800\text{ см}^{-1}$ , полоса поглощения Si-O наблюдается в области  $1000-1100\text{ см}^{-1}$  (рисунок 49). При анализе чистого DCOIT полоса поглощения С-Н появляется в районе области  $2800-2900\text{ см}^{-1}$  и полоса поглощения С=О при  $1650\text{ см}^{-1}$ , полоса поглощения N-H групп наблюдается в области  $3300-3450\text{ см}^{-1}$ . Полоса поглощения С-Сl появляется в области  $1000-1050\text{ см}^{-1}$  и  $867-855\text{ см}^{-1}$  и свидетельствуют о кристалличности биоцида (рисунок 50).

При анализе микро- и нанокапсул ТПМ без биоцида частота поглощения О-Н наблюдается в районе области  $3500-3400\text{ см}^{-1}$ , С-Н появляется в районе области  $2900-2800\text{ см}^{-1}$ , частота поглощения С=О в области  $1700 - 1800\text{ см}^{-1}$  и частота поглощения Si-O появляется при  $1000-1120\text{ см}^{-1}$  (рисунок 51)

При анализе микро- и нанокапсул с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из замещенного полиметакрилата с включенным в него DCOIT частота поглощения О-Н наблюдается в районе области  $3400-3500\text{ см}^{-1}$ , С-Н появляется в районе области  $2900-3000\text{ см}^{-1}$ , частота поглощения С=О при  $1700-1750\text{ см}^{-1}$  и частота поглощения Si-O появляется при  $1125\text{ см}^{-1}$  (рисунок 52).

В спектрах микро- и нанокапсул наблюдается смещение полосы поглощения, а именно увеличение поглощения. Согласно литературным данным, это связано с увеличением доли гидроксильных групп.

Выход спектров функциональных групп участвующих в синтезе микро- и нанокапсул, доказывает сохранение веществ. Таким образом, сохранение биоцида DCOIT в микро- и нанокапсулах была подтверждена с помощью ИК спектров.

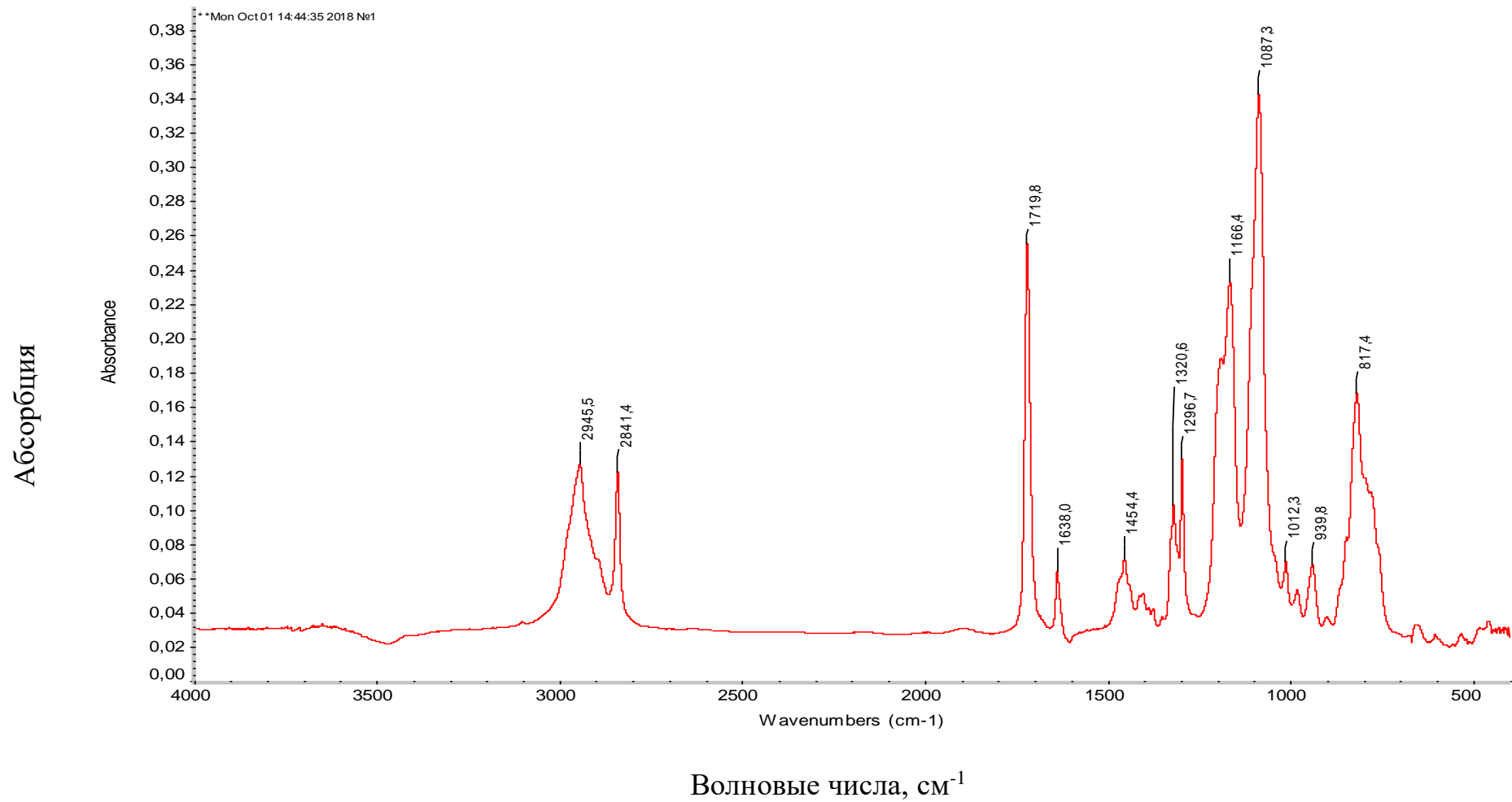


Рисунок 49 – ИК спектр 3-(Триметоксисили)пропил метакрилата



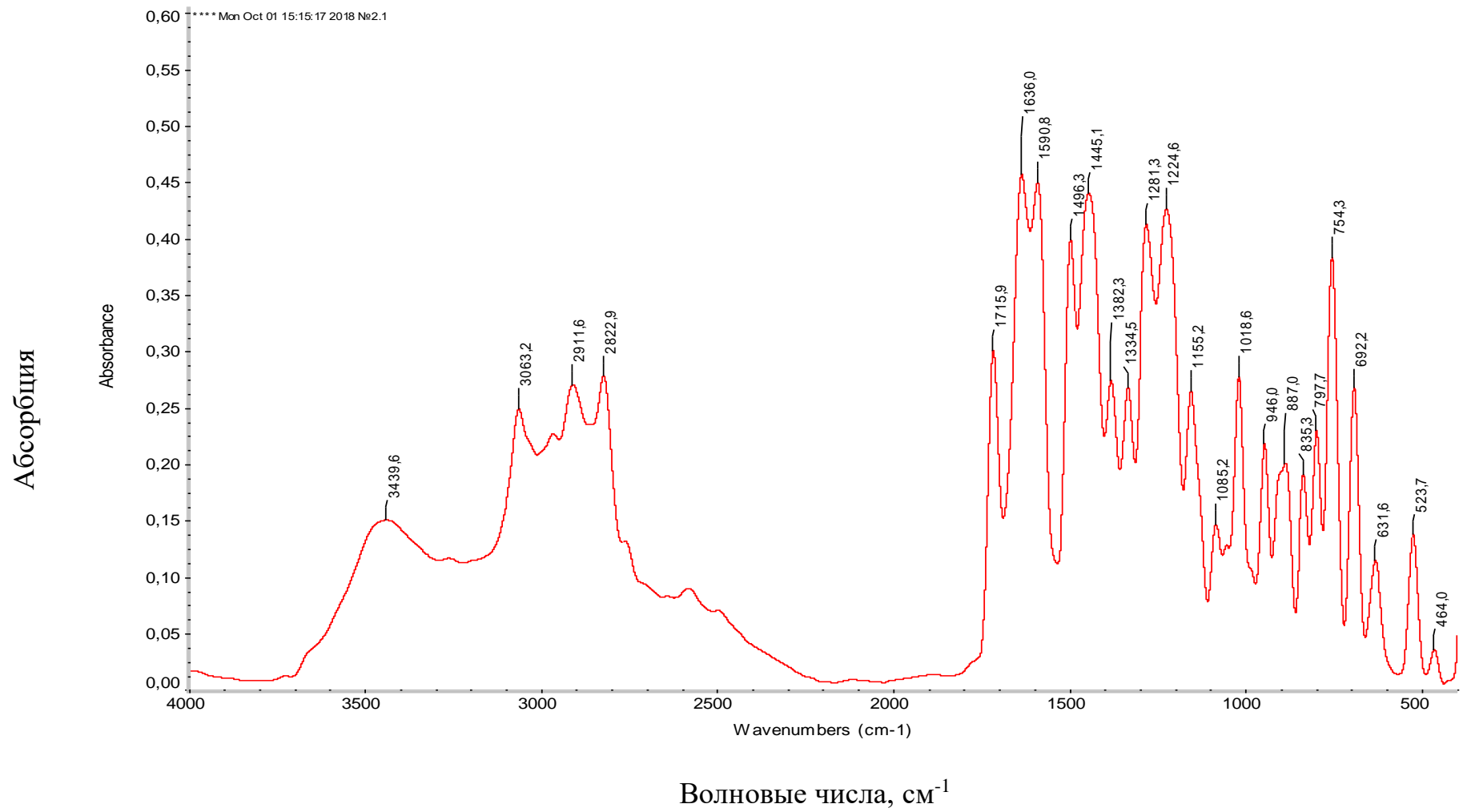


Рисунок 50 – ИК спектр чистого биоцида DCOIT

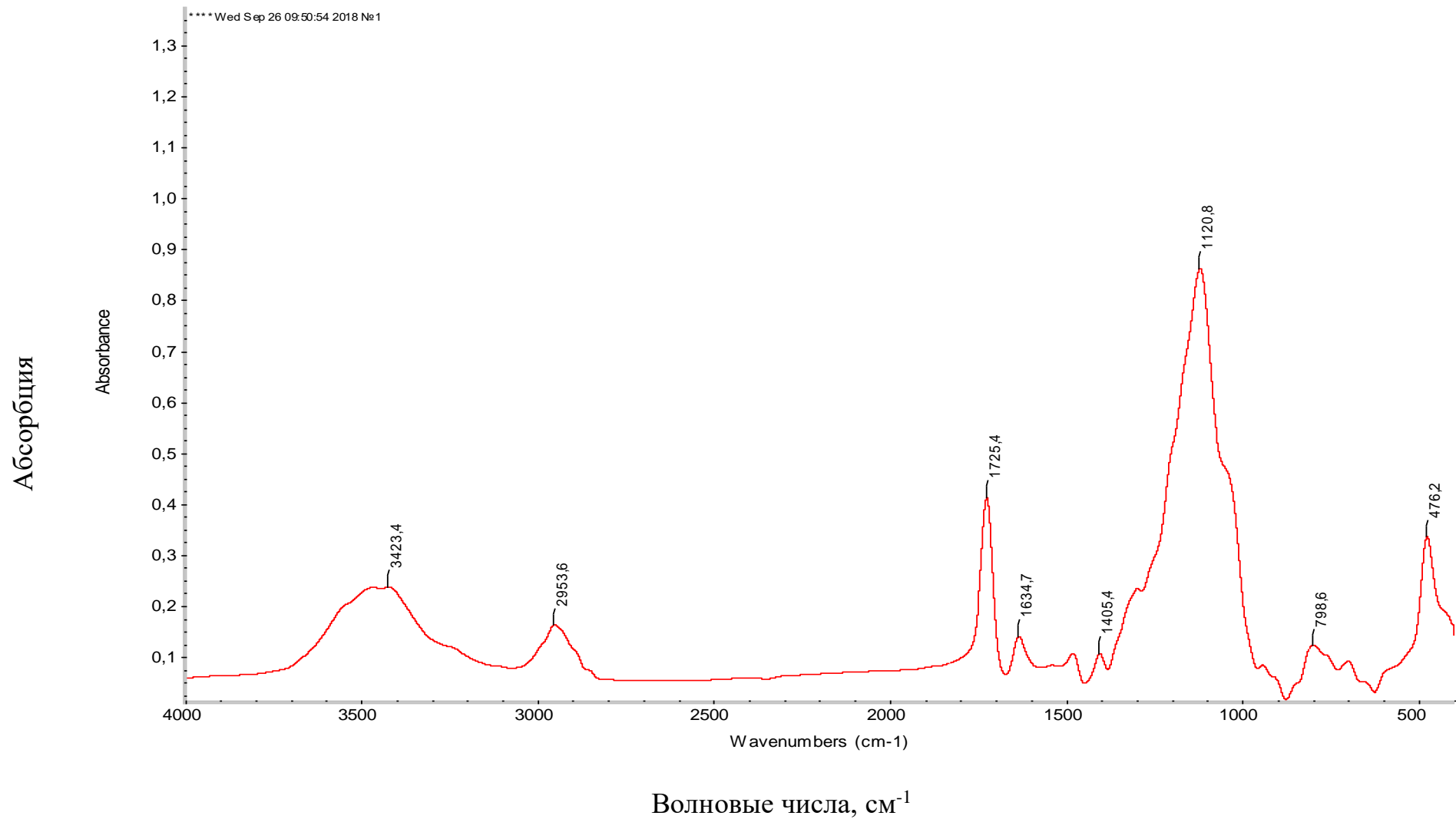


Рисунок 51 – ИК спектр микро- и нанокапсул без биоцида

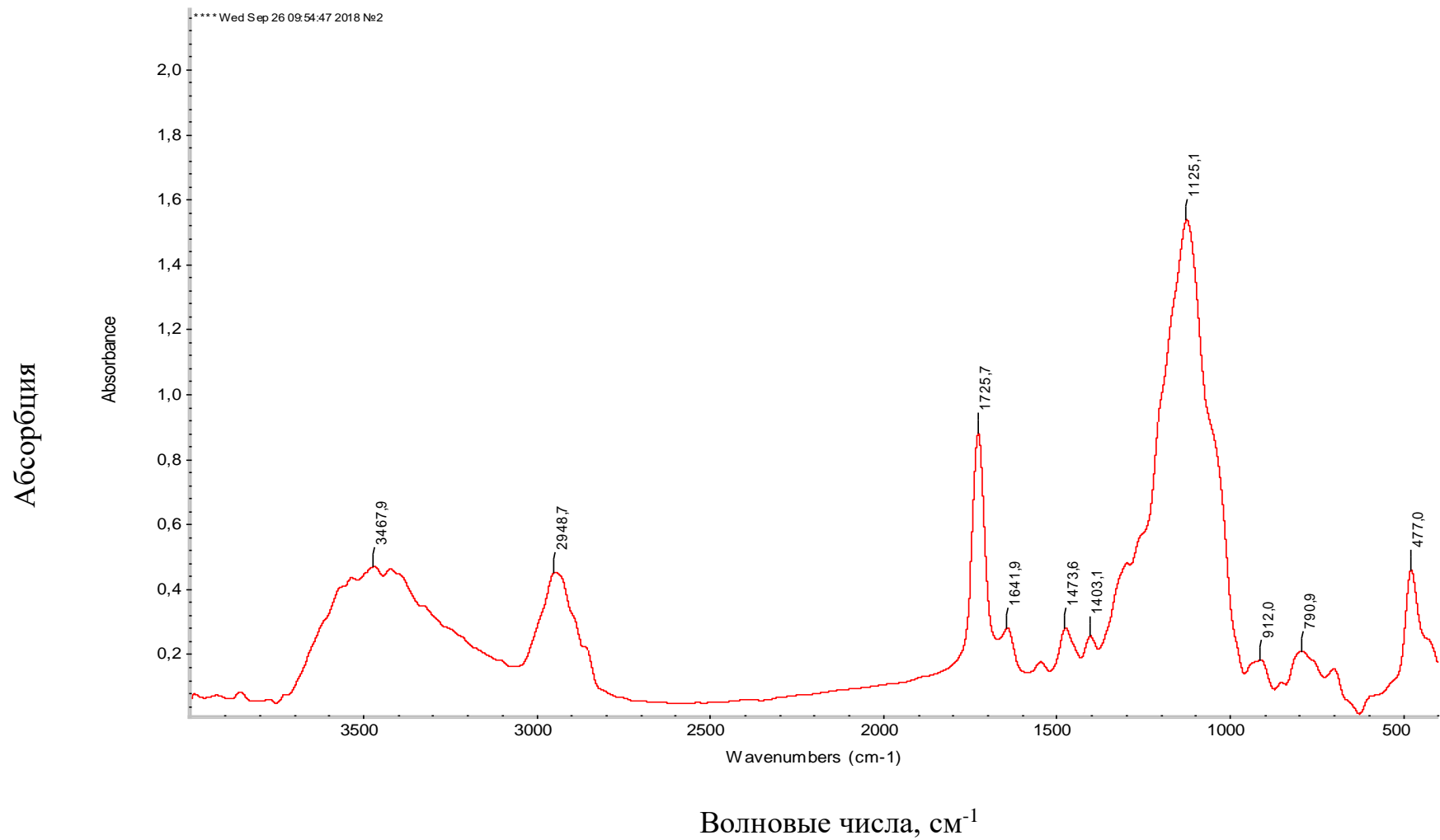


Рисунок 52 – ИК спектр микро- и нанокapsул с биоцидом DCOIT

### 3.2.7 Анализ спектров ЯМР микро- и нанокапсул

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса находит широкое применение как аналитический и количественный метод исследования строения веществ. Несомненным преимуществом метода является возможность получения информации на уровне фрагментов и групп молекулярных систем без деструкции последних, а также одновременных оценок для компонентов смесей, без их предварительного разделения [165]. В ЯМР спектроскопии резонансное поглощение ядерными спинами будет происходить только тогда, когда электромагнитное излучение частоты применяется для соответствия разности энергий между уровнями ядерного спина в постоянном магнитном поле соответствующей силы. Различные атомные ядра внутри молекулы резонируют на разных частотах при одинаковой силе магнитного поля. Наблюдение таких магнитных резонансных частот ядер, присутствующих в молекуле, позволяют химическую и структурную идентификацию молекулы. Таким образом, при размещении в магнитном поле активные ядра ЯМР, такие как  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$  (около 1% от всех C), поглощают электромагнитное излучение с частотой, характерной для изотопа. Резонансная частота, энергия поглощения и интенсивность сигнала пропорциональны силе магнитного поля.

Из вышеизложенного все ядра одного и того же нуклида будут резонировать на одной и той же частоте. Однако, это не так. Наиболее важным возмущением частоты ЯМР является «экранирующий» эффект окружающих электронов. В общем, электронная защита уменьшает магнитное поле в ядре (что и определяет частоту ЯМР). Этот сдвиг частоты ЯМР из-за электронной молекулярной орбитальной связи с внешним магнитным полем называется химическим сдвигом, и это объясняет, почему ЯМР способен исследовать химическую структуру молекул, которая зависит от распределения электронной плотности в соответствующих молекулярных орбиталях. Если ядро в конкретной химической группе в большей степени экранируется более высокой электронной плотностью его окружающей молекулярной орбитали, то его частота ЯМР будет сдвинута «вверх» (т.е. более низкий химический сдвиг), тогда как если будет меньше экранирующая такую окружающую плотность электронов, тогда частота ЯМР будет сдвинута «вниз» (т.е. более высокий химический сдвиг).

Химический сдвиг можно использовать для получения некоторой структурной информации о молекуле в образце. Например, для спектра  $^1\text{H}$ -ЯМР для этанола ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) можно ожидать три конкретных сигнала при трех конкретных химических сдвигах: один для группы  $\text{CH}_3$ , один для группы  $\text{CH}_2$  и один для  $\text{OH}$ -группы. Типичная группа  $\text{CH}_3$  имеет сдвиг около 1 ppm,  $\text{CH}_2$ , присоединенный к  $\text{OH}$ , имеет сдвиг около 4 ppm, а  $\text{OH}$  имеет сдвиг около 2-3 ppm в зависимости от используемого растворителя. Форма и размер пиков также являются показателями химической структуры. В приведенном выше примере: спектр протонов этанола, пик  $\text{CH}_3$  должен быть в три раза больше, чем  $\text{OH}$ . Точно так же пик  $\text{CH}_2$  будет в два раза больше пика  $\text{OH}$ , но только 2/3 размера пика  $\text{CH}_3$  из-за числа H.

Кроме того, некоторые из наиболее полезной информации для определения структуры в спектре ЯМР исходят из спин-спиновой связи между ЯМР-активными ядрами. Эта связь возникает из-за взаимодействия различных спиновых состояний через химические связи молекулы и приводит к расщеплению сигналов ЯМР. И связь с  $n$  эквивалентом (спин  $1/2$ ) разбивает сигнал на  $n+1$  мультиплет с коэффициентами интенсивности после треугольника Паскаля. Например, в спектре протонов для этанола, описанном выше, группа  $\text{CH}_3$  разделяется на триплет с отношением интенсивностей 1: 2: 1 двумя соседними протонами  $\text{CH}_2$ , а  $\text{CH}_2$  аналогично расщепляется на квинтет с отношением интенсивностей 1: 3: 3: 1 тремя соседними протонами  $\text{CH}_3$  [166].

### Анализ спектров ЯМР образца DCOIT

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре JNM-ECA Jeol 400 (частота 399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием растворителя  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов или атомов углерода дейтерированного хлороформа.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения характеризуется присутствием в сильнополюной части спектра триплетообразного мультиплета в области 0.83-0.86 м.д. с интегральной интенсивностью  $^3\text{H}$  протонов метильного фрагмента  $\text{H}^{13}$ . Метиленовые протоны  $\text{H}^{8-12}$  октильного фрагмента резонировали десятипротонным мультиплетом в области 1.23-1.28 м.д. Метиленовые протоны  $\text{H}^{7}$  и  $\text{H}^{8}$  проявились квинтетом при 1.67 (2H,  $^3\text{J}$  6.8 Гц) и триплетом при 3.77 (2H,  $^3\text{J}$  7.8 Гц) м.д. соответственно (рисунок 53, 54).

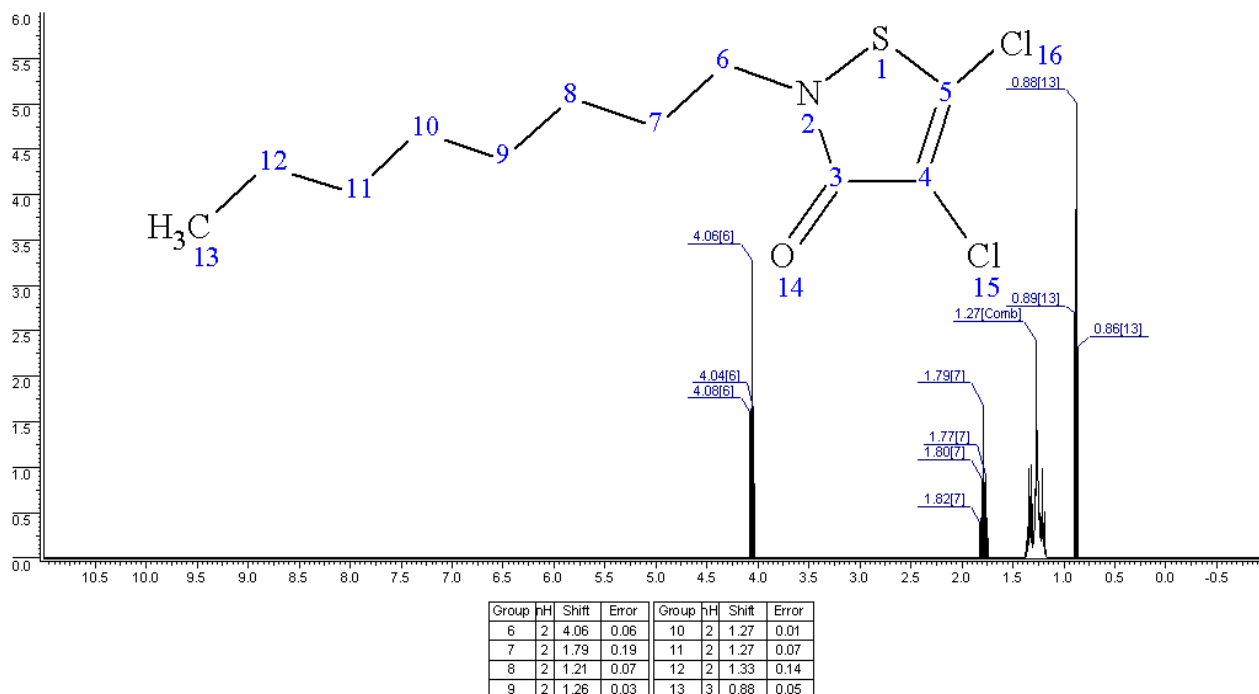


Рисунок 53 – Модель  $^1\text{H}$  образца DCOIT в  $\text{CDCl}_3$

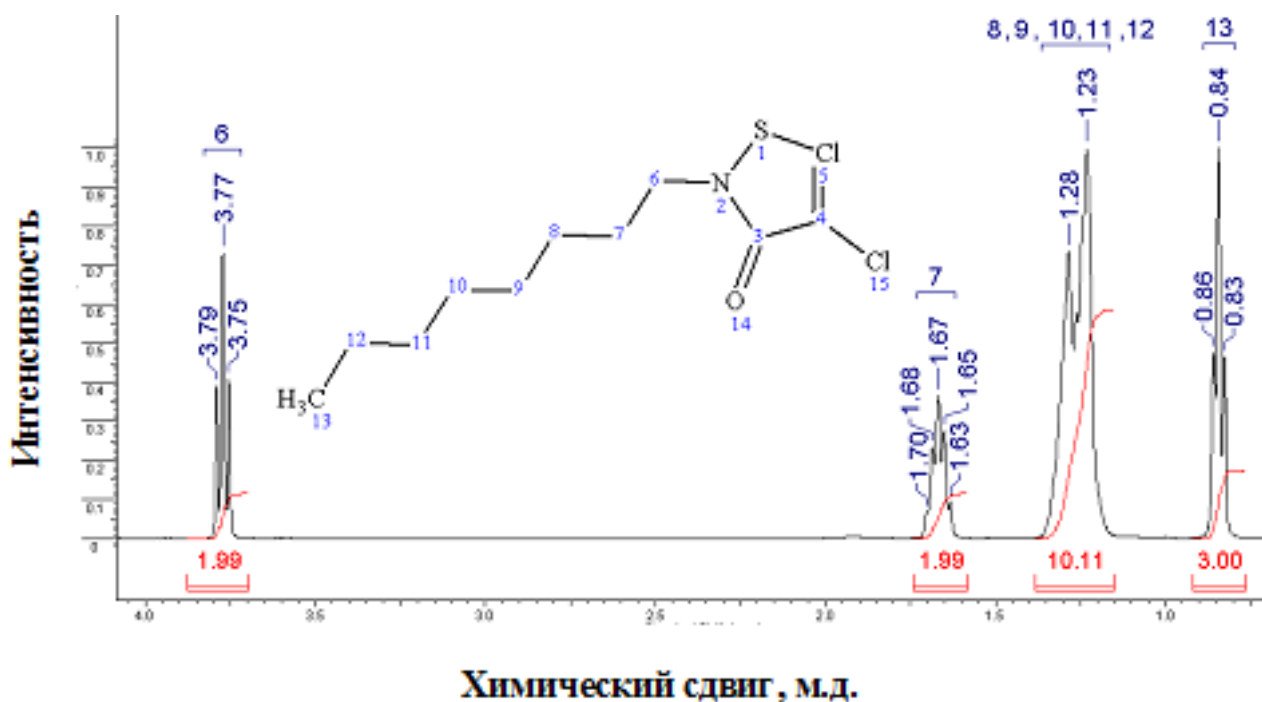


Рисунок 54 – Спектр  $^1\text{H}$  образца DCOIT в  $\text{CDCl}_3$

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения сигналы октинильного заместителя наблюдаются при 14.18 (C-13), 22.69 (C-12), 26.47 (C-7), 29.14 (C-8, 10), 29.43 (C-9), 31.79 (C-11) и 45.23 (C-6) м.д. Углеродные атомы пятичленного гетероциклического кольца резонировали при 115.09 (C-4), 138.32 (C-5) и 161.92 (C-3) м.д. (рисунок 55, 56).

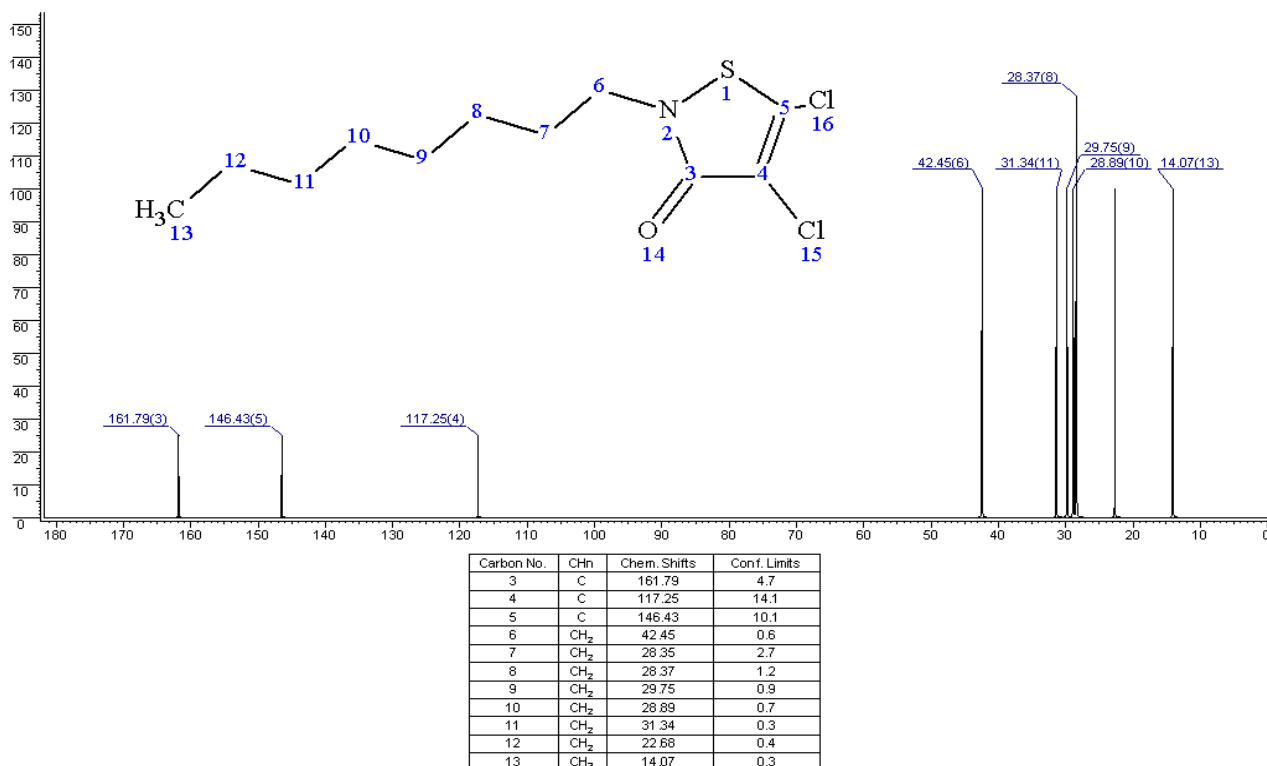


Рисунок 55 – Модель  $^{13}\text{C}$  образца DCOIT в  $\text{CDCl}_3$

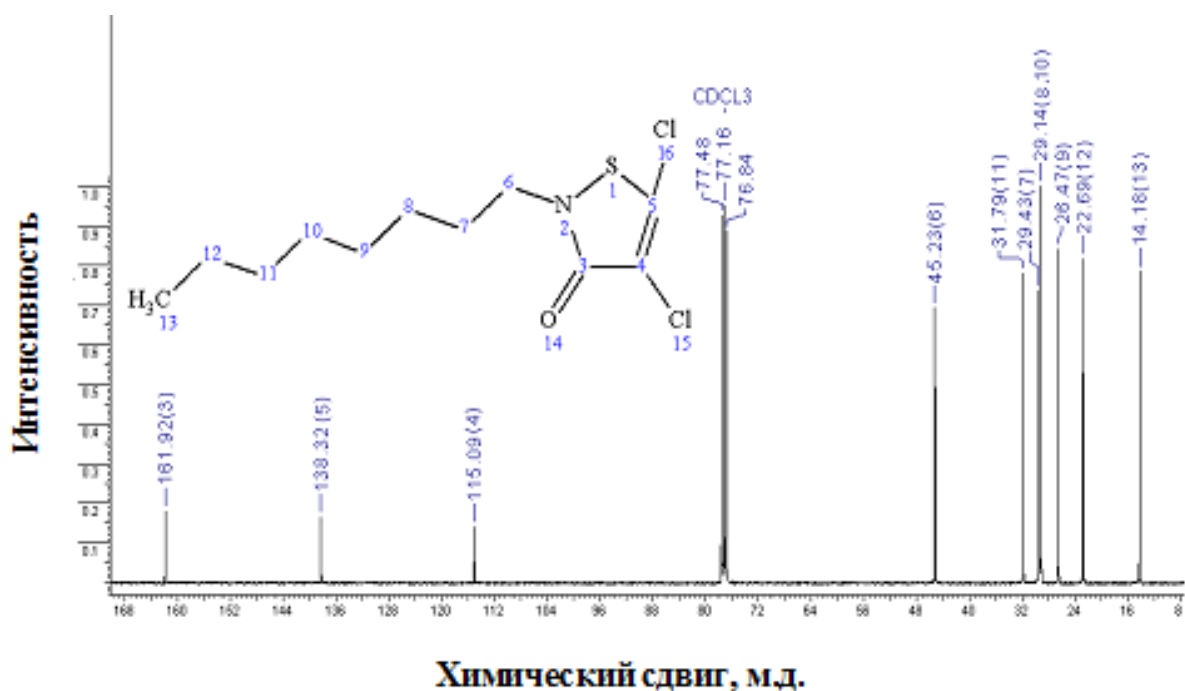


Рисунок 56 – Спектр  $^{13}\text{C}$  образца DCOIT в  $\text{CDCl}_3$

Строение соединения было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на схемах (рисунок 57). В спектрах  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY соединения (рисунок 58) наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метильных и метиленовых групп  $\text{H}^{13}$ - $\text{H}^{8,9,10,11,12}$  (0.82, 1.24 и 1.21, 0.83),  $\text{H}^{8,9,10,11,12}$ - $\text{H}^7$  (1.28, 1.65 и 1.68, 1.30) и  $\text{H}^7$ - $\text{H}^6$  (1.65, 3.76 и 3.75, 1.66). Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC (рисунок 56) для всех присутствующих в соединении пар:  $\text{H}^{13}$ - $\text{C}^{13}$  (0.86, 14.82),  $\text{H}^{12}$ - $\text{C}^{12}$  (1.23, 23.31),  $\text{H}^7$ - $\text{C}^7$  (1.67, 30.07),  $\text{H}^8$ - $\text{C}^8$  (1.24, 29.78),  $\text{H}^{10}$ - $\text{C}^{10}$  (1.29, 29.76),  $\text{H}^{11}$ - $\text{C}^{11}$  (1.23, 32.37),  $\text{H}^9$ - $\text{C}^9$  (1.28, 27.16) и  $\text{H}^6$ - $\text{C}^6$  (3.77, 45.79).

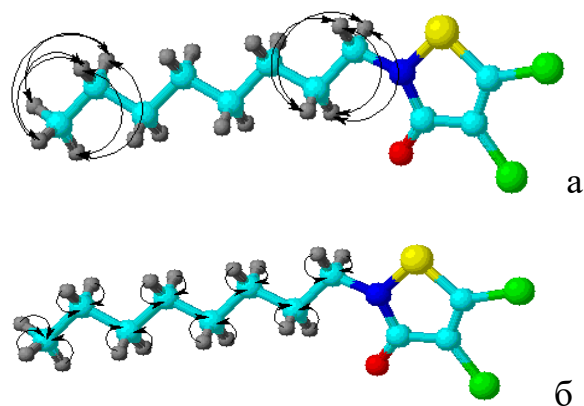


Рисунок 57 - Схема корреляций в спектрах COSY (а) и HMQC (б)

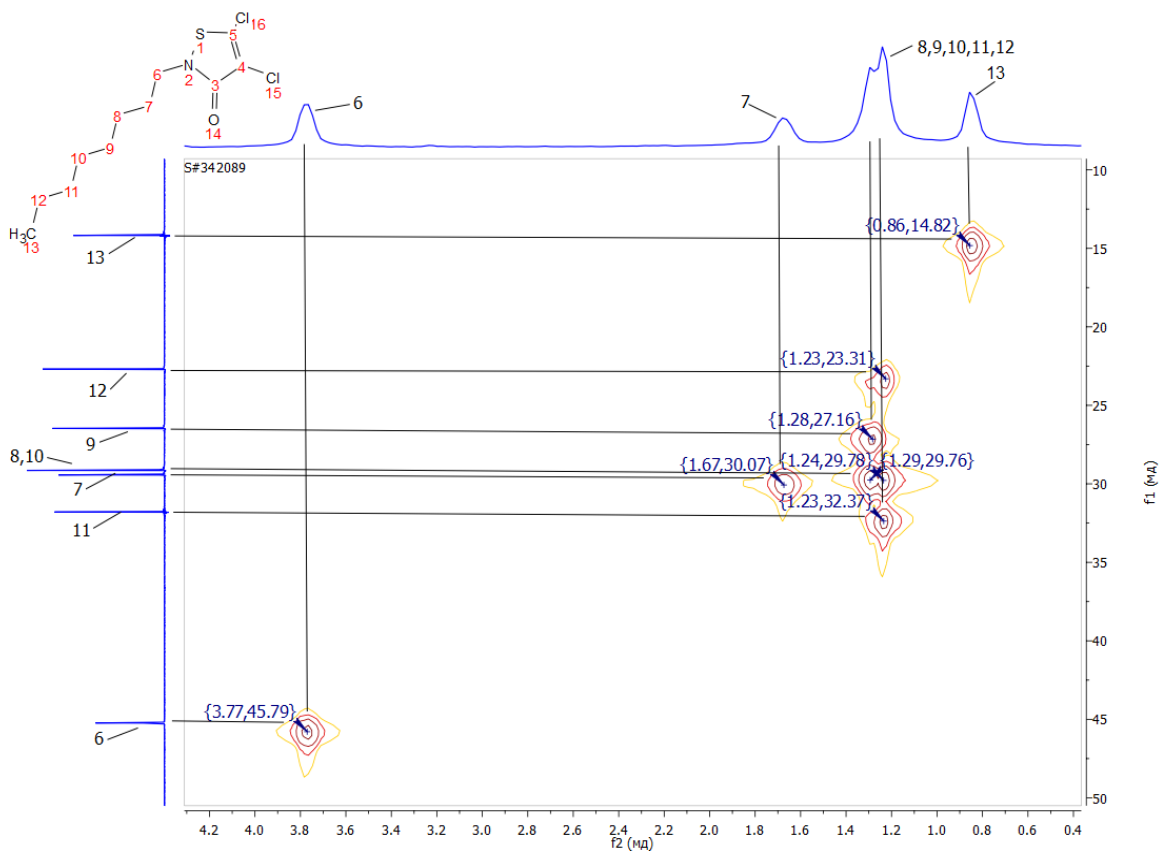


Рисунок 58 – HMQC спектр образца DCOIT в CDCl<sub>3</sub>

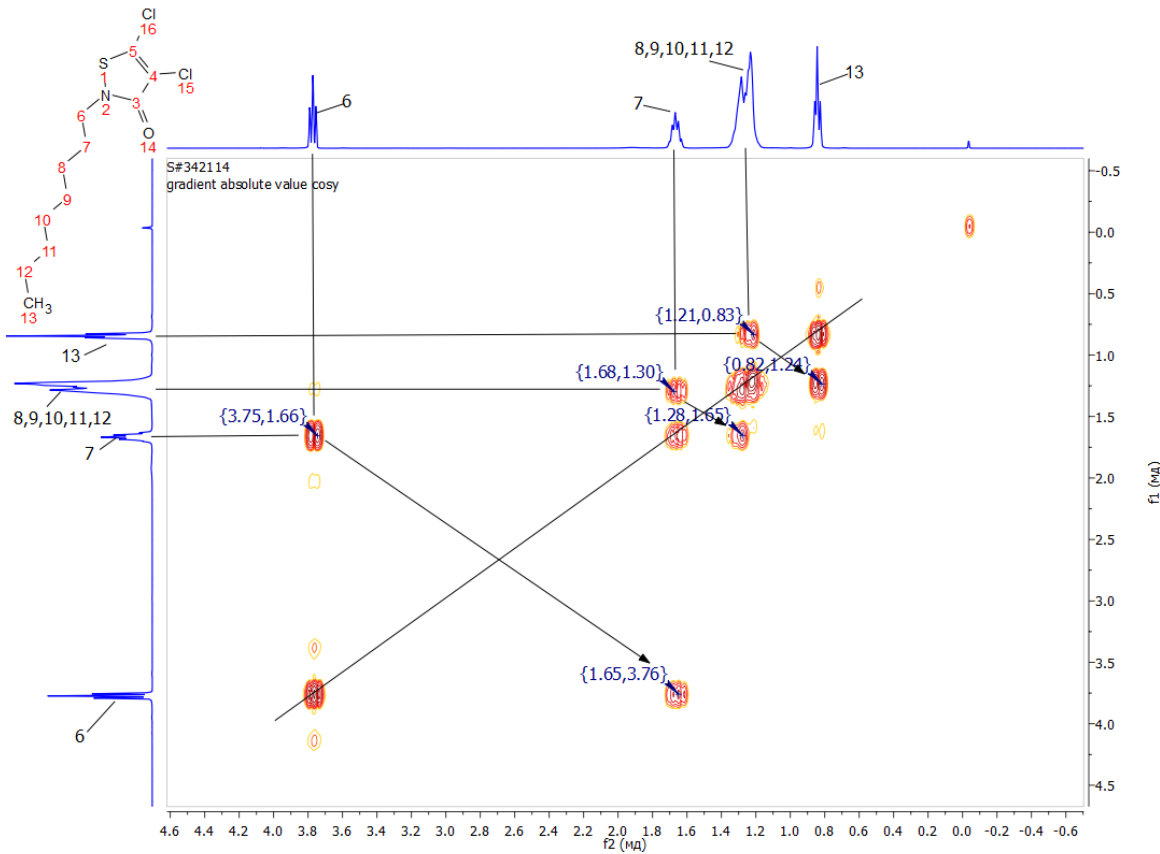


Рисунок 59 – COSY спектр образца DCOIT в CDCl<sub>3</sub>



Полученные одномерные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и двумерные ЯМР COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) спектры образца DCOIT позволили однозначно и достоверно утверждать, что они соответствуют искомой химической структуре согласно литературе [164].

*Анализ спектров ЯМР микро- и нанокапсул ТПМ без биоцида в  $\text{CDCl}_3$*

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  снимали на спектрометре JNM-ECA Jeol 400 (частота 399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием растворителя  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов или атомов углерода дейтерированного хлороформа.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения характеризуется присутствием трех синглетных сигналов при -0.03, 1.59 и 3.19 м.д. Слабый синглетный сигнал при 3.19 м.д., вероятно, обусловлен наличием в материале метокси-групп. Сигналы при -0.03 и 1.59 м.д., вероятно, обусловлены наличием метиленовых и окси-кремниевых протонов (рисунок 60).

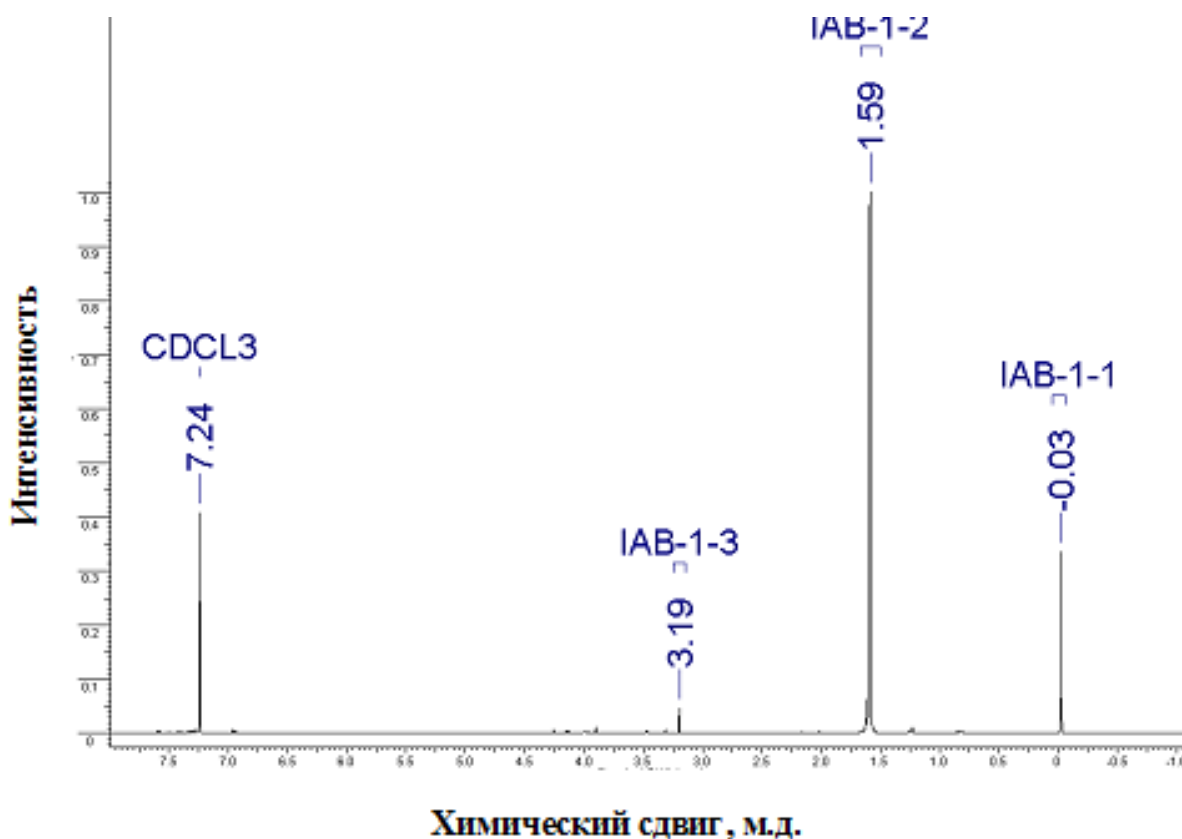


Рисунок 60 – Спектр  $^1\text{H}$  микро- и нанокапсул без биоцида в  $\text{CDCl}_3$

*Анализ спектров ЯМР микро- и нанокапсул ТПМ с включенным в него DCOIT в  $\text{CDCl}_3$*

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  снимали на спектрометре JNM-ECA Jeol 400 (частота 399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием растворителя  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов или атомов углерода дейтерированного хлороформа.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  микро- и нанокапсул ТПМ с включенным в него DCOIT соединения характеризуется присутствием трех синглетных сигналов при  $-0.03$ ,  $1.59$  и  $3.19$  м.д. Слабый синглетный сигнал при  $3.19$  м.д., вероятно, обусловлен наличием в материале метокси-групп. Сигналы при  $-0.03$  и  $1.59$  м.д., вероятно, обусловлены наличием метиленовых и окси-кремниевых протонов (рисунок 61).

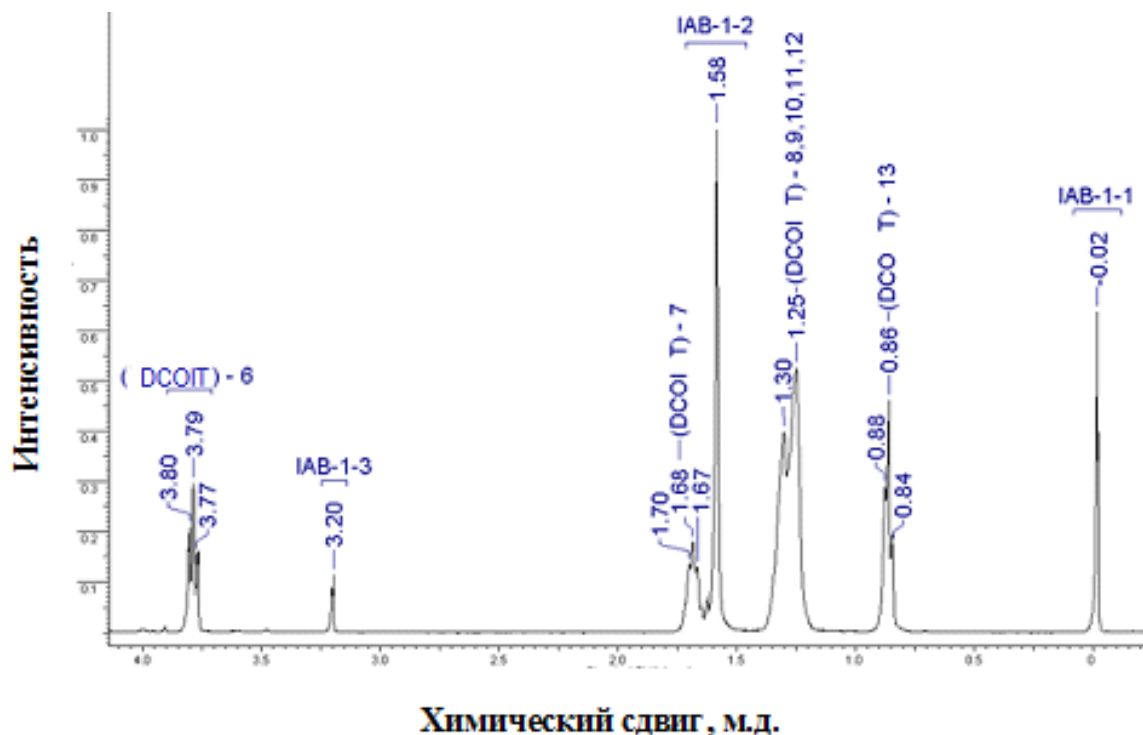


Рисунок 61 – Спектр  $^1\text{H}$  микро- и нанокапсул с включенным в него DCOIT в  $\text{CDCl}_3$

В таблицах 8-9 представлены изменения ТПМ и DCOIT (10 % вес.) в микро- и нанокапсулах.

Таблица 8 – Изменения химических сдвигов  $^1\text{H}$  ЯМР ТПМ в образце микро- и нанокапсул с 10 % DCOIT

Образец	$^1\text{H}$ NMR		
	IAB-1 (микро- и нанокапсулы без биоцида)	IAB-2 (микро- и нанокапсулы с 10 % DCOIT)	$\Delta\delta = (\delta_0 - \delta)$
IAB-1-1	$-0,03$	$-0,02$	$-(-0,01)$
IAB-1-2	$1,59$	$1,58$	$-0,01$
IAB-1-3	$3,19$	$3,20$	$0,01$

Таблица 9 – Изменения химических сдвигов  $^1\text{H}$  ЯМР DCOIT в образце микро- и нанокапсул с 10 % DCOIT

Образец	$^1\text{H}$ NMR		
	DCOIT в CDCL <sub>3</sub>	IAB-2 (микро и нанокапсулы с 10 % DCOIT)	$\Delta\delta = (\delta_0 - \delta)$
(DCOIT)-6	3,77	3,79	0,02
(DCOIT)-7	1,67	1,69	0,02
(DCOIT)-8,9,10,11,12	1,26	1,28	0,02
(DCOIT)-13	0,85	0,86	0,01

В таблице 8 показаны изменения химических сдвигов  $^1\text{H}$  ЯМР образцов ТРМ в отсутствие биоцида и в присутствии 10 % биоцида. Было показано, что присутствие DCOIT в контейнере незначительно изменяет химические сдвиги ТРМ экранирующего источника (IAB-1-1 и IAB-1-3) и деэкранирование (IAB-1-2) протонов ТРМ за счет биоцида. Немного большее изменение химических сдвигов протонов DCOIT наблюдается, когда они помещаются в микро- и нанокапсулы (таблица 9), и присутствует только экранирование протонов биоцида.

Также были исследованы спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  микро- и нанокапсул ТПМ с разными концентрациями 5 %, 10 %, 15 % DCOIT, а также спектры микро- и нанокапсул ТПМ с разными концентрациями диоксида кремния.

На ЯМР-спектроскопической картине различные концентрации биоцида и  $\text{SiO}_2$  существенных изменений не принесло. Атомы диоксида кремния на спектрах ЯМР не проявляются, изменение концентрации биоцида ведет к пропорциональному увеличению интегральной интенсивности соответствующих сигналов в спектре ЯМР.

Результаты анализов ЯМР показали, что при введении биоцида в микро- и нанокапсулы, химическая структура биоцида сохраняется в контейнерах и сохраняет свою активность. Незначительные изменения в химических сдвигах спектров ЯМР  $^1\text{H}$  микро- и нанокапсул ТПМ с включенным в него DCOIT, а также самого биоцида (рисунок 58), подтверждают включение последнего в микро- и нанокапсулы. Это происходит из-за межмолекулярного взаимодействия протонов и атомов углерода микро- и нанокапсул ТПМ и молекулы DCOIT. Незначительное изменение значений химического сдвига  $^1\text{H}$  ЯМР как микро- и нанокапсул, так и входящего в их полость субстрата DCOIT позволяет предположить относительно слабое межмолекулярное взаимодействие между рецептором-контейнером и субстратом. Можно отметить, что наиболее гибкими являются алкильные цепочки DCOIT, которые претерпевают наибольшее отклонение в процессе супрамолекулярного взаимодействия [167].

### 3.2.8 Исследование антимикробной активности DCOIT, инкапсулированного в микро- и нанокапсулы

Для проверки антимикробного действия покрытий, содержащих микро- и нанокапсулы с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT, были проведены тесты антимикробной активности модельных покрытий с этими нанокапсулами.

Биологические тесты проводили с использованием чашек Петри с агаровой средой Чапекс-Докса для изучения противогрибковой активности против *Aspergillus niger* и модифицированной среды Чапека, к которой добавляли фильтрованную жидкость бульона пшеницы для изучения противогрибковой активности против *Aspergillus awamori* и мясо-пептонный Агар для изучения антибактериальной активности против *Bacillus cereus* [168]. Питательные среды предварительно смешивали с пустыми наноконтейнерами, наноконтейнерами с биоцидом и активным агентом в свободной форме, а затем инокулировали 100 мкл суспензии тестируемых грибов или суспензией тестируемого микроорганизма *Bacillus cereus*. Образец фильтровальной бумаги, пропитанный биоцидом в свободной и инкапсулированной форме, использовался для оценки их антимикробной активности против грибов *Aspergillus niger*. Чашки Петри инкубировали при  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 5 дней. Период хранения для наблюдения зоны ингибирования составлял от 5 до 30 дней. Ингибирование роста определяли путем измерения диаметра зон микробного роста. Ингибирование роста рассчитывали по уравнению:

$$\text{Ингибирование роста (\%)} = [(D_c - D_t) / D_c] \times 100, \quad (2.9)$$

где,  $D_c$  - диаметр колонии микроорганизмов в контрольной серии,  
 $D_t$  - диаметр колонии микроорганизмов в серии испытаний.

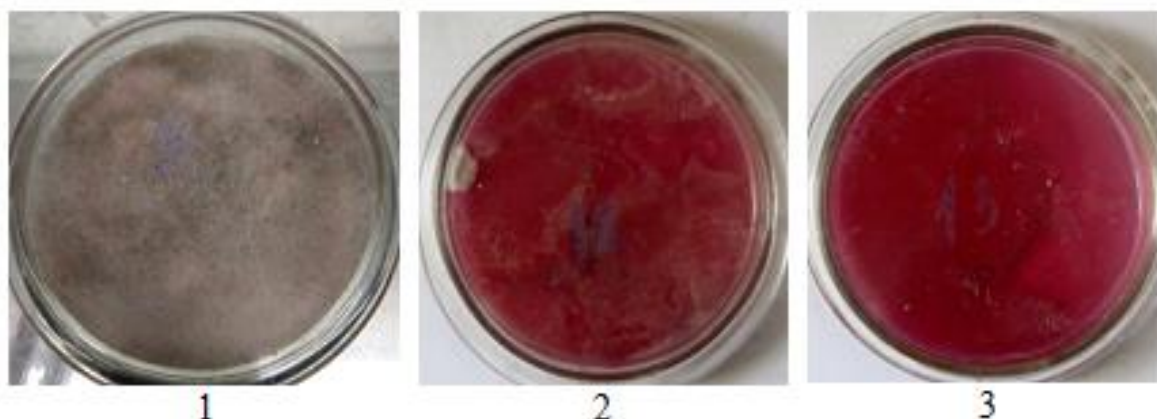
Для оценки антимикробной активности микро- и нанокапсул, нагруженных биоцидом, был применен метод диффузии в агар и метод пропитанного диска. Полную зону ингибирования измеряли во всех случаях систем, содержащих микро- и нанокапсулы с биоцидом в агаре. В случае полых нанокапсул антимикробная активность в этих тестах не наблюдалась. Было обнаружено, что оптимизированные микрочастицы имеют устойчивый профиль высвобождения *in vitro* (50 % противогрибковой активности наблюдался на 5-й день исследования).

Различие в результатах ингибирования роста колонии микрофунги показано на рисунке 59 а, ингибирования роста бактерий на рисунке 62 б.

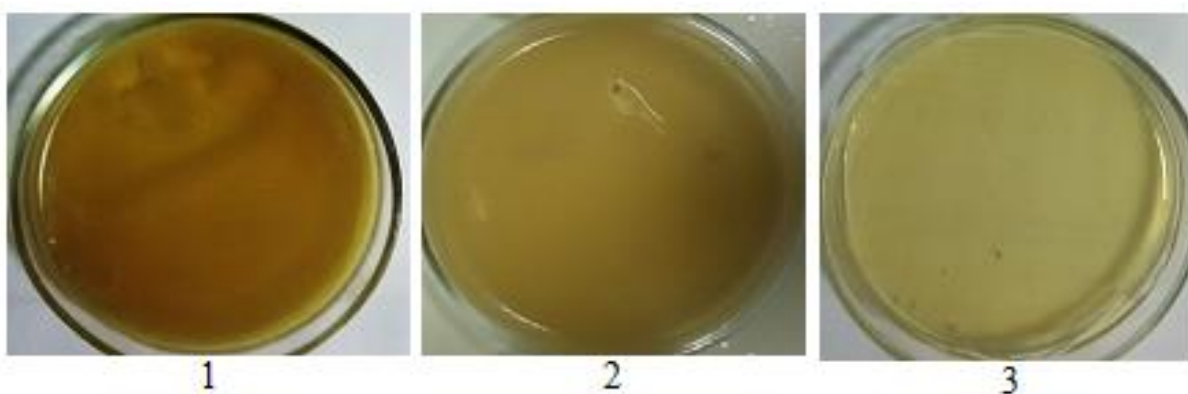
Как видно из результатов, добавление инкапсулированного биоцида и свободного биоцида в систему заметно снижает скорость роста колонии микрофунги, но через 10 дней для сравнения такое же количество биоцида, добавляемого в систему в свободной форме, является менее эффективным.

Использование инкапсулированного биоцида для подавления роста колоний бактерий *Bacillus cereus* также демонстрирует одинаково

положительные результаты, но через 10 дней свободный биоцид демонстрирует меньшую эффективность (рисунок 62 б).



а) *Aspergillus awamori*



б) *Bacillus cereus*

Рисунок 59 – Сравнение эффективности подавления роста микрофунги через 10 дней с пустыми микро- нанокapsулами (1) (аналогично контролю со свободным ростом микроорганизмов); биоцид в свободной форме (2); инкапсулированный биоцид (3)

Из рисунка 62 б видно, что в контрольной таре на мясо-пептонном агаре с пустыми микроконтейнерами (без биоцида) *B. cereus* образует сплошной белый налет, иногда с мучнистой поверхностью. В чашках со свободным и инкапсулированным биоцидом роста микроорганизмов не наблюдается, поверхность посуды остается прозрачной, но через 10 дней рост микроорганизмов наблюдается в чашках Петри со свободным биоцидом.

Таким образом, был установлен однозначный положительный эффект инкапсуляции биоцидного ДСОИТ в микро- и нанокapsулы, подтвержденный статистически достоверными тестами биологической активности, проводимой в республиканской ветеринарной лаборатории, который показал, что инкапсулированный биоцид характеризуется длительным временем антимикробной активности по сравнению со свободным биоцидом.

Результаты подавления роста колоний плесени (микрогрибок) *Fusariumverticillioides* представлены на рисунке 63.

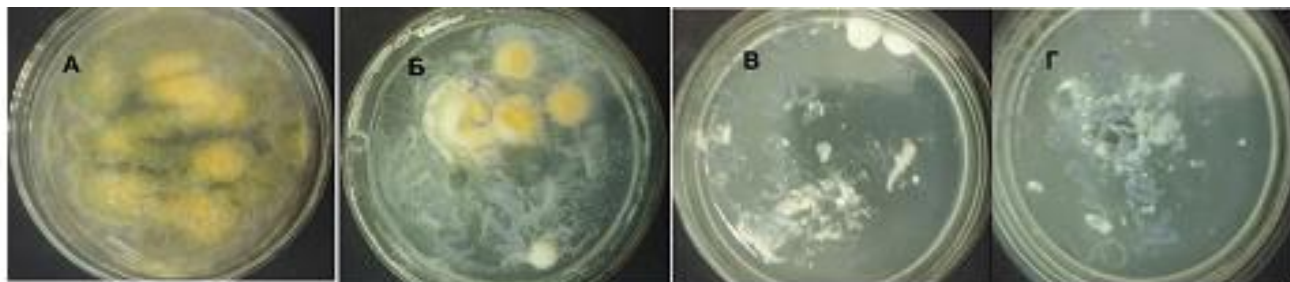


Рисунок 63 – Сравнение эффективности подавления роста микрогрибка (*Fusariumverticillioides*,) в течение 5 дней инкапсулированным биоцидом и биоцидом в свободном виде: а – контрольный; б – пустые нанокapsулы; в – биоцид в свободном виде; г – инкапсулированный биоцид

Из рисунка 63 можно легко увидеть на качественном уровне, введение в систему инкапсулированного биоцида заметно уменьшает скорость роста колоний микрогрибка (*Fusariumverticillioides*), даже по сравнению с тем же количеством биоцида, введенного в систему в свободном виде.

Профиль активности свободного и инкапсулированного тестируемого биоцида против микрогрибка *Aspergillus awamori*, используя дозу нанокapsул и свободный биоцид 10 мг/чашка Петри, что давало полное ингибирование роста, показанное на рисунке 64.

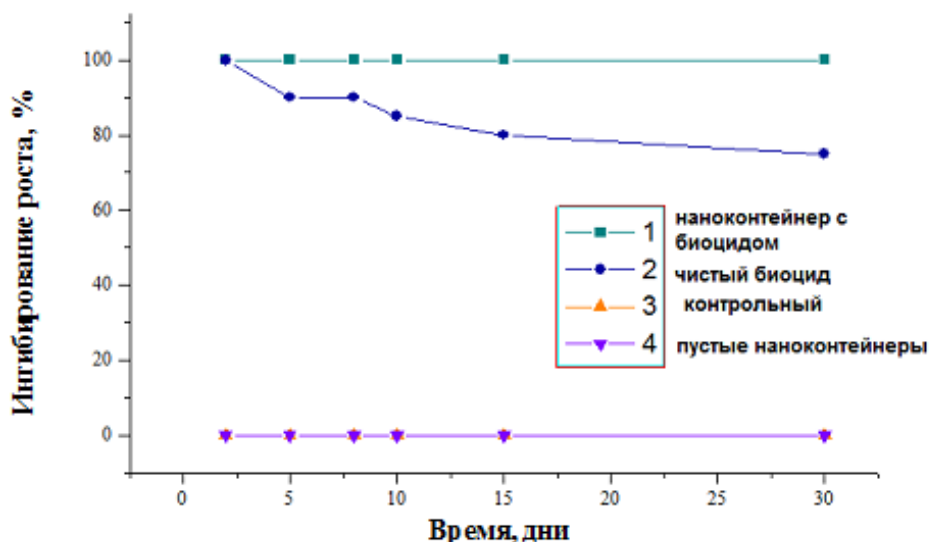


Рисунок 64 – Профиль противогрибковой активности свободного и инкапсулированного DCOIT против *Aspergillusawamori* (метод диффузии)

Такой же эффект имел место и у других тестируемых микроорганизмов. Но по полученным результатам противогрибковая активность свободного DCOIT снижалась примерно на 10 % после периодов хранения 5 дней. Принимая во

внимание, что после хранения 30 дней, как показано на рисунке 64, противогрибковая активность этого биоцида стала настолько слабой, с другой стороны, инкапсулированный биоцид все еще сохраняет всю свою противогрибковую активность даже после 30 дней хранения.

Эти же результаты были получены в тестах с грибами *Aspergillus niger*. Количественную характеристику ингибирования роста микроорганизмов определяли путем измерения диаметра зон ингибирования, результаты, полученные в исследовании, выражали как значение ингибирования роста и представлены на рисунке 64.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что использование биоцида в свободной и инкапсулированной форме влияют на их антимикробную активность, также инкапсуляция в микро- и наночастицы может эффективно уменьшать скорость количества ДСОИТ, тем самым увеличивая потенциальную противогрибковую активность [160].

Из рисунка 65 показано, что торможение достигает 69-70 %. Биоцид в субмикрочастицах (1,6 г ТРМ, 0,16 г ДСОИТ, 2 г наночастицы диоксида кремния) показал лучший результат в ингибировании роста микроорганизмов, который достигает 69-70 % по сравнению со свободной формой биоцида, где ингибирование составляет 52-55%. Оптимальное соотношение концентраций для составляющих субмикрочастиц составляет 1,6 г ТРМ, 0,16 г ДСОИТ, 2 г наночастицы диоксида кремния.

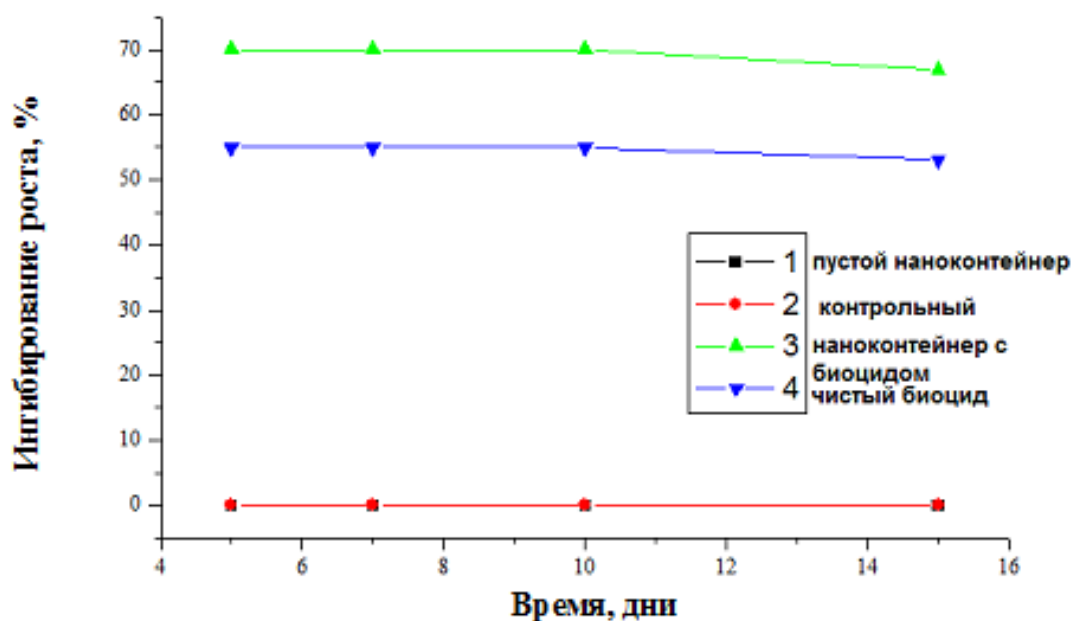


Рисунок 65 – Профиль противогрибковой активности свободного и инкапсулированного ДСОИТ против: *Aspergillus niger* (дисковый метод)

По результатам исследований их характеристик микро- и наночастиц было установлено, что это наиболее оптимальный коэффициент корреляции для получения наиболее эффективных субмикрочастиц. Дальнейшее увеличение

количества материалов капсулы может ухудшить антимикробную активность микро- и нанокапсул, что, по-видимому, связано с ухудшением высвобождения биоцида из капсулы.

На рисунке 63 показаны результаты эффективности ингибирования роста *Aspergillusniger* через 5 дней путем инкапсулированного биоцида и биоцида в свободной форме.

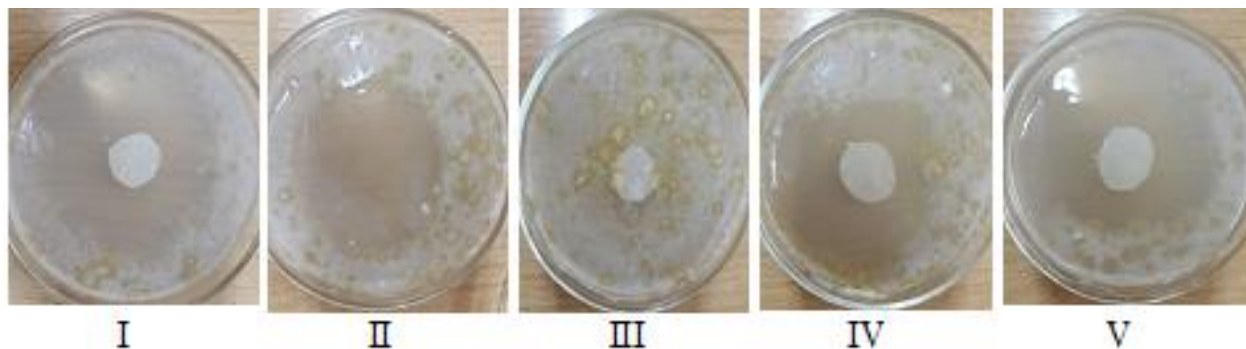


Рисунок 66 – Сравнение эффективности ингибирования роста *Aspergillusniger* через 5 дней инкапсулированным биоцидом и биоцидом в свободной форме: I - наноконтейнер с биоцидом, состав заместителей: 1,6 г ТРМ, 0,16 г DCOIT, 2 г LudoxAS -40; II - контрольная пластинка без биоцида; III - пустые нанокапсулы; IV - нанокапсулы с биоцидом

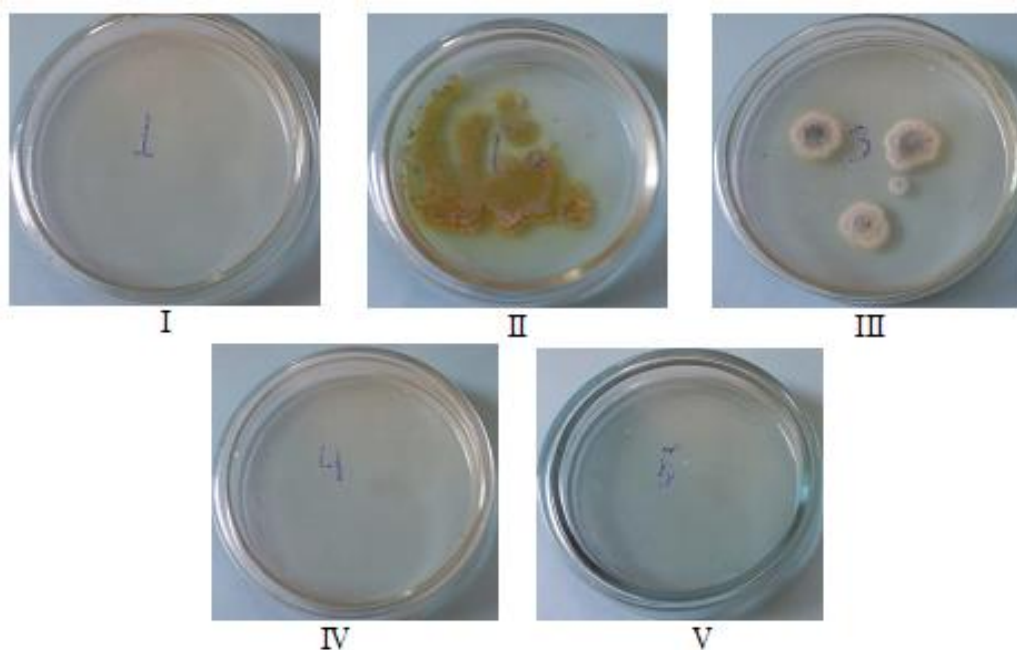


Рисунок 67 – Сравнение эффективности ингибирования роста *Aspergillusniger* методом диффузии в агар через 5 дней: I - наноконтейнер с биоцидом, составляющие компоненты: 1,6 г ТРМ, 0,16 г DCOIT, 2 г LudoxAS - 40; II - контрольная пластина без биоцида; III - пустой наноконтейнер; IV - наноконтейнер с биоцидом, состав: 1,6 г ТРМ, 3 г LudoxAS-40, 0,16 г DCOIT; V - биоцид в свободной форме



На рисунке 67 показаны результаты экспериментов с штаммами микроорганизмов *Aspergillus niger* с использованием диффузионного метода. В этом эксперименте биоциды 10 мг/пластинки в свободной форме и биоциды в наноконтейнерах, полученные с помощью различных соотношений составляющих микрокапсул, смешивали с агаровой средой Чапекс-Докса.

Показано, что равное распределение биоцидов в свободной и инкапсулированной форме влияют на рост микроорганизмов, полностью тормозит их рост. Только в контрольной пластине и пластине с пустым наноконтейнером можно наблюдать рост микроорганизмов (таблица 10).

В таблице 10 показаны диаметр роста микроорганизмов *Aspergillus Niger* методом диска.

Таблица 10 – Диаметр подавления роста микроорганизмов (метод дисков)

№	Образец	Диаметр зоны ингибирования роста
1	Биоцид в капсуле (1,6 г ТРМ, 0,16 г DCOIT, 2 г наночастицы диоксида кремния)	3-3,5 см
2	Контрольная питательная среда без биоцида	+
3	Пустая капсула без биоцида (ТРМ и наночастицы диоксида кремния)	+
4	Биоцид в капсуле с большим количеством SiO <sub>2</sub> в композиции (1,6 г ТРМ, 3 г наночастицы диоксида кремния, 0,16 г DCOIT)	1,25 см
5	Биоцид в свободной форме	2,0 см

Биоцид в свободной форме характеризуется меньшей зоной ингибирования по сравнению с инкапсулированной формой, это можно объяснить тем, что свободный биоцид вскоре теряет свою активность, тогда как инкапсулированный биоцид постепенно высвобождается и, таким образом, сохраняет свое действие в течение длительного времени.

Как показано на рисунке 68, инкапсулированный биоцид со следующим составом: 1,6 г ТРМ, 0,16 г DCOIT, 2 г наночастицы диоксида кремния, имеет максимальный эффект уменьшения микробной колонии, даже по сравнению с биоцидом в свободной форме и биоцидом в наноконтейнерах, полученных при других соотношениях составляющих микрокапсул.

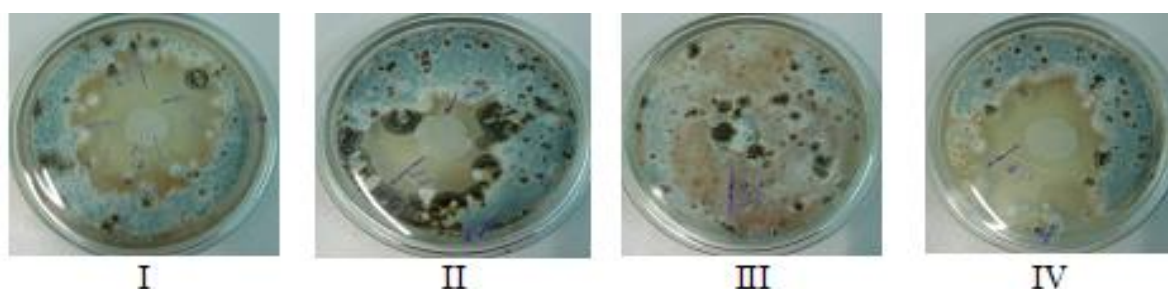


Рисунок 68 – Сравнение эффективности ингибирования роста *Aspergillus niger* через 15 дней, I - наноконтейнер с биоцидом, 2 г LudoxAS-40; II - наноконтейнер с биоцидом, 3 г LudoxAS-40; III - пустой наноконтейнер; IV - биоцид в свободной форме

Из рисунка 68 видно, что наноконтейнер с биоцидом сохраняет зону торможения после 15 дней посева, тогда как капсулы, содержащие больше Ludox и свободный биоцид, постепенно теряют свою активность.

Эффект не исчезает через 15 дней. Установлено, что это наиболее оптимальное соотношение составляющих микрокапсулы для получения наиболее эффективных микрокапсул.

Из рисунка 69 видно, что микрокапсулы с биоцидом, полученные оптимальным составом компонентов, сохраняют активность и зону ингибирования роста микроорганизмов. Биоцид в свободной форме постепенно теряет активность, и можно видеть, что зона ингибирования возрастает быстрее, чем в случае инкапсулированного биоцида из-за постепенного высвобождения активного ингредиента из капсулы.

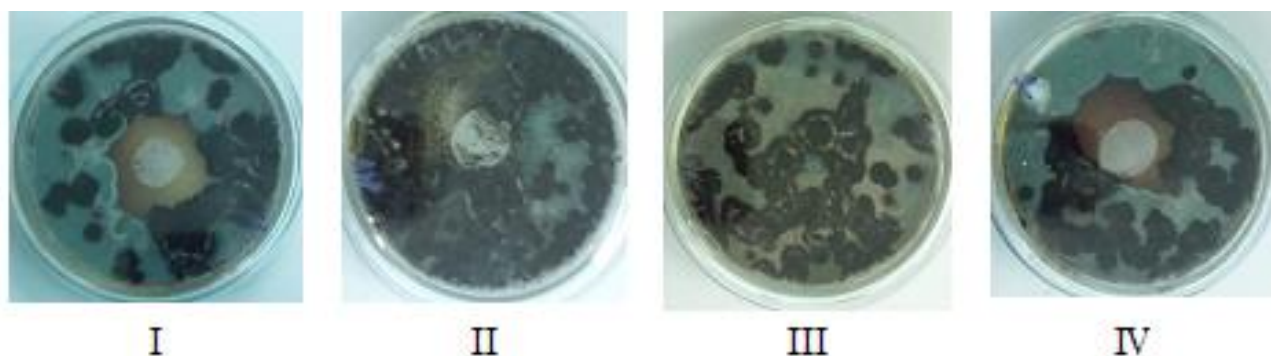


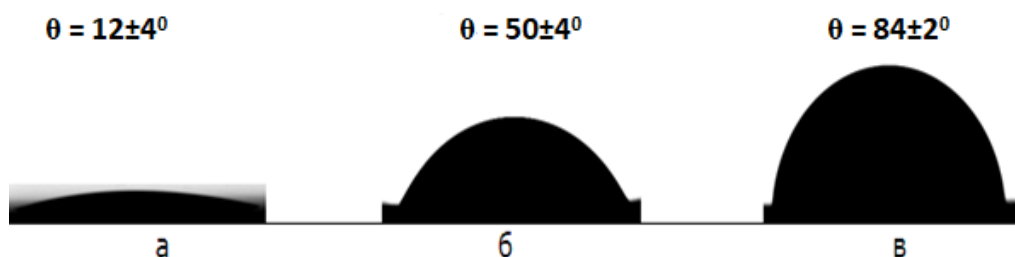
Рисунок 69 – Сравнение эффективности ингибирования роста *Aspergillus niger* через 30 дней: I - наноконтейнер с биоцидом, полученный 1,6 г ТРМ, 0,16 г DCOIT, 2 г LudoxAS-40; II - наноконтейнер с биоцидом, полученный 1,6 г ТРМ, 3 г LudoxAS-40, 0,16 г DCOIT; III - пустой наноконтейнер; IV - биоцид в свободной форме

Биологические испытания подтверждают значительное повышение эффективности инкапсулированного биоцида, что проявляется в подавлении роста микроорганизмов (*Aspergillus niger*, *Aspergillus awamori* и *Bacillus cereus*)

даже по сравнению с биоцидом в свободной форме [160, с.3]. Микро- и нанокапсулы с DCOIT давали ингибирование роста 70 % против 52 % свободного DCOIT после 30 дней хранения, что подтверждается тем, что свободный биоцид быстрее теряет свою активность, в то время как инкапсулированный биоцид высвобождается постепенно и, таким образом, сохраняет свой эффект в течение длительного времени. Таким образом, можно сделать вывод, что инкапсулированная биоцидная добавка в среде и покрытии обладает высоким потенциалом реализации для промышленного применения, что подтверждено актом внедрения приведенном в приложении В.

### 3.2.9 Влияние микро- и нанокапсул на смачиваемость/гидрофобность подложек диоксида кремния

Регулирование толщины покрытия и выбор оптимального слоя может быть осуществлено с помощью добавок ПАВ в краску, при нанесении которой на твердую поверхность определенной природы важнейшими параметрами, предопределяющими адгезию и инкапсуляцию гидрофобного антимикробного агента были проведены измерения значений контактного угла, рассчитанные на основании профилей микрофотографий капель, полученных при помощи прибора Гониометр ЛК-1, оснащенный видеоокуляром LevenhukC-130. Результаты измерений значений контактного угла приведены на рисунке 70.



а – чистая подложка диоксида кремния, б – подложка, обработанная системой ТПМ/вода, в – подложка, обработанная системой ТПМ/DCOIT/вода

Рисунок 70 – Фотографии капель воды на подложках, обработанных разными системами

Значения контактного угла закономерно возрастают до значений, соответствующим слабогидрофобным подложкам, что можно объяснить наличием в системе с ТПМ разреженного хемосорбированного слоя молекул ТПМ и с образованием связей Si-O-Si между этим слоем молекул и поверхностью подложки. Введение в систему небольшого количества биоцида приводит к резкому возрастанию контактного угла до  $82^\circ$ , в сравнении с системой без биоцида. Разница в значениях контактного угла поверхности диоксида кремния ( $115^\circ$ ), покрытого насыщенным монослоем, со значением контактного угла в системе с биоцидом ( $84^\circ$ ), показывает, что только небольшая часть DCOIT находится на поверхности капсул, остальная же часть оказывается

в их внутреннем объеме, что и дополнительно доказывает успешность инкапсуляции активного агента.

Таким образом возможность капсулирования биологически-активных веществ, таких как биоцид DCOIT, обладающий широким противогрибковым и противомикробным действием, при помощи наночастиц диоксида кремния, самопроизвольно образующих эмульсии масло в воде Пикеринга, была экспериментально установлена оптимальные параметры этого процесса и состав были определены путем проведения полномасштабной серии экспериментов, подводящей фундаментальный научный базис под эту методику. Дальнейшее развитие базовых научных знаний в этой области позволит расширить применение метода, использующего инкапсуляцию на основе самопроизвольных м/в эмульсии Пикеринга, на разнообразные другие области, такие как биотехнологии, производство добавок для красок, лаков, защитных покрытий различных типов и пр.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан коллоидно-химический подход к формированию и дизайну микро- и нанокапсул, синтезированных на основе эмульсий Пикеринга, позволяющих осуществить инкапсулирование зеленого биоцида DCOIT в капсулы с оболочками из полиуретана/полимочевины и с оболочкой наночастиц  $\text{SiO}_2$  и ядром из полиметакрилата.

2. Установлена возможность регулирования и контроля процесса капсулирования с оболочкой из наночастиц диоксида кремния и ядром из полиметакрилата с включенным в него DCOIT, полученных на основе Пикеринг эмульсий, показана взаимосвязь между дисперсностью эмульсий и капсул биоцида, а также установлена эффективность капсулированного биоцида DCOIT связанная пролонгированной кинетикой высвобождения. Методами динамического рассеяния и SEM определены размеры капсул (50-140нм) и электрокинетический потенциал -45мВ. Выявлена пролонгированная кинетика высвобождения в течение 24 часов подтвержденная результатом УФ спектроскопии.

3. Впервые проведено капсулирование зеленого биоцида 4,5-дихлор-2-н-октил-4-изотиазолин-3-он (DCOIT) многокомпонентной системой 3-(триметоксисилил) пропил метакрилат (ТПМ) /вода/ $\text{SiO}_2$  а также с оболочками полиуретана/полимочевины с целью получения микро- и нанокапсул с протекторными свойствами.

4. Установлено, что при введении в микро- и нанокапсулы биоцида, его химическая структура, активность, концентрация и свойства сохраняются, что подтверждено результатами ЭРС, ИК, ЯМР спектроскопии и методом термогравиметрического анализа микро- и нанокапсул с включенным в него DCOIT.

5. Установлен позитивный эффект капсулирования биоцида DCOIT в микро- и нанокапсулы, заключающийся в пролонгированном ингибировании роста микроорганизмов до 70% после 30 дней, подтвержденный статически достоверными тестами биологической активности. Выявлен положительный эффект внедрения антимикробного биоцида в микро- и нанокапсулы с протекторными свойствами с оболочкой наночастиц  $\text{SiO}_2$  и ядром из полиметакрилата в защитные покрытия от плесневых грибков и бактерий, а также против биообрастания.

### *Оценка полноты решения поставленных задач*

Все поставленные цели и задачи решены в полном объеме путем комплексного исследования с применением современных физико-химических методов. В результате разработан научно-обоснованный подход к дизайну микро- и нанокапсул с протекторными свойствами на основе эмульсий Пикеринга для создания защитных покрытий с антимикробным действием.

*Рекомендации и исходные данные по конкретному использованию результатов исследования*

Результаты исследования рекомендованы для создания эффективных, экологически безопасных и в то же время экономически выгодных микро- и нанокапсул для капсулирования «зеленого» биоцида DCOIT в систему. Выявлен положительный эффект внедрения микро- и нанокапсул на антимикробные свойства полимерных покрытий, имеющих потенциал внедрения в биотехнологии, производстве добавок для красок, лаков, защитных покрытий различных типов.

*Оценка технико-экономической эффективности внедрения* обеспечивается тем, что на основании научно-обоснованного подхода формирования микро- и нанокапсул возможно быстрое и эффективное приготовление микро- и нанокапсул для внедрения в различных областях в биотехнологии, производстве добавок для красок, лаков, защитных покрытий различных типов.

*Научный уровень выполненной работы в сравнении с лучшими достижениями в данной области*

Расширены современные представления о микрокапсулировании активных агентов с протекторными свойствами в системе масло/вода/суспензия наночастиц. Разработана научная платформа для дизайна и получения микро- и нанокапсул с протекторными свойствами.

О высоком научном уровне выполненной работы свидетельствуют 15 печатных работ, включая 2 статьи в зарубежных журналах с высоким импакт-фактором (IF 3.99, квартиль 2, процентиль 80% и IF 0.578, процентиль 30%) входящих в базу данных Scopus, 3 статьи в зарубежном журнале, цитируемых в базе данных Web of Science, 5 статей в журналах входящих в список, рекомендованных Комитетом по контролю и надзору в сфере образования и науки МОН РК, а также 4 тезиса докладов на международных конференциях, 1 патент на изобретение (№33998, 05.11.2019).

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Солодовник В.Д. Микрокапсулирование. – М.: Химия, 1980. – С.216
- 2 Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time // *Science*. – 2009. – Vol.326(5960). – P. 1694-1697.
- 3 Rintala H., Pitkäranta M., Toivola M., Paulin L., Nevalainen A. Diversity and seasonal dynamics of bacterial community in indoor environment // *BMC Microbiology*. – 2008. – Vol.8:56.
- 4 Sebastian A., Larsson L. Characterization of the microbial community in indoor environments: a chemical-analytical approach // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2003. – Vol.69(6). – P. 3103-3109.
- 5 Pitkäranta M., Meklin T., Hyvärinen A., Paulin L., Auvinen P., Nevalainen A., Rintala H. Analysis of fungal flora in indoor dust by ribosomal DNA sequence analysis, quantitative PCR, and culture // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2008. – Vol.74. – P. 233-244.
- 6 Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review // *BMC Infectious Diseases*. – 2006. – Vol.6:130. – P.1-8
- 7 Pais-Correia A.-M., Sachse M., Guadagnini S., Robbiati V., Lasserre R., Gessain A., Gout O., Alcover A., Thoulouze M.-I. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses // *Nature Medicine*. – 2010. – Vol.16. – P. 83–89.
- 8 Tiwari A., Sharma P., Vishwamitra B., Singh G. Review on Surface Treatment for Implant Infection via Gentamicin and Antibiotic Releasing Coatings // *Coatings*. – 2021. – Vol.11(1006). – <https://doi.org/10.3390/coatings11081006>
- 9 Banerjee I., Pangule R.C., Kane R.S. Antifouling Coatings: Recent development in the design of surfaces that prevent fouling by proteins, bacteria, and marine organisms // *Adv. Mater.* – 2011. – Vol.23. – P. 690-718
- 10 Dastjerdi R., Montazer M. Are we won the application of inorganic nano-structured materials in the modification of textiles: Focus on anti-microbial properties // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2010. – Vol.79. – P. 5-18.
- 11 Callow M.E., Callow J.A. Marine biofouling: a sticky problem // *Biologist*. – 2002. – Vol.49(1). – P. 1-5.
- 12 Shan C., Jia Dao W., Hao Sheng C., Da Rong C. Progress of marine biofouling and antifouling technologies // *Chinese SciBull.* – 2011. – Vol.56(7). – P. 598-612.
- 13 Railkin A.I. Marine biofouling: Colonization processes and defenses // CRC Press, Boca Raton, USA. – 2004. – P.316
- 14 Bixler G.D., Bhushan B. Biofouling: lessons from nature (review) // *Phil. Trans. R. Soc. A*. – 2012. – Vol.370. – P. 2381-2417.

- 15 Borenstein S.W. Microbiologically influenced corrosion handbook // Woodhead Publishing Ltd, Cambridge, England. – 1994. – P.304
- 16 Little B.J., Lee J.S. Microbially influenced corrosion // Wiley, Hoboken NJ, USA. – 2007. – P.279
- 17 Videla H.A. Manual of biocorrosion // CRC Press, Boca Raton, USA. – 1996. – P.288
- 18 Heitz E., Flemming H.C., Sand W. Microbially influenced corrosion of materials // Springer, Berlin, Heidelberg. – 1996. – P.475
- 19 Vinagre P.A., Simas T., Simas T., Cruz E., Pinori E. Marine Biofouling: A European Database for the Marine Renewable Energy Sector // Journal of Marine Science and Engineering. – 2020. – P. 1-27.
- 20 Grigoriev D., Shchukin D., Latnikova A., Abraham L., Möhwald H. Antifouling-Beschichtungen mit Rückkopplungsschutz // Schiff & Hafen. – 2011. – Vol.6. – P. 22-26.
- 21 Pallaske M. The late notification of DCOIT for PT 8, an important contribution to the development of full organic wood preservatives for use class 4 // Cost Action E37, Poznan, 08th to 09th May, 2006, last successful access on September 23rd 2016 – <https://echa.europa.eu/documents/10162/322e99c7-4cfd-4d8f-5c8e-f8fddd38b6d> (05.11.2021).
- 22 Guardiola F.A., Cuesta A., Meseguer J., Esteban M.A. Risks of using antifouling biocides in aquaculture // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – Vol.13. – P. 1541-1560.
- 23 Jacobson A.H., Willingham G.L. Sea-nine antifoulant: an environmentally acceptable alternative to organotin antifoulants // The Science of the Total Environment. – 2000. – Vol.258. – P. 103-110.
- 24 Konstantinou I.K., Albanis T.A. Worldwide occurrence and effects of antifouling paint booster biocide in the aquatic environment: a review // Environment International. – 2004. – Vol.30. – P. 235-248.
- 25 Steen R.J.C.A., Ariese F., van Hattum B., Jacobsen J., Jacobson A. Monitoring and evaluation of the environmental dissipation of the marine antifoulant 4,5-dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (DCOIT) in a Danish Harbor // Chemosphere. – 2004. – Vol.57. – P. 513-521.
- 26 Dai L.L. Advanced core-shell composite nanoparticles through Pickering emulsion polymerization // The Delivery of Nanoparticles. Ed. A.A. Hashim. InTech. – 2012. – Ch.12. – P.263-276.
- 27 Yang J., Hasell T., Wanget W.X., Li J, Brown P.D, Poliakoff M. Preparation of hybrid polymer nanocomposite microparticles by a nanoparticle stabilized dispersion polymerization // J. Mater. Chem. – 2008. – Vol.18. – P. 998-1002.
- 28 Gao Q., Wang C., Liu H., Wang C., Liu, X. Tong, Z. Suspension polymerization based on inverse Pickering emulsion droplets for thermo-sensitive hybrid microcapsules with tunable supracolloidal structures // Polymer. – 2009. – Vol.50. – P. 2587-2594.



- 29 Giermanska-Kahn J., Shmitt V., Binks B.P., Leal-Calderon F. A new method to prepare monodisperse Pickering emulsions // *Langmuir*. – 2003. – Vol.18. – P. 2515-2518.
- 30 He Y.J. A novel emulsion route to sub-micrometer polyaniline/nano-ZnO composite fibers // *Appl. Surface Sci.* – 2005. – Vol.249. – P. 1-6.
- 31 Yang F., Nui Q., Lan Q., Sun D.J. Effect of dispersion pH on the formation and stability of Pickering emulsions stabilized by layered double hydroxides // *J. Colloid Interface Sci.* – 2007. – Vol.306. – P. 285-295.
- 32 Lagaly G., Reese M., Abend S. Smectites as colloidal stabilizers of emulsions. I. Preparation and properties of emulsions with smectites and nonionic surfactants // *Appl. Clay Sci.* – 1999. – Vol.14. – P. 83-103.
- 33 Chen J., Vogel R., Werner S., Heinrich G., Clause D., Dutschk V. Influence of the particle type on the rheological behavior of Pickering emulsions // *Colloids & Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* – 2011. – P. 238-245.
- 34 Sacanna S., Kegel W.K., Philipse A.P. Thermodynamically stable Pickering emulsions // *Phys. Rev. Lett.* – 2007. – Vol.98. – P. 158-301.
- 35 Azagheswari, Kuriokase B., Padma S., Padma Priya S. A Review on Microcapsules // *Global Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol.9(1). – P. 28-39.
- 36 Turner D.P. An Investigation into the physic-chemical parameters determining the performance of silica encapsulated biocides in paints and coatings // A thesis submitted in partial fulfillment of the requirement for the award of PhD. – 2000.
- 37 Wandrey C., Bartkowiak A., Harding S.E. Materials for Encapsulation In: Zuidam N.J., Nedovic, V.A. (Eds.) // *Encapsulation Technologies for Food Active Ingredients and Food Processing*, Springer: Dordrecht, The Netherlands. – 2009. – P. 31-100.
- 38 Fang Z., Bhandari B. Encapsulation of polyphenols – a review // *Trends Food Sci Technol.* – 2010. – Vol.21. – P. 510-523.
- 39 Vos P., Faas M.M., Spasojevic M., Sikkema J. Review: Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components // *Int Dairy J.* – 2010. – Vol.20. – P. 292-302.
- 40 Desai K.G.H., Park H.J. Recent developments in microencapsulation of food ingredients // *Drying Technol.* – 2005. – Vol.23. – P. 1361–1394.
- 41 Bounds C.O., Goetter R., Pojman J.A., Vandersall M. Preparation and application of microparticles prepared via the primary amine-catalyzed Michael addition of a trithiol to a triacrylate // *J Polym Sci.A: Polym Chem.* – 2011. – Vol.50. – P. 409-422.
- 42 Jyothi N.V.N, Prasanna P.M, Sakarkar S.N., Prabha K.S, Ramaiah P.S., Srawan G.Y. Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency // *Journal of Microencapsulation.* – 2010. DOI: 10.3109/02652040903131301
- 43 Chen Y., Burton M.A., Gray B.N. Pharmaceutical and methodological aspects of microparticles. In: Willmott N, Daly JM. (eds) // *Microspheres and Regional Cancer Therapy*. CRC Press: BocaRaton FL. – 1994. – P. 1-30.

- 44 Dragan E.S., Vlad C.D. New developments in the synthesis of crosslinked (Co) polymers as beads particles. In: Dragan E.S. (ed) // *New Trends in Nonionic (Co) Polymers and Hybrids*. Nova Science Publishers Inc, New York. – 2006. – P. 121-166.
- 45 Thies C. A survey of microencapsulation processes. In: Benita S. (ed) // *Microencapsulation: methods and industrial application*, Marcel Dekker, New York. – 1996. – P. 1-17.
- 46 Marison I., Peters A., Heinzen C. Liquid corecapsules for applications in biotechnology. In: Nedović V., Willaert R. (eds) // *Fundamentals of Cell Immobilization Biotechnology*. – 2004. – Vol.1. – P.185-201.
- 47 Hincal A., Kas H.S. Microencapsulation technology: interfacial polymerization method. In: Wise D.L. (ed) // *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Marcel Dekker, New York. – 2000. – P. 271-285.
- 48 Alexandridou S., Kiparissides C. Production of oil-containing polyterephthalamide microcapsules by interfacial polymerization. An experimental investigation of the effect of process variables on the microcapsule size distribution // *J Microencapsul.* – 1994. – Vol.11. – P. 603-614.
- 49 Tan H.S., Mahabadi H.K., Wright J.D. Process for the continuous preparation of encapsulated toner // *United States Patent 5264315*. – 1993. – P.4
- 50 Yeo Y., Baek N., Park K. Microencapsulation methods for delivery of protein drugs // *Biotechnol. Bioprocess Eng.* – 2001. – Vol.6. – P. 213-230.
- 51 Allémann E., Leroux J.P., Gurny R. Polymeric nano- and microparticles for the oral delivery of peptides and peptidomimetics // *Adv Drug Delivery Rev.* – 1998. – Vol.34. – P. 171-189.
- 52 Wallace A.M. Novel immunoassays for clinically important hormones based on microencapsulated antibodies. In: Whateley T.L. (ed) // *Microencapsulation of Drugs*, Harwood Academic, Poststrasse. – 1992. – P. 243-253.
- 53 Park J.K., Chang H.N. Microencapsulation of microbial cells // *Biotechnol Adv.* – 2000. – Vol.18. – P. 303-319.
- 54 Aisina R.B. Effect of microencapsulated enzymes. In: Whateley T.L. (ed) // *Microencapsulation of Drugs*. – 1992. – Vol.1. – P. 215-231.
- 55 Whateley T.L. Microcapsules: preparation by interfacial polymerization and interfacial complexation and their applications. In: Benita S. (ed) // *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*, Marcel Dekker, New York. – 1996. – P. 349-375.
- 56 Wang J.C., Chen S.H., Xu Z.C. Synthesis and properties research on the nanocapsulated capsaicin by simple coacervation method // *J. Dispersion SciTechnol.* – 2008. – Vol.29. – P. 687-695.
- 57 Leimann F.V., Gonçalves O.H., Machado R.A.F., Bolzan A. Antimicrobial activity of microencapsulated lemongrass essential oil and the effect of experimental parameters on microcapsules size and morphology // *Mater Sci Eng.: C.* – 2009. – Vol.29. – P. 430-436.
- 58 Friend D.R. Polyacrylate resin microcapsules for taste masking of antibiotics // *J Microencapsul.* – 1992. – Vol.9. – P. 469-480.

- 59 Chiang Y.W., Wang T.H., Lee W.C. Chitosan coating for the protection of aminoacids that were entrapped within hydrogenated fat // *Food Hydrocolloids*. – 2009. – Vol.23. – P. 1057-1061.
- 60 Bayomi M.A. Aqueous preparation and evaluation of albumin-chitosan microspheres containing indomethacin // *Drug DevInd Pharm*. – 2004. – Vol.30. – P. 329-339.
- 61 Rahimnejad M., Mokhtarian N., Ghasemi M. Production of protein nanoparticles for food and drug delivery system // *African J Biotechnol*. – 2009. – Vol.8. – P. 4738-4743.
- 62 Santinho A.J.P., Pereira N.L., Freitas O.D., Collett J.H. Influence of formulation on the physicochemical properties of casein microparticles // *Int J Pharm*. – 1999. – Vol.186. – P. 191-198.
- 63 Mauguet M.C., Legrand J., Brujes L., et al. Gliadin matrices for microencapsulation processes by simple coacervation method // *J Microencapsul*. – 2002. – Vol.19. – P. 377-384.
- 64 Lazko J., Popineau Y., Renard D., Legrand J. Microcapsules based on glycinin-sodium dodecylsulfate complex coacervation // *J Microencapsul*. – 2004. – Vol.21. – P. 59-70.
- 65 Yang J., Keller M.W., Moore J.S., White S.R., Sottos N.R. Microencapsulation of isocyanates for self-healing polymers // *Macromolecules*. – 2008. – Vol.41(24). – P. 9650–9655.
- 66 Peters H.J.W., Bommel E.M.G.V., Fokkens J.G. Effect of gelatin properties in complex coacervation processes // *Drug DevInd Pharm*. – 1992. – Vol.18. – P. 123-134.
- 67 Tiyaboonthai W., Ritthidej G.C. Development of indomethacin sustained release microcapsules using chitosan-carboxymethyl cellulose complex coacervation // *J SciTechnol*. – 2003. – Vol.25. – P. 245-254.
- 68 Kong X.Z., Gu X., Zhu X., Zhang Z. Spreadable dispersion of insects expheromone capsules, preparation via complex coacervation and release control of the encapsulated pheromone component molecule // *Biomed Microdevices*. – 2009. – Vol.11. – P. 275-285.
- 69 Muloueen P.J. Recent developments on safer formulations of agrochemicals. In: Knowles D.A. (ed). // *Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. – 1998. – P. 121-157.
- 70 Sahlan M. Optimization of microencapsulation composition of menthol, vanillin, and benzyl acetate inside polyvinyl alcohol with coacervation method for application in perfumery // *IOP Conference Series, Materials Science and Engineering*, conference 1. – 2017. – Vol.214. – <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/214/1/012005/pdf> (05.11.2021).
- 71 Дюсенбиева К.Ж., Таусарова Б.Р., Кутжанова А.Ж. [и др.]. Золь-гель метод для получения целлюлозных материалов с антибактериальными свойствами // *Инновации в науке: сб. ст. поматер. L междунар. науч.-практ. конф., Новосибирск, СибАК* – 2015. – № 10(47). – С. 27-31.

- 72 Sánchez L., Sánchez P., Lucas A., Carmona M., Rodríguez J.F. Microencapsulation of PCMs with a polystyrene shell // *Colloid Polym Sci.*, DOI 10.1007/s00396-007-1696-7. – 2007. – P. 1377-1385.
- 73 Ma G. Microencapsulation of protein drugs for drugdelivery: Strategy, preparation, and applications // *Journal of Controlled Release.* – 2014. – Vol.193. – P. 324-340.
- 74 Айдарова С.Б., Шарипова А.А., Исаева А.Б., Ибрашев К.Н., Габдуллин М.Т., Миллер Р. Применение эмульсий, стабилизированных смесями полимер-ПАВ для инкапсулирования активных ингредиентов // IX Ежегодная Конференция Нанотехнологического общества России. – 2018. – С. 106.
- 75 Sharipova A., Aidarova S., Mutaliev B., Babayev A., Issakhov M., Issayeva A., Madibekova G., Grigoriev D., Miller R. The use of polymer and surfactants for the microencapsulation and emulsion stabilization // *MDPI Colloids Interfaces.* – 2017. – Vol.1(1). – P. 3. – <https://doi.org/10.3390/colloids1010003> (27.10.2021)
- 76 Van Os N.M. (Ed.). Nonionic Surfactant: Organic Chemistry // *Surfactant Sci. Ser.*, Marcel Dekker, New York. – 1997. – Vol.72. – P.291.
- 77 Mucic N. Thermodynamics, kinetics and rheology of surfactant adsorption layers at water/oil interfaces // *Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades "doctor rerum naturalium".* – 2012. – P.136.
- 78 Sharipova A., Kragel J., Miller R. Polyelectrolytes/surfactant mixtures in the bulk and at water/oil interfaces // *Advances in Colloid and Interface Science.* – 2014. – Vol.205. – P. 87-93.
- 79 Aveyard R., Binks B.P., Clint J.H. Emulsions stabilized solely by solid colloidal particles // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2003. – Vol.100-102. – P.503-546.
- 80 Binks B.P. Particles as surfactants—similarities and differences // *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* – 2002. – Vol.7. – P. 21-41.
- 81 Binks B.P., Horozov T.S. *Colloidal Particles at Liquid Interfaces* // Cambridge University Press. – 2006. – P.501.
- 82 Айдарова С.Б., Исаева А.Б., Тлеуова А.Б., Шарипова А.А., Григорьев Д.О., Миллер Р. Применение эмульсии Пикеринга для инкапсуляции гидрофобных агентов // Доклады НАН РК, Алматы. – 2016. – №5. – С.200-209.
- 83 Mittal V. (ed.). *Polymer nanocomposites by emulsion and suspension polymerization* // RSC Nanosci.&Nanotechnol., London. – 2011. – P. 317.
- 84 Cauvine S., Colver P.J., Bon S.A.F. Pickering stabilized miniemulsion polymerization: Preparation of clay armored latexes // *Macromolecules.* – 2005. – Vol.38. – P. 7887-7889.
- 85 Kim Y.J., Liu Y.D., Choi H.J., Park S.J. Facile fabrication of Pickering emulsion polymerized polystyrene/laponite composite nanoparticles and their electrorheology // *J. Colloid Interface Sci.* – 2012. – doi:10.1016/j.jcis.2012.12.040.
- 86 Binks B.P., Whitby C.P. Silica particle-stabilized emulsions of silicone oil and water: Aspects of emulsification // *Langmuir.* – 2004. – Vol.20. – P. 1130-1137.

- 87 Бабак В.Г. Высококцентрированные эмульсии. Физико-химические принципы получения и устойчивость // Успехи химии. – 2008. – Т.77. – №.8. – С. 729-756.
- 88 Whitby C.P., Fornasiero D., Ralston J. Effect of adding anionic surfactant on the stability of Pickering emulsions // J. Colloid Interface Sci. – 2009. – Vol.329. – P. 173-181.
- 89 Rao S.R. Surface Chemistry of Froth Flotation, NY, Plenum Publishers. – 2004. – Vol.2. – P. 758.
- 90 Tsamantakis C., Masliyah J., Yeung A., Gentzis T. The behavior of micro-bitumen drops in aqueous clay environments // J. Colloid Interface Sci. – 2005. – Vol.288. – P. 129-139.
- 91 Rousseau D. Fat crystals and emulsion stability // Food Res. Intl. – 2000. – Vol.33. – P. 3-14.
- 92 Frelichowska J., Bolzinger M.-A., Chevalier Y. Effect of solid particles content on properties of O/W Pickering emulsions // J. Colloid Interface Sci. – 2010. – Vol.351. – P. 348-356.
- 93 Tambe D.E., Sharma M.M. The effect of colloidal particles on fluid–fluid interfacial properties and emulsion stability // Adv. Colloid Interface Sci. – 1994. – Vol.52. – P. 1-63.
- 94 Huseynov E., Garibov A., Mehdiyeva R. TEM and SEM study of nano SiO<sub>2</sub> particles exposed to influence of neutron flux // Journal of Materials Research and Technology. – 2016. – Vol.3. – P. 213-218.
- 95 Hassander H., Johansson B., Tornell B. The mechanism of emulsion stabilization by small silica (Ludox) particles // Colloids Surf. – 1989. - Vol.40. – P. 93-105.
- 96 Subramaniam A.B., Mejean C., Abkarian M., Stone H.A. Microstructure, morphology, and lifetime of armored bubbles exposed to surfactants // Langmuir. – 2006. – Vol.22. – P. 5986-5990.
- 97 Medrzycka K., Zwierzykowski W. Adsorption of alkyltrimethylammonium bromides at the various interfaces // J. Colloid Interface Sci. – 2000. – Vol.230. – P. 67-72.
- 98 Pradines V., Fainerman V.B., Aksenenko E.V., Krägel J., Mucic N., Miller R. Adsorption of alkyl trimethylammonium bromides at the water/air and water/hexane interfaces // Colloids Surfaces A. – 2010. – Vol.371. – P. 22-28.
- 99 Mucic N., Kovalchuk N.M., Pradines V., Javadi A., Aksenenko E.V., Krägel J., Miller R. Dynamic properties of CnTAB adsorption layers at the water/oil interface // Colloids Surfaces A. – 2014. – Vol.441. – P. 825-830.
- 100 Loglio G., Pandolfini P., Miller R., Makievski A.V., Ravera F., Ferrari M., Liggieri L. Drop and bubble shape analysis as tool for dilatational rheology studies of interfacial layers, in: Möbius D., Miller R. (eds.) // Novel Methods to Study Interfacial Layers, Studies in Interfacial Science, Elsevier, Amsterdam. – 2001. – Vol.11. – P. 439-484.

- 101 Fainerman V.B., Lucassen-Reynders E.H. Adsorption of single and mixed ionic surfactants at fluid interfaces // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2002. – Vol.96. – P. 295-323.
- 102 Fainerman V.B., Miller R., Kovalchuk V.I. Influence of the two-dimensional compressibility on the surface pressure isotherm and dilational elasticity of dodecyldimethylphosphine oxide // *J. Phys. Chem. B.* – 2003. – Vol.107. – P. 6119-6121.
- 103 Landa G.D., Parrella L., Avagliano S., Ansanelli G., Maiello E., Cremisini C. Assessment of the potential ecological risks posed by antifouling booster biocides to the marine ecosystem of the Gulf of Napoli (Italy) // *Water Air Soil Pollut.* – 2009. – Vol.200. – P. 305-321.
- 104 Konstantinou I.K., Albanis T.A. Worldwide occurrence and effects of antifouling paint booster biocides in the aquatic environment: a review // *Environ. Int.* – 2004. – Vol.30. – P. 235-248.
- 105 Edgea M., Allen S.N., Turner D., Robinson J., Seal K. The enhanced performance of biocidal additives in paints and coatings // *Prog. Org. Coat.* – 2001. – Vol.43. – P. 10-17.
- 106 Morton L.H.G., Greenway D.L.A., Gaylarde C.C., Surman S.B. Consideration of some implications of the resistance of biofilms to biocides // *Int. Biodeterior. Biodegrad.* – 1998. – Vol.41. – P. 247-259.
- 107 Davison G., Lane B.C. Additives in water-borne coatings // *The Royal Society of Chemistry, U.K.* – 2003. – P.7-14.
- 108 Bitton G., Marshall K.C. Adsorption of microorganisms to surfaces // *John Wiley and Sons, Inc., New York.* – 1980. – P.439.
- 109 Fraddy D.S., Anouk B., Rens B., Glen D., Job K., Corne R., Peter W. Bacterial assay for the rapid assessment of antifouling and fouling release properties of coatings and materials // *J. Ind Microbiol Biotechnol.* – 2010. – Vol.37. – P. 363-370.
- 110 Yebra D.M., Kiil S., Weinell C.E., Dam-Johansen K. Effects of marine microbial biofilms on the biocide release rate from antifouling paints-A model-based analysis // *Prog. Org. Coat.* – 2006. – Vol.57.
- 111 Ibrahim W.A., Seman A.S.M., Nasir N.M., Sudin R. Performance of microencapsulated fungicide in exterior latex paint on wood substrate // *Pertanika.* – 1989. – Vol.12. – P. 409-412.
- 112 Tasca F., Antiochia R. Biocide Activity of Green Quercetin-Mediated Synthesized Silver Nanoparticles // *Journal Nanomaterials (Basel).* – 2020. – Vol.10(5):909. – PMC7279244.
- 113 Bechtold M., Valério A., Ulson de Souza A. A., de Oliveira D., Franco C. V., Serafim R. & Guelli U. Souza S. M. A. Synthesis and application of silver nanoparticles as biocidal agent in polyurethane coating // *Journal of Coatings Technology and Research.* – 2020. – Vol.17. – P.613–620.
- 114 Denyer S.P. // *Stewart, International Biodeterioration & Biodegradation.* – 1998. – Vol.41(3-4). – P. 261-268.

- 115 Kim A.D., Anderson J.E., Muellera S.A., Gaines W.A., Kendall A.M. // *Water Research*. – 2002. – Vol.36. – P. 4433-4444.
- 116 Maillard J.Y. // *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement*. – 2002. – Vol.92. – P. 16S-27S.
- 117 Russell A.D. // *International Biodeterioration & Biodegradation*. – 1998. – Vol.41(3-4). – P. 281-287.
- 118 Moon W., Kim J.C., Chung K., Seol D.J., Park E., Shim J., Kim M., Yoon . // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2003. – Vol.90. – P. 2933-2937.
- 119 Sauvet G., Dupond S., Kazmierski K., Chojnowski J. // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2000. – Vol.75. – P. 1005-1012.
- 120 Wang H.-H., Lin M. // *Journal of Polymer Reourse*. – 1998. – Vol.5(3). – P. 177-186.
- 121 Crotts G., Sheth A., Twist J., Ghebre-Sellassie I. Development of an enteric coating formulation and process for tablets primarily composed of a highly water-soluble, organic acid // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2001. – Vol.51. – P. 71-76.
- 122 Babu R.J., Sathigari S., Kumar M.T., Pandit J.K. Formulation of controlled release gellan gum macro beads of amoxicillin // *Current Drug Delivery*. – 2010. – Vol.7. – P. 36-43.
- 123 Sotthivirat S., Haslam J.L., Lee P.I., Rao V.M. Controlled porosity osmotic pump pellets of a poorly water-soluble drug using sulfobutyletherb-cyclodextrin, (SBE)7M-b-CD, as a solubilizing and osmotic agent // *J. Pharm. Sci.* – 2007. – Vol.98. – P. 2364-2374.
- 124 Hoffman A.S. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems // *J. Controlled Release*. – 2008. – Vol.132. – P. 153-163.
- 125 Varma J., Dubey N.K. Prospectives of botanical and microbial products as pesticides of tomorrow // *Current Science*. – 1999. – Vol.76. – P. 172-179.
- 126 Watanabe A., Takebayashi Y., Ohtsubo T., Furukawa M. Permeation of urea through various polyurethane membranes // *Pest Management Science*. – 2009. – Vol.65. – P. 1233-1240.
- 127 Aouada F.A., d. Moura M.R., Orts W.J., Mattoso L.H.C. Polyacrylamide and methylcellulose hydrogel as delivery vehicle for the controlled release of paraquat pesticide // *J Mater Sci*. – 2010. – Vol.45. – P. 4977-4985.
- 128 Bode L.E. A method to monitor release of an insecticide from granules into soil. *Pesticide formulations and application systems*. – 1992. – Vol.11. – P. 48-56.
- 129 Voinova O.N., Kalacheva G.S., Grodnitskaya I.D., Volova T.G. Microbial polymers as a degradable carrier for pesticide delivery // *Appl. Biochem. Microbiol.* – 2009 – Vol.45. – P. 384-388.
- 130 Romero-Cano M.S., Vincent B. Controlled release of 4-nitroanisole from poly(lactic acid) nanoparticles // *J. Controlled Release*. – 2002. – Vol.82. – P. 127-135.
- 131 Gupta A.K., Dey B.K. Microencapsulation for controlled drug delivery: a comprehensive review // *Sunsari Technical College Journal*. – 2012. – Vol.1. – Iss.1.
- 132 Григорьева М.В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически

биологически активных соединений // Биотехнология. – 2011. – Т.4. – №2. – С.9-23.

133 Roy A., Singh S.K., Bajpai J., Bajpai A.K. Controlled pesticide release from biodegradable polymers // Cent. Eur. J. Chem. – 2014. – Vol.12(4). – P. 453-469. – DOI: 10.2478/s11532-013-0405-2.

134 Ji Q., Miyahara M., Hill J.P., Acharya S., Vinu A., Suk B.Y., Yu J.S., Sakamoto K., Ariga K. Stimuli-free auto-modulated material release from mesoporous nanocompartment films // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – Vol.130. – №8. – P. 2376-2377.

135 Rosenbauer E.M., Wagner M., Musyanovych A., Landfester K. Controlled release from polyurethane nanocapsules via pH-, UV-light- or temperatureinduced stimuli // Macromolecules. – 2010. – Vol.43. – №11. – P. 5083-5093.

136 Skirtach A.G., Yashchenok A.M., Möhwald H. Encapsulation, release and applications of LbL polyelectrolyte multilayer capsules // Chem. Commun. – 2011. – Vol.47. – P. 12736.

137 Barman A.K., Verma S. Sunlight mediated disruption of peptide-based soft structures decorated with gold nanoparticles // Chem. Commun. (Camb). – 2010. – Vol.46. – №37. – P. 6992-6994.

138 De Geest B.G., Vandenbroucke R.E., Guenther A.M., Sukhorukov G.B., Hennink W.E., Sanders N.N., Demeester J., De Smedt S.C. Intracellularly degradable polyelectrolyte microcapsules // Adv. Mater. – 2006. – Vol.18. – №8. – P. 1005-1009.

139 Ochs C.J., Such G.K., Caruso F. Modular assembly of layer-by-layer capsules with tailored degradation profiles // Langmuir. – 2011. – Vol.27. – №4. – P. 1275-1280.

140 Itoh Y., Matsusaki M., Kida T., Akashi M. Enzyme-responsive release of encapsulated proteins from biodegradable hollow capsules // Biomacromolecules. – 2006. – Vol.7. – №10. – P. 2715-2718.

141 Ларионова Н.И., Дюшен Д., Кувре П., Оливон М., Греф Р. Разработка микро- и наносистем доставки лекарственных средств. // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2008. – Т. LII. – №1. – С. 48-56.

142 Abbaspourrad A., Carroll N.J., Kim S.-H., David A., Weitz D.A. Polymer microcapsules with programmable active release // J. Am. Chem. Soc. – 2013. – Vol.135(20). – P. 7744-7750.

143 Shukla P.G. Microcapsules modified with nanomaterial for controlled release of active agent and process for preparation thereof // Патент № WO2016199167 A2. – P. 1-21

144 Xu Y., Wang L., Tong Y., Xiang S., Guo X., Li J., Gao H., Wu X. Study on the preparation, characterization, and release behavior of carbosulfan/polyurethane microcapsules // Journal of Applied Polymer Science. – 2016. – Vol.30. – P. 204-220.

145 Tavares J.K., de Souza A.A.U., de Oliveira J.V., Priamo W.L., Selene M.A. de Souza G.U. Modeling of the controlled release of betacarotene into anhydrous ethanol from microcapsules. // Journal OpenNano. – 2016. – Vol.1. – P. 25-35.



- 146 Bilai V.I. Methods of experimental mycology. // Naukova Dumka, Kiev. – 1973. – P. 242.
- 147 Тлеуова А.Б. Дизайн и разработка микро- и нанокапсул гидрофобных агентов на основе эмульсий Пикеринга. Диссертация на соискание ученой степени доктора философии (PhD), Алматы. – 2015. – P. 1-114
- 148 Исаева А.Б., Айдарова С.Б., Шарипова А.А., Тлеуова А.Б., Григорьев Д.О. Микро- и нанокапсулы с оболочкой из полиуретана/ полимочевины и ядром из DCOIT. I. Синтез микро- и нанокапсул // Вестник НАН РК. – 2017. – № 5., серия химии и технологии. – 2017. – С. 178-185.
- 149 Aidarova S.B., Sharipova A., Issayeva A., Ibrashev K., Gabdullin M., Grigoriev D.O. Synthesis and study of the properties of containers of DCOIT with the polyurea shell // International journal of nanotechnology. International journal of nanotechnology. – 2019. – Vol.16. – P. 3-11.
- 150 Исаева А.Б., Айдарова С.Б., Шарипова А.А., Муталиева Б.Ж., Григорьев Д.О. Микро- и нанокапсулы с оболочкой из полиуретана/ полимочевины и ядром из DCOIT. II. Изучение кинетики высвобождения DCOIT из микро- и нанокапсул // Известия НАН РК. – 2017. – № 5., серия химии и технологии. – 2017. – С. 52-57.
- 151 Шарипова А.А., Исаева А.Б., Айдарова С.Б., Оспанова Ж.Б., Бектурсын А.Б. Изучение кинетики высвобождения липофильных ингредиентов из капсул с использованием синтетических и природных систем // Вестник КазНУ. – Серия химическая. – 2021. – 103(4). – С.28-33.
- 152 Vignati E., Piazza R., Lockhart T.P. Pickering emulsions: Interfacial tension, colloidal layer morphology, and trapped-particle motion // Langmuir. – 2003. – Vol.19. – P. 6650-6656.
- 153 Dong L., Johnson D. Surface tension of charge-stabilized colloidal suspensions at the water-air interface // Langmuir. – 2003. – № 19. – P. 10205–10209.
- 154 Pantoja M., Velasco F., Broekema D., Abenojar J., del Real J.C. The influence of pH on the hydrolysis process of  $\gamma$ -methacryloxypropyltrimethoxysilane, analyzed by FT-IR, and the silanization of electrogalvanized steel // J. Adhesion Sci. Techn. – 2014. – Vol.24. – P. 1131-1143.
- 155 Osterholtz F., Pohl E. Kinetics of the hydrolysis and condensation of organofunctional alkoxy silanes: a review // J. Adhesion SciTechnol. – 1992. – Vol.6. – P. 127-149.
- 156 Sadeghpour A., Pirolt F., Glatter O. Submicrometer-sized Pickering emulsions stabilized by silica nanoparticles with adsorbed oleic acid // Langmuir. – 2013. – Vol.29. – P. 6004-6012.
- 157 Muratalin M., Luckham P.F., Esimova A., Aidarova S., Mutaliyeva B., Madybekova G., Sharipova A., Issayeva A. Study of N-isopropylacrylamide-based microgel particles as a potential drug delivery agents // J. Colloids and Surfaces A. – 2017. – Vol.532. – P. 8-17.
- 158 Sacanna S., Kegel W.K., Philipse A.P. Spontaneous oil-in-water emulsification induced by charge-stabilized dispersions of various inorganic colloids // Langmuir. – 2007. – Vol.23. – P. 10486-10492.

- 159 Aidarova S., Issayeva A., Sharipova A., Grigoriev D. Investigation of the properties of micro- and nanocontainers with biocide. // European Colloid and Interface Society (ECIS), Ljubljana, Slovenia. – 2018. – PP. 1.48
- 160 Айдарова С.Б., Шарипова А.А., Тлеуова А., Бектурганова Н., Григорьев Д., Исаева А. Способ получения микро- и нанокапсул с антифрикционными свойствами // Патент на изобретение - № 33998, дата регистрации 05.11.2019. – С. 1-5.
- 161 Aidarova S.B., Sharipova A.A., Issayeva A., Mutaliyeva B.Zh., Tleuova A.B., Grigoriev D.O., Kudasova D., Dzhakasheva M. and Miller R. Synthesis of submicrocontainers with “green” biocide and study of their antimicrobial activity // MDPI “Colloids and Interfaces” – 2018. – Vol.2. – P. 1-13.
- 162 Tleuova A., Aidarova S., Bekturganova N., Sharipova A., Issayeva A., Schenderlein M., Grigoriev D. Dependence of  $\gamma$  – methacryloxypropyl trimethoxysilane capsules size on silica dioxide nanoparticles concentration an demulsification duration // III International Conference of Industrial Technologies and Engineering. – 2016. – Shymkent, Kazakhstan. – P. 247-252.
- 163 Айдарова С., Шарипова А., Исаева А., Бектурсын А., Мадыбекова Г. Исследование параметров полимеризации микро- и наноконтейнеров // Вестник КазННТУ. – 2019. – №3.
- 164 Рознятовский В.А., Гришин Ю.К., Кашин А.Н. Тройной ЯМР  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}, ^2\text{H}\}$  – прецизионный количественный метод изучения дейтерозамещенных органических соединений // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. – 2013. – Т.54. – № 3. – P. 168-173.
- 165 Streitwieser A., Heathcoch C.H., Kosower E.M. Introduction to organic chemistry // Prentice Hall, New Jersey. – 1998. – P. 255.
- 166 Directive 98/8/EC on the placing of biocidal products on the market. Dossier for the inclusion of an active substance in the Annex 1 4,5-Dichloro-2-octyl-2H-isothiazol-3-one (DCOIT). – 2006. – P. 1-89.
- 167 Aidarova S.B., Issayeva A.B., Sharipova A.A., Grigoriev D.O., Miller R., Seilkhanov T.M., Babayev A.A., Issakhov M.O. Analysis of NMR Spectra of Submicro-Containers with Biocide DCOIT // MDPI “Colloids and Interfaces”. – 4(4). – Vol.56, Basel, Switzerland, Web of Science. – 2020.
- 168 Айдарова С.Б., Ибрашев К.Н., Габдуллин М.Т., Шарипова А.А., Исаева А.Б., Григорьев Д. Исследование свойств и антимикробной активности микроинкапсулированного 4,5-дихлор-2-п-октил-4-изотриазолин-3-он против биообрастания // IX Ежегодная Конференция Нанотехнологического общества России. – 2018. – С. 98.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

«Утверждаю»

Директор Южно-Казахстанского  
регионального филиала РГП на ПХВ  
«Республиканская ветеринарная  
лаборатория»

Калдыбеков С.Б.

03 2019 г.



### АКТ

#### опытных испытаний по оценке антимикробной активности DCOIT, инкапсулированного в микро- и наноконтейнеры

Мы ниже подписавшиеся от Южно-Казахстанского областного филиала РГП на ПХВ «Республиканская ветеринарная лаборатория» в лице Калтаева Аскар Жорабековича с одной стороны, и от Казахского Национального исследовательского технического университета имени К.И. Сатпаева, профессор Айдарова Сауле Байляровна, от Южно Казахстанского государственного университета им. М.Ауэзова к.х.н. Муталиева Ботагоз Жаксылыковна и PhD докторант специальности «Наноматериалы и нанотехнологии» Исаева Асем Бахытжановна с другой стороны, составили настоящий акт в том, что с 10 января по 15 февраля 2019 г. проведены испытания по оценке антимикробной активности DCOIT, инкапсулированного в микро- и наноконтейнеры на стойкость к воздействию плесневых грибов.

Исследования проводились в 4-х этапах: отбор образцов, подготовка к испытаниям, контроль жизнеспособности спор грибов, проведение испытаний.

Для проверки антимикробного действия покрытий, были проведены тесты антимикробной активности модельных покрытий с этими наноконтейнерами:

Для проведения испытаний были использованы следующие виды микроорганизмов: *Aspergillus niger*, *Aspergillus awamori*, *Bacillus cereus*, *Fusarium verticillioides*.

Биологические тесты проводили с использованием чашек Петри с агаровой средой Чапекс-Докса для изучения противомикробной активности. Питательные среды предварительно смешивали с пустыми наноконтейнерами, наноконтейнерами с биоцидом и активным агентом в свободной форме, а затем инокулировали 100 мкл суспензии тестируемых грибов или суспензией тестируемого микроорганизма *Bacillus cereus*. Образец фильтровальной бумаги, пропитанный биоцидом в свободной и

инкапсулированной форме, использовался для оценки их антимикробной активности против грибов *Aspergillusniger*. Чашки Петри инкубировали при  $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  в течение 5 дней. Период хранения для наблюдения зоны ингибирования составлял от 5 до 30 дней. Ингибирование роста определяли путем измерения диаметра зон микробного роста. Ингибирование роста рассчитывали по уравнению:

$$\text{Ингибирование роста (\%)} = [(D_c - D_t) / D_c] \times 100 \quad (1)$$

где,  $D_c$  - диаметр колонии микроорганизмов в контрольной серии,

$D_t$  - диаметр колонии микроорганизмов в серии испытаний.

Для оценки антимикробной активности субмикроконтейнеров, нагруженных биоцидом, был применен метод диффузии в агар и метод пропитанного диска. Полную зону ингибирования измеряли во всех случаях систем, содержащих субмикроконтейнеры с биоцидом в агаре. В случае полых наноконтейнеров антимикробная активность в этих тестах не наблюдалась. Было обнаружено, что оптимизированные микрочастицы имеют устойчивый профиль высвобождения *invitro* (50% противогрибковой активности наблюдался на 5-й день исследования).

Использование инкапсулированного биоцида для подавления роста колоний бактерий *Bacillus cereus* также демонстрирует одинаково положительные результаты, но через 10 дней свободный биоцид демонстрирует меньшую эффективность.

Инкапсулированный биоцид характеризуется длительным временем антимикробной активности по сравнению со свободным биоцидом.

Результаты подавления роста колоний плесени (микрогрибок) *Fusarium verticillioides*.

Введение в систему инкапсулированного биоцида заметно уменьшает скорость роста колоний микрогрибка (*Fusarium verticillioides*), даже по сравнению с тем же количеством биоцида, введенного в систему в свободном виде.

Профиль активности свободного и инкапсулированного тестируемого биоцида принимали участие против *Aspergillus awamori*, используя дозу наноконтейнеров и свободный биоцид 10 мг / чашка Петри, что давало полное ингибирование роста. Такой же эффект имел место и у других тестируемых микроорганизмов. Но по полученным результатам противогрибковая активность свободного DCOIT снижалась примерно на 10% после периодов хранения 5 дней.

После хранения 30 дней противогрибковая активность биоцида стала настолько слабой, а инкапсулированный биоцид все еще сохраняет всю свою противогрибковую активность даже после 30 дней хранения.

Оптимальное соотношение концентраций для составляющих микроконтейнеров составляет 1,6 г TPM, 0,16 г DCOIT, 2 г Ludox.

**Заключение.** В ходе проведения испытаний антимикробной активности DCOIT, инкапсулированного в микро- и наноконтейнеры на стойкость к воздействию плесневых грибов установлено, что биоцид в микроконтейнерах (1,6 г ТРМ, 0,16 г DCOIT, 2 г Ludox) показал лучший результат в ингибировании роста микроорганизмов, который достигает 69-70% по сравнению со свободной формой биоцида, где ингибирование составляет 52-55%.

Таким образом, можно сделать вывод, что инкапсулированная биоцидная добавка в среде и покрытии обладает высоким потенциалом реализации для промышленного применения.

 Калтаев А.Ж.

 Айдарова С.Б.

 Муталиева Б.Ж.

 Исаева А.Б.