

Супрамолекулярные наноконтейнеры на основе гидрофобизированного каликс[4]резорцина: модификация геминальными ПАВ и полиэлектролитом

Э. А. Васильева,^{a,b@} Ф. Г. Валеева,^a О. Е. Елисеева,^b С. С. Лукашенко,^a
М. Н. Сайфутдинова,^b В. М. Захаров,^b Е. Л. Гаврилова,^b Л. Я. Захарова^{a,b}

^aИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, 42008 Казань, Россия

^bКазанский национальный исследовательский технологический университет, 420015 Казань, Россия

@E-mail: vasilevaelmira@mail.ru

Методами спектрофотометрии, флуориметрии и динамического рассеяния света исследованы агрегационные и солюбилизирующие свойства систем на основе катионных гидроксиэтилированных геминальных поверхностно-активных веществ (ПАВ) различной гидрофобности и нового амфифильного каликс[4]резорцина с аланиновым остатком по верхнему ободу и н-нонильным заместителем по нижнему ободу по отношению к спектральным зондам (Судан I, куркумин). Определены значения критической концентрации агрегации (ККА) и размеры агрегатов. В случае менее гидрофобного ПАВ исследовано влияние полиакриловой кислоты (ПАК) на агрегационную и солюбилизирующую активность. При взаимодействии компонентов наблюдали снижение ККА по сравнению с критической концентрацией мицеллообразования индивидуальной мицеллярной системы. Солюбилизирующая активность систем в присутствии ПАК в значительной степени зависит от природы гостя. В случае Судана I происходит усиление солюбилизирующих свойств при переходе от индивидуального раствора ПАВ к смешанным системам, а солюбилизация куркумина становится менее эффективной при введении полиэлектролита.

Ключевые слова: Наноконтейнеры, солюбилизация, каликс[4]резорцин, геминальные ПАВ, полиэлектролит, самоорганизация.

Supramolecular Nanocontainers Based on Hydrophobized Calix[4]resorcinol: Modification by Gemini Surfactants and Polyelectrolyte

E. A. Vasilieva,^{a,b@} F. G. Valeeva,^a O. E. Yeliseeva,^b S. S. Lukashenko,^a
M. N. Saifutdinova,^b V. M. Zakharov,^b E. L. Gavriloa,^b and L. Ya. Zakharova^{a,b}

^aA.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088 Kazan, Russia

^bKazan National Research Technological University, 420015 Kazan, Russia

@E-mail: vasilevaelmira@mail.ru

Supramolecular systems based on amphiphilic compounds can be used as hosts (nanocontainers) for practically useful synthetic or natural substrates. The use of the calixarene platform makes it possible to significantly expand the host-guest interactions due to the participation of the hydrophobic cavity and the directed functionalization of the upper or lower rim. The low water solubility of such systems significantly restricts their use in biotechnology. This problem can be solved by non-covalent modification of the calixarene platform with micelle-forming surfactants and polyelectrolytes. New amphiphilic calix[4]resorcinol (CR), functionalized with alanine residues on the upper rim was used

as a macrocyclic matrix. CR solubilization is carried out in aqueous micellar solutions of gemini (dicationic) surfactants of different hydrophobicity 16-12-16 (OH) and 12-6-12 (OH). In the case of a less hydrophobic surfactant, 12-6-12 (OH), ternary CR-12-6-12 (OH)-polyacrylic acid (PAA) system was used. The mechanism of interaction of components in surfactant-CR binary system might be different depending on the nature of calixarene. The value of the critical micelle concentration (CMC) found by fluorescence spectroscopy decreases in the presence of CR in the case of a more hydrophobic surfactant 16-12-16 (OH) from 0.06 mM to 0.01 mM and increases in the case of 12-6-12 (OH). The reason of different effects may be caused by different localization of the CR molecule or different mechanism of interaction of the components of the binary system: solubilization by surfactant micelles or the formation of mixed type aggregates.

Supramolecular systems 12-6-12 (OH)-CR were investigated as nanocontainers for the spectral probe Sudan I and a drug curcumin. Calculation of solubilization capacity showed that individual micelles 12-6-12(OH) effectively bind molecules of both guests, Sudan I and curcumin. Binary surfactant-CR systems are less effective nanocontainers: the solubilization capacity decreases twice compared with individual surfactant. Probably this may be caused by competition between guest molecules and the CR. Structural changes occurring upon the transition from an individual to a binary system are confirmed by dynamic light scattering. The particle size increases sharply in binary systems. The hydrodynamic diameter of the individual surfactant micelles D_h is 6-8 nm and 12-6-12 (OH)-CR mixed aggregate is $D_h \geq 100$ nm, which is in accordance with the assumption of morphological rearrangements micelle-vesicle and with literature data.

The addition of the polyelectrolyte component allows increasing the colloidal stability of the systems and further reducing the aggregation threshold. Mixed systems PAA-12-6-12 (OH) at different concentrations of surfactants and a fixed concentration of polyelectrolyte (1, 3, and 5 mM) were studied. A decrease of the value of the CAC , binary systems is observed for all systems compared with the CMC of an individual solution of 12-6-12 (OH). An increase of the concentration of PAA from 1 to 5 mM has a negligible effect on the value of the CAC . The solubilization activity of the binary system 12-6-12 (OH)-PAA depends significantly on the nature of the guest. In the case of Sudan I, the solubilization properties increase in passing from an individual surfactant solution to mixed systems, and the solubilization of curcumin becomes less effective after addition of polyelectrolyte. The most probable reason is the different localization of guest molecules in mixed aggregates. A solubilization of curcumin was studied only in the ternary system 12-6-12 (OH)-CR-PAA: the maximum solubilization capacity is observed for individual micellar solutions and decreases in the presence of both components.

Thus, mixed supramolecular systems with improved properties can be used as nanocontainers for practically significant diagnostic probes and drugs.

Keywords: Nanocintainers, solubilization, calix[4]resorcinol, gemini surfactants, polyelectrolyte, self-assembly.

Введение

Супрамолекулярные системы на основе амфифильных соединений находят широкое применение в современных технологиях в области катализа, медицины, пищевой промышленности.^[1-2] Это обусловлено способностью амфифилов к самоорганизации с образованием в области низких концентраций агрегатов, содержащих наноразмерные домены (компарменты) с градиентом свойств в направлении от периферии к ядру (полярность, вязкость и др.).^[3] Эти агрегаты могут выступать в качестве хозяев (наноконтейнеров) в отношении практически полезных субстратов синтетического или природного происхождения, модифицируя их свойства в соответствии с конкретной задачей. Использование каликсареновой платформы позволяет значительно расширить спектр межмолекулярных взаимодействий гость-хозяин за счет участия гидрофобной полости (инклюзивные взаимодействия) и направленной функционализации верхнего или нижнего обода. Подобный мультицентровый характер взаимодействия в сочетании с эффектом молекулярного распознавания, присущего макроциклическим рецепторам, и низкой токсичностью делает каликсареновые наноконтейнеры привлекательными для инкапсулирования лекарственных препаратов и диагностических зондов. Существен-

ным ограничением для использования таких систем в биотехнологии является их низкая растворимость в воде. Эта проблема может быть решена путем нековалентной модификации каликсареновой платформы мицеллообразующими ПАВ и полиэлектролитами.

Ранее в наших работах показано синергетическое усиление агрегационной и функциональной активности при переходе от индивидуальных растворов амфифильных соединений к бинарным системам ПАВ-каликсарен и ПАВ-полимер.^[4-9] В данной работе при выборе соединений руководствовались критериями, применяемыми к биотехнологическим разработкам: экологичность, низкие концентрации компонентов, биосовместимость, низкая токсичность и пр. В качестве макроциклической матрицы использовали новый амфифильный каликс[4]резорцин (КР), функционализированный природными (аминокислотными) остатками по верхнему ободу. Солюбилизацию КР проводили в водных мицеллярных растворах геминальных (дикатионных) ПАВ различной гидрофобности 16-12-16(OH) и 12-6-12(OH) (Рисунок 1). Геминальные ПАВ – это димерные амфифильные соединения, содержащие две головные группы с присоединенными к ним алкильными радикалами, соединенные спейсерным фрагментом.^[10,11] Геминальные ПАВ имеют низкие значения критической концентрации мицеллообразования (ККМ), что позволяет значительно

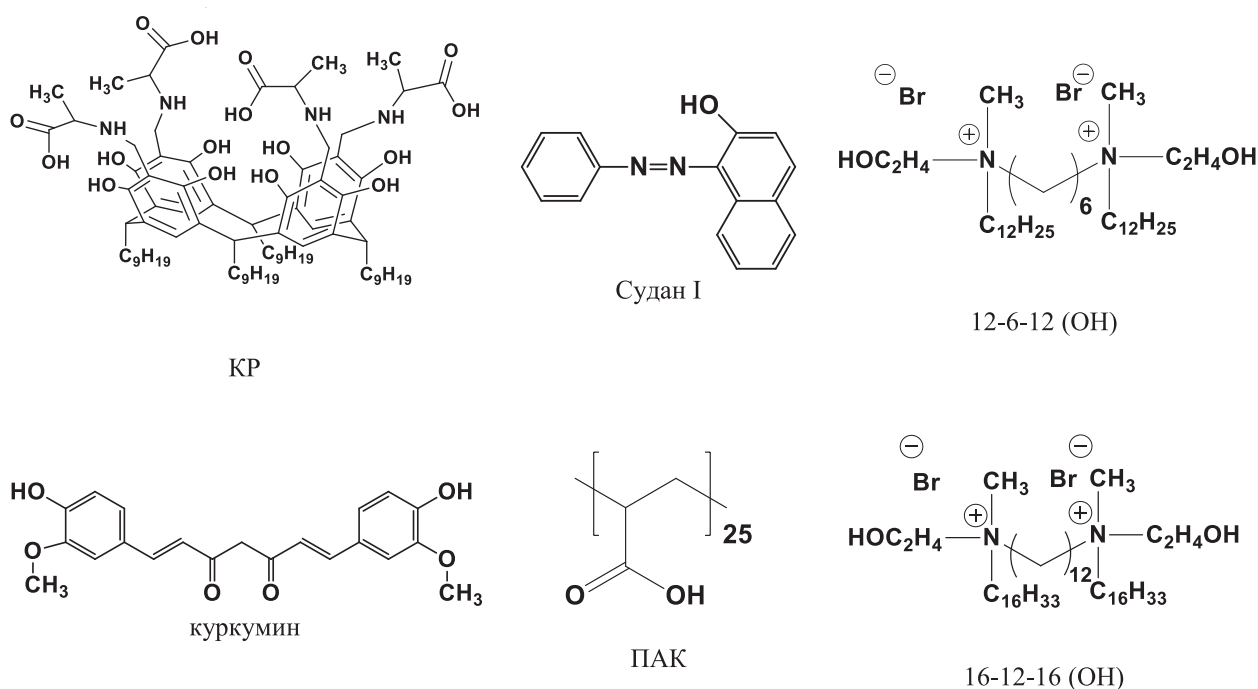


Рисунок 1. Структурные формулы каликс[4]резорцина (КР), геминальных ПАВ, полиакриловой кислоты (ПАК), спектрального зонда Судан I и лекарственного препарата куркумин.

снижать их дозировки. В случае менее гидрофобного ПАВ 12-6-12(OH) использовали тройную систему КР-12-6-12(OH)-полиакриловая кислота (ПАК). Введение полиэлектролита позволяет снижать порог агрегации, стабилизировать состав наноконтейнеров за счет введения ковалентно связанной компоненты, а также декорировать поверхность pH-чувствительными группами для контроля свойств наноконтейнеров.

Экспериментальная часть

Используемые соединения

Спектральные и флуоресцентные зонды (пирен, Судан I, куркумин (Sigma-Aldrich)) использовали без предварительной очистки. Дикалионные геминальные ПАВ 12-6-12(OH) (гексанедил-1,6-бис(гидроксиэтилметилдодециламмоний бромид)), 16-12-16(OH) (додеканедил-1,12-бис(гидроксиэтилметилгексадециламмоний бромид)) были синтезированы в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова по методике.^[12] Строение полученного соединения было подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии. В качестве полиэлектролита была выбрана полиакриловая кислота (ПАК, $M_n=1800$ г/моль, фирмы «Aldrich»).

Синтез каликс[4]резорцина КР проведен по методике, описанной ранее.^[13] К навеске исходной каликсареновой матрицы, содержащей нонильный заместитель, в 10 мл смеси бензола и этанола (соотношение 1:1 по объему) последовательно добавляли при перемешивании D,L-аланин, растворенный в воде, и 40 % водный раствор формальдегида. Реакционную смесь выдерживали 4 часа при кипении, затем охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Осадок промывали водой и свежеперегранным этиловым спиртом, сушили

в вакууме масляного насоса до постоянного веса. Полученный порошок бежевого цвета был охарактеризован методами ЯМР и ИК спектроскопии, элементарным анализом. Спектры ^1H ЯМР записаны на спектрометре Bruker MSL-400 с рабочей частотой 400 МГц. ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400–4000 cm^{-1} . Кристаллические образцы исследовали в таблетках KBr.

Все растворы были приготовлены с использованием бидистиллированной воды.

Методы исследования

Спектрофотометрия

Спектры поглощения фиксировали на спектрофотометре Specord 250 Plus с использованием кварцевых кювет толщиной 2 и 5 мм. Для определения критической концентрации агрегации методом спектрофотометрии предварительно во все исследуемые растворы добавляли навеску красителя Судан I или пищевого красителя куркумина массой $m=0.0014$ г. Спектрофотометрические данные были использованы для определения солубилизационной емкости (S) мицеллярных систем: $S=b/\varepsilon$, где b – наклон зависимости $A/l=f(C)$, ε – коэффициент экстинкции Судана I (8700 $\text{mol}^{-1}\cdot\text{l}\cdot\text{cm}^{-1}$), куркумина (60500 $\text{mol}^{-1}\cdot\text{l}\cdot\text{cm}^{-1}$), A – оптическая плотность, l – толщина кюветы, см, C – концентрация ПАВ, $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$.

Флуориметрия

Спектры флуоресценции фиксировали на спектрофлуориметре Cary Eclipse. Исходный раствор пирена ($C=6\cdot 10^{-4}$ М) был приготовлен в этаноле. В каждую исследуемую серию растворов с различной концентрацией ПАВ вводили 5 мкл пирена так, чтобы концентрация пирена в кювете была $C=1\cdot 10^{-6}$ М. Интенсивность флуоресценции пирена фиксировали в диапазоне длин волн 350–500 нм; длина волны возбуждения 335 нм. Соотношение интенсивностей первого и третьего пиков в спек-

тре пирена I_1/I_3 чувствительно к полярности среды, поэтому широко используется для идентификации образования мицелл, содержащих области с различной микрополярностью. Значение ККМ определяли по излому на графиках зависимостей I_1/I_3 от концентрации ПАВ.

Тензиометрия

Поверхностное натяжение определяли методом отрыва кольца с помощью тензиометра К6 фирмы Kruss (Германия). Принцип определения основан на появлении излома на графике зависимости «поверхностное натяжение – $\lg C_{\text{ПАВ}}$ ».

Динамическое и электрофоретическое рассеяние света

Размеры и дзета потенциал агрегатов исследуемых систем определяли на фотонном корреляционном спектрометре динамического рассеяния света ZetaSizer Nano (фирмы «Malvern», Великобритания). Источником лазерного излучения служил He-Ne газовый лазер мощностью 10 мВт и длиной волны 633 нм. Угол рассеяния света составлял 173°. Эффективный диаметр рассчитывали из коэффициентов диффузии по уравнению Стокса-Эйнштейна для сферических частиц: $D=kT/6\pi\eta r$, где k – константа Больцмана; T – абсолютная температура; η – вязкость растворителя.

Турбидиметрия

Фазовое поведение систем ПАВ–полиэлектrolит исследовали на спектрофотометре «Specord 250» Plus (Германия). К раствору определенной концентрации ПАВ добавляли фиксированный объем раствора полиэлектролита, выдерживали смесь в течение двух минут и измеряли значение оптической плотности раствора при длине волны 500 нм. С появлением в растворах мутности значение оптической плотности резко возрастало.

Результаты и обсуждение

Амфифильные каликсарены являются макроциклическими аналогами ПАВ, способными к самоорганизации. Однако вследствие специфической геометрии для них характерна модель ассоциации отличная от классических ПАВ.^[14,15] Это позволяет использовать бинарные системы ПАВ–каликсарен для конструирования наноконтейнеров с гибридной моделью ассоциации и контролируемым процессом связывания–высвобождения биологически активных гостей.^[16–18] Кроме того, системы доставки на основе каликсареновой платформы могут усиливать терапевтический эффект лекарственных препаратов.^[19]

Нами синтезирован амфифильный каликс[4]резорцин, содержащий нонильные радикалы на нижнем ободе и аминокислотные фрагменты на верхнем ободе. Аланиновый остаток содержит ионогенные группы, характеризующиеся значениями pK_a 2.34 и 9.6 для карбоксильной и аминогрупп, соответственно, а также величиной изоэлектрической точки 6.11. Поэтому в нейтральной области pH молекула КР существует в цвиттер-ионной форме. Для повышения растворимости КР в водных средах нами исследованы гидроксиэтилированные геминальные ПАВ 12-6-12(ОН) и 16-12-16(ОН). В качестве примера на Рисунке 2 представлены спектрофотометрические данные для системы 12-6-12(ОН)-КР, из которых видно, что в области концентраций $\text{ПАВ} \geq \text{ККМ}$ происходит увеличение интенсивности

полосы поглощения при $\lambda=290$ нм, соответствующей молекуле КР, что отражает рост концентрации КР в водном мицеллярном растворе.

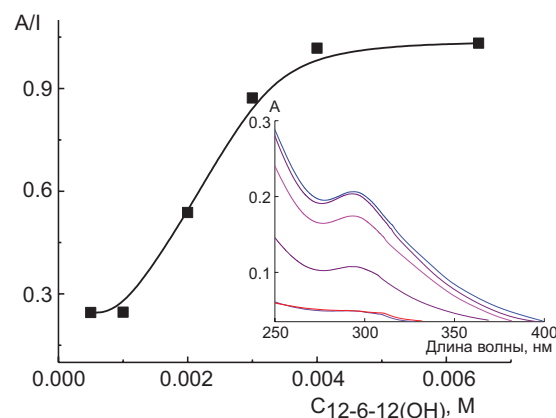


Рисунок 2. Увеличение растворимости КР в присутствии геминального ПАВ 12-6-12 (ОН), контролируемое спектрофотометрически по увеличению интенсивности полосы поглощения при 290 нм; ширина кюветы 0.2 см; 25 °С. На вставке – спектр водного бинарного раствора 12-6-12(ОН)-КР при различных концентрациях ПАВ.

В зависимости от природы компонентов в бинарных растворах ПАВ–КР механизм их взаимодействия может быть различен: может наблюдаться либо солюбилизация в неполярном ядре мицелл, либо образование смешанных агрегатов, что типично для амфифильных каликсаренов. В обоих случаях можно ожидать влияния КР на агрегационные характеристики ПАВ: ККМ, гидродинамический диаметр агрегатов и др. На рисунке 3 приведены данные флуоресцентной спектроскопии для бинарных систем на основе геминальных ПАВ и КР. Как видно, значение ККМ, определяемое по излому на графиках $I_1/I_3 - C_{\text{ПАВ}}$, снижается в присутствии КР в случае более гидрофобного ПАВ 16-12-16(ОН) с 0.06 мМ до 0.01 мМ и несколько возрастает в случае 12-6-12(ОН) (Таблица 1). Причиной различного эффекта может быть различная локализация молекулы КР или разный механизм взаимодействия компонентов бинарной системы: солюбилизация КР мицеллами ПАВ или образование агрегатов смешанного типа.

Супрамолекулярные системы 12-6-12(ОН)-КР были исследованы в качестве наноконтейнеров для спектрального зонда Судан I и лекарственного вещества куркумин. Оба соединения плохо растворимы в воде и в отсутствие мицелл спектрально не идентифицируются. На Рисунке 4 приведены данные электронной спектроскопии, иллюстрирующие процесс солюбилизации гидрофобных гостей в мицеллярных наноконтейнерах. При концентрациях ПАВ, близких к началу агрегации в индивидуальной и бинарной системах, происходит резкое увеличение интенсивности поглощения при длине волны, соответствующей максимуму в электронных спектрах обоих соединений. Расчет солюбилизационной емкости (Таблица 1) показал, что индивидуальные мицеллы 12-6-12(ОН) эф-

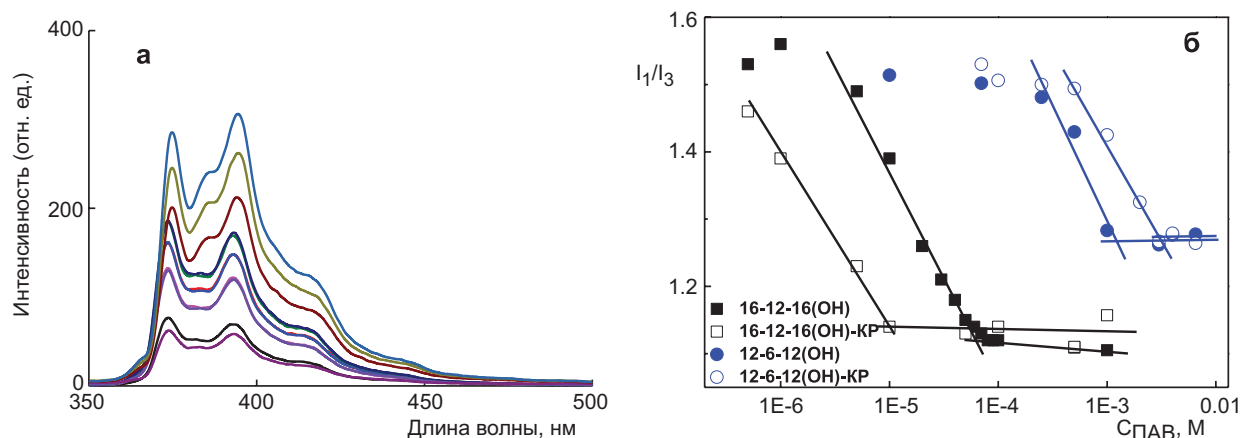


Рисунок 3. Спектры флуоресценции пирена в системе 16-12-16(OH)-KP (а). Отношение интенсивностей первого и третьего пиков спектра флуоресценции пирена от концентрации 16-12-16(OH) в системе 16-12-16(OH)-KP и индивидуальной системе 16-12-16(OH), 25 °C (б).

Таблица 1. Значения ККМ (ККА) и сольбилизационной емкости (S) для бинарных и тройных систем на основе геминального ПАВ 12-6-12 (OH).

система	ККМ (ККА) _{фл.} мМ	ККМ (ККА) _{сольоб.} , мМ		$S \times 10^3$, моль красителя/моль ПАВ	
		Судан I	куркумин	Судан I	куркумин
12-6-12 (OH)	1	1.1	1.9	57	73.8
12-6-12(OH)-ПАК*	—	1.5 (0.7)	1.4 (0.75)	113 (75)	36.6
12-6-12 (OH)-KP	3	1.5	2.1	28	36.6
12-6-12(OH)-KP-ПАК*	—	—	1.7	—	38.9 (14.4)

*концентрация ПАК 1 мМ

в скобках приведены данные, полученные при наличии двух критических точек на зависимостях.

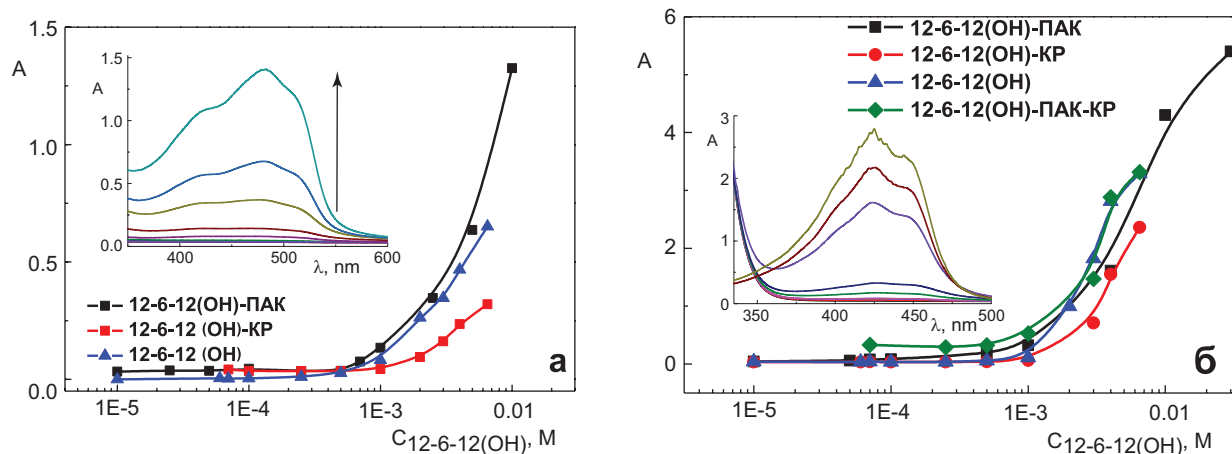


Рисунок 4. Зависимость оптической плотности Судана I (а) и куркумина (б) при 495 и 427 нм соответственно, от концентрации ПАВ в индивидуальной, бинарной и тройной системах; $C_{\text{ПАК}} = 1$ мМ, 25 °C. На вставках спектры поглощения Судана I (а) и куркумина (б), 25 °C, $l = 0.2$ см.

фактивно связывают молекулы обоих гостей, Судана I и куркумина. Бинарные системы ПАВ–KP являются менее эффективными наноконтейнерами: для них наблюдается снижение сольбилизационной емкости примерно в 2 раза по сравнению с индивидуальными ПАВ. Возможно, это обусловлено конкуренцией между

молекулами гостей и KP. Снижение эффективности связывания гидрофобных соединений в бинарных системах ПАВ–KP отмечено в наших работах^[16–18] и было использовано для конструирования наноконтейнеров с контролируемым высвобождением лекарственных молекул и зондов. Такие системы характеризуются

гибридной моделью самоорганизации и способны к формированию суперамфифильных наноконтейнеров с лабильной морфологией, склонных к структурным перестройкам мицелла–везикула.^[16–22] Структурные изменения при переходе от индивидуальной к бинарной системе подтверждаются данными о размерах агрегатов (Рисунок 5). В бинарных системах происходит резкое возрастание размера частиц. Гидродинамический диаметр (D_h) индивидуальных мицелл ПАВ составляет 6–8 нм.^[23] Согласно данным Рисунок 5 в бинарных системах 12-6-12(ОН)-КР $D_h \geq 100$ нм, что находится в соответствии с предположением о морфологической перестройке мицелла-везикула и с литературными данными.^[24]

Введение полимерной компоненты позволяет повысить коллоидную стабильность систем и еще более снизить порог агрегации, что особенно актуально в случае менее гидрофобного геминального ПАВ 12-6-12(ОН). Системы на основе катионных ПАВ и полиэлектролитов привлекают широкое внимание исследователей. Самоорганизация катионных ПАВ в присутствии полианионов исследована различными методами, включая изотермы связывания, седиментационные методики, вискозиметрию, динамическое рассеяние света, при варьировании молекулярной массы полиэлектролита и ионной силы растворов.^[25–28] Как правило, в бинарных системах происходит сниже-

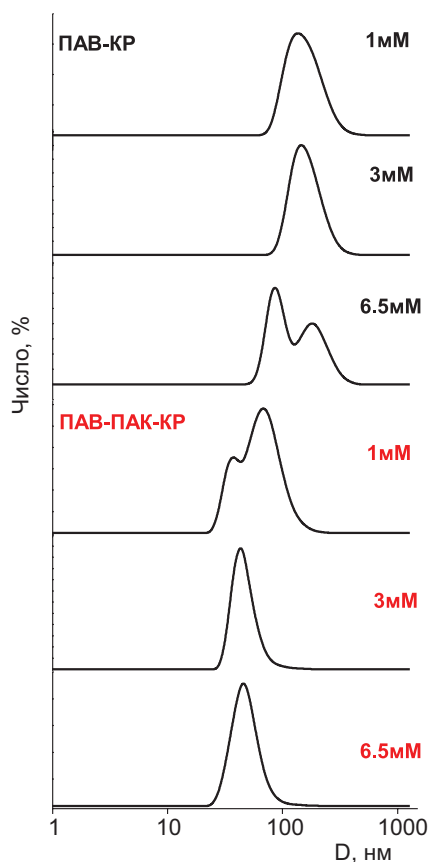


Рисунок 5. Распределение агрегатов по размерам, усредненное по интенсивности, в бинарной системе 12-6-12(ОН)-КР и тройной системе 12-6-12(ОН)-КР-ПАК; 25 °С.

ние ККА по сравнению с индивидуальными мицеллами ПАВ. Индивидуальный раствор ПАК был исследован нами ранее.^[28] В настоящей работе исследованы смешанные системы ПАК – 12-6-12(ОН) при различной концентрации ПАВ и фиксированной концентрации полиэлектролита 1, 3 и 5 мМ. При естественных условиях рН раствора ПАК составляет около 4, что соответствует степени ионизации ~8 %, т.е. в таких условиях поликислота в индивидуальных и смешанных системах ведет себя как слабый полиэлектролит. Использование полиэлектролитов приводит к дополнительному вкладу электростатических взаимодействий в процесс агрегации и взаимодействия с молекулой гостя. Вместе с тем фазовое поведение бинарных систем на основе противоположно заряженных амфифильных и полимерных компонентов может осложняться образованием области гетерогенности и сопровождаться образованием осадка. Поэтому прежде чем исследовать агрегационные характеристики бинарных систем 12-6-12(ОН) – ПАК, было изучено их фазовое поведение. Этот процесс контролировали методом турбидиметрии, фиксируя оптическую плотность образцов при $\lambda=500$ нм (Рисунок 6). При очень низкой концентрации ПАВ смеси прозрачные, и предполагается, что образующиеся комплексы ПАВ–ПЭ растворяются полностью. Когда концентрация ПАВ увеличивается, и количество зарядов ПАВ приближается к числу зарядов полиэлектролитной цепи (точка нейтрализации), растворы становятся мутными и достигают максимума оптической плотности. При дальнейшем росте концентрации ПАВ оптическая плотность снижается, и растворы постепенно становятся снова прозрачными. Как известно, заряд стабилизирует коллоидные системы и препятствует слипанию частиц. Введение полиэлектролита приводит к нейтрализации заряда, дестабилизации частиц, что сопровождается выпадением осадка. С увеличением концентрации ПАВ в системе появляется избыточный заряд, и система снова становится стабильной. Данные, представленные на Рисунок 6, показывают, что с увеличением концентрации ПАК область гетерогенности сдвигается в сторону более концентрированных растворов ПАВ.

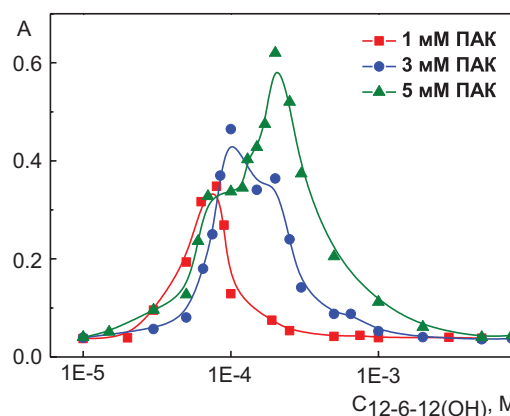


Рисунок 6. Зависимость оптической плотности (при 500 нм) бинарной системы 12-6-12(ОН)-ПАК от концентрации ПАВ при различных фиксированных концентрациях ПАК, 25 °С, $l=1$ см.

Поскольку фазовое поведение системы, вероятно, контролируется преимущественно электростатическими взаимодействиями, были проведены измерения электрокинетического потенциала (Рисунок 7). Дзета-потенциал индивидуального раствора ПАК при исследованных концентрациях составляет -20 мВ. Поэтапное добавление геминального ПАВ сопровождается компенсационным изменением дзета-потенциала вплоть до перезарядки системы. Концентрация ПАВ, которая соответствует нулевому потенциалу смешанных систем ПАК–ПАВ, возрастает с увеличением концентрации ПАК, что коррелирует с данными Рисунка 6 и подтверждает, что электростатические силы играют заметную роль при взаимодействии 12-6-12(ОН)-ПАК, несмотря на низкую степень ионизации полиэлектролита.

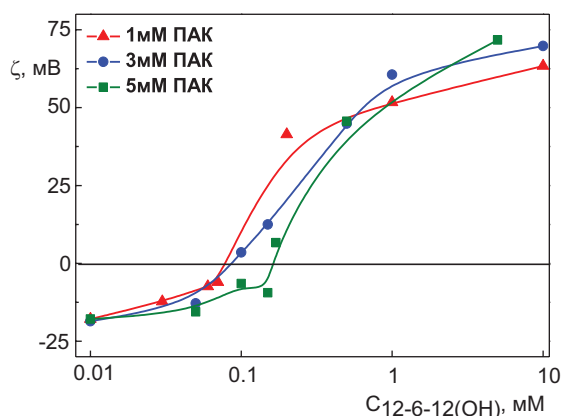


Рисунок 7. Зависимость дзета-потенциала системы 12-6-12(ОН)-ПАК от концентрации ПАВ при постоянной концентрации ПАК; 25 °С.

На Рисунке 8 представлена зависимость поверхностного натяжения комплекса 12-6-12(ОН)-ПАК от концентрации компонентов. Изотермы имеют классический вид, свойственный бинарным системам ПАВ-полимер и содержат два перегиба, которые соответствуют критическим концентрациям. Согласно существующим представлениям,^[4] первая критическая концентрация агрегации, ККА_1 связана с образованием смешанных агрегатов, а вторая, ККА_2 – с насыщением макромолекулы и образованием индивидуальных мицелл ПАВ. Как правило, ККА_2 несколько выше ККМ индивидуального раствора ПАВ (Таблица 2). Участие полиэлектролита в процессе агрегации снижает отталкивающее взаимодействие между ионными головными группами ПАВ, и, следовательно, мицеллы, сформированные в присутствии полиэлектролитов, являются более стабильными и плотно упакованными, чем свободные мицеллы ПАВ. Для всех систем наблюдается снижение значения ККА_1 по сравнению с ККМ индивидуального раствора 12-6-12(ОН). Увеличение концентрации ПАК от 1 до 5 мМ оказывает незначительное влияние на значение ККА (Таблица 2). Важно отметить, что спустя месяц системы были исследованы повторно, и были получены одинаковые значения параметров. Это говорит о том, что бинарная

система 12-6-12(ОН)-ПАК стабильна как минимум в течение месяца.

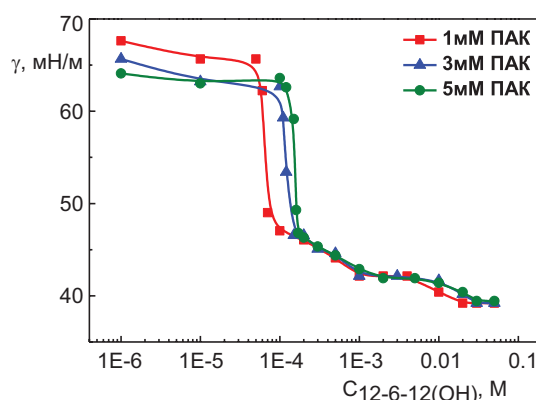


Рисунок 8. Изотермы поверхностного натяжения бинарной системы 12-6-12(ОН)-ПАК при постоянной концентрации полиэлектролита; 25 °С.

Таблица 2. Значения ККА бинарных систем 12-6-12(ОН)-ПАК.*

$C_{\text{ПАК}}, \text{ мМ}$	$\text{ККА}_1/\text{ККА}_2, \text{ мМ}$
1	0.075/1.5
3	0.14/27
5	0.16/29

*ККМ 12-6-12(ОН) 1 мМ

Солюбилизационная активность бинарной системы 12-6-12(ОН)-ПАК в значительной степени зависит от природы гостя (Рисунок 4, Таблица 1). В случае Судан I происходит усиление солюбилизационных свойств при переходе от индивидуального раствора ПАВ к смешанным системам, а солюбилизация куркумина становится менее эффективной при введении полиэлектролита. Наиболее вероятной причиной является различная локализация молекул-гостей в смешанных агрегатах. В тройной системе 12-6-12(ОН)-КР-ПАК удалось исследовать только солюбилизацию куркумина: как видно из Таблицы 2, максимальная солюбилизационная емкость наблюдается для индивидуальных мицеллярных растворов и снижается в присутствии обоих компонентов.

Выводы

В данной работе изучены агрегационные и солюбилизационные свойства геминальных ПАВ с гидроксизетильным фрагментом в присутствии каликс[4]резорцина с аланиновым остатком на верхнем ободе и полиакриловой кислоты. Использование геминальных ПАВ обусловлено их низкими значениями ККМ, позволяющими значительно снижать дозировки, что актуально для различных биотехнологических разработок. Показано, что изменение агрегационной и солюбилиза-

ционной активности при переходе от индивидуальной к смешанным системам в значительной степени определяется природой ПАВ и спектральных зондов. Полученные супрамолекулярные системы с улучшенными свойствами могут выступать в качестве наноконтейнеров для практически значимых диагностических зондов и лекарственных препаратов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №14-23-00073) (синтез КР, формирование бинарных систем ПАВ-КР, оценка их солюбилизационной активности; авторы М.Н. Сайфутдинова, В.М. Захаров, Е.Л. Гаврилова, Л.Я. Захарова) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект №16-33-00099 мол а) (исследование супрамолекулярных систем ПАВ-ПАК; авторы Э.А. Васильева, О.Е. Елисеева).

Список литературы

References

1. Zakharova L., Mirgorodskaya A., Gaynanova G., Kashapov R., Pashirova T., Vasilieva E., Zuev Y., Sinyashin O. Supramolecular strategy of the encapsulation of low molecular weight food ingredients. In: *Encapsulations* (Grumezescu A., Ed.) Academic Press: Publisher, **2016**. pp. 295–362.
2. *Nanostructures for Drug Delivery* (Andronesco E., Grumezescu A. M., Eds.) Elsevier: Publisher, **2017**, 1026 p.
3. Holmberg K., Jonsson B., Kronberg B., Lindman B. *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*. 2nd Edn. John Wiley & Sons, **2002**. 562 p. [Холмберг К., Йенссон Б., Кронберг Б., Линдман Б. Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах (пер. англ). Москва: Бином, **2007**, 528 с.].
4. Gabdrakhmanov D.R., Valeeva F.G., Semenov V.E., Samarkina D.A., Mikhailov A.S., Reznik V.S., Zakharova L.Ya. *Macromolecules* **2016**, 9, 29–33.
5. Gabdrakhmanov D.R., Samarkina D.A., Valeeva F.G., Saifina L.F., Semenov V.E., Reznik V.S., Zakharova L.Ya., Kononov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, 64, 573–578.
6. Pashirova T.N., Zhiltsova E.P., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya., Kononov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, 64, 2879–2884.
7. Pashirova T.N., Zhiltsova E.P., Lukashenko S.S., Gibadullina E.M., Burilov A.R., Zakharova L.Ya., Kononov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 1272–1277.
8. Gaynanova G.A., Vagapova G.I., Valeeva F.G., Vasilieva E.A., Galkina I.V., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *Colloids Surf., A* **2016**, 489, 95–102.
9. Zakharova L.Ya., Serdyuk A.A., Mirgorodskaya A.B., Kapitanov I.V., Gainanova G.A., Karpichev Y., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G. *J. Surfactants Deterg.* **2016**, 19, 493–499.
10. Menger F.M., Keiper J.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1906–1920.
11. Zana R. *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, 248(2), 203–220.
12. Tikariha D., Singh N., Satnami M.L., Ghosh, K.K., Barbero N., Quagliotto P. *Colloids Surf., A* **2012**, 411, 1–11.
13. Gainanova G.A., Bekmukhametova A.M., Saifutdinova M.N., Kochergin Ya.S., Gavrilova E.L., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *Vestnik KNITU* **2014**, 17, 16 (in Russ.).
14. Attwood D. *Adv. Colloid Interface Sci.* **1995**, 55, 271–303.
15. Zakharova L.Ya., Kudryashova Yu.R., Selivanova N.M., Voronin M.A., Ibragimova A.I., Solovieva S.E., Gubaidullin A.T., Litvinov A.I., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Galyametdinov Yu.G., Antipin I.S., Kononov A.I. *J. Membr. Sci.* **2010**, 364, 90–101.
16. Kashapov R.R., Pashirova T.N., Kharlamov S.V., Ziganshina A.Yu., Ziltsova E.P., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya., Habicher W.D., Latypov S.K., Kononov A.I. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 15891–15898.
17. Kharlamov S., Kashapov R., Pashirova T., Zhiltsova E., Ziganshina A., Zakharova L., Latypov S., Kononov A. *J. Phys. Chem. C* **2013**, 117, 20280–20288.
18. Kashapov R.R., Kharlamov S.V., Sultanova E.D., Mukhitova R.K., Kudryashova Yu.R., Zakharova L.Ya., Ziganshina A.Yu., Kononov A.I. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 14018–14025.
19. Pur N.F. *Mol Divers* **2016**, 20, 781–787.
20. Kashapov R.R., Zakharova L.Ya., Saifutdinova M.N., Kochergin Y.S., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G. *J. Mol. Liq.* **2015**, 208, 58–62.
21. Kashapov R.R., Zakharova L.Ya., Saifutdinova M.N., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2508–2511.
22. Kashapov R.R., Rassadkina R.I., Ziganshina A.Yu., Mukhitova R.K., Mamedov V.A., Zhukova N.A., Kadirov M.K., Nizameev I.R., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *RSC Adv.* **2016**, 6, 38548–38552.
23. Zakharova L., Gabdrakhmanov D., Ibragimova A., Vasilieva E., Nizameev I., Kadirov M., Pokrovsky A., Korobeynikov V., Cheresiz S., Ermakova E., Gogoleva N., Fayzullin D., Zuev Yu. *Colloids Surf., B* **2016**, 140, 269–277.
24. Costa C., Francisco V., G. Silva S., do Vale M.L.C., Garcia-Rio L., Marques E.F. *Colloids Surf., A* **2015**, 480, 71–78.
25. Kiefer J.J., Somasundaran P., Ananthapadmanabhan K.P. *Langmuir* **1993**, 9, 1187–1192.
26. Malovikova A., Hayakawa K., Kwak J.C.T. *ASC Symp. Ser.* **1984**, 253, 225–239.
27. Kabanov V.A., Zezin A.B., Kasaikin V.A., Zakharova J.A., Litmanovich E.A., Ivleva E.M. *Polym. Int.* **2003**, 52, 1566–1572.
28. Vasilieva E.A., Ibragimova A.R., Lukashenko S.S., Kononov A.I., Zakharova L.Ya., *Fluid Phase Equilib.* **2014**, 376, 172–180.

Received 04.05.2017

Accepted 23.05.2017