

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи



Нгуен Хю Тунг

**Микроэмульсии на основе растительных масел для
медицинского применения**

2.6.6 – Нанотехнологии и наноматериалы

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Мурашова Наталья Михайловна, профессор кафедры наноматериалов и нанотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Официальные
оппоненты: Доктор химических наук, профессор
Матвеев Владимир Николаевич, профессор кафедры коллоидной химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Доктор химических наук, доцент
Шкинев Валерий Михайлович, ведущий научный сотрудник лаборатории методов концентрирования федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт геохимии и аналитической химии имени В.И. Вернадского Российской академии наук»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «28» августа 2024 г., в 12 часов 00 минут на заседании диссертационного совета РХТУ.2.6.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале (ауд.443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

https://muctr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета РХТУ.2.6.03,
кандидат химических наук, доцент



А.Г. Мурадова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Большое внимание в современной фармацевтике уделяется разработке новых носителей для доставки биологически активных веществ, которые позволяют повысить эффективность доставки, добиться снижения побочного действия препаратов и оптимизации затрат на производство. Для адресной доставки лекарственных веществ активно исследуются наноструктурированные материалы на основе веществ природного происхождения. В качестве носителя для трансдермальной доставки лекарственных веществ могут служить такие самоорганизующиеся наноструктуры, как микроэмульсии лецитина, поверхностно-активного вещества (ПАВ) природного происхождения, основного липидного компонента биологических мембран. Достоинствами микроэмульсий как самоорганизующихся наноструктур являются простые методы получения и воспроизводимость свойств.

Известно, что в тройных системах лецитин – масло – вода существуют обратные мицеллы, а микроэмульсии не образуются. Для получения микроэмульсий лецитина, предназначенных для медицины и косметики, необходимо введение нетоксичных, биосовместимых сопутствующих ПАВ (соПАВ) и масел. Ранее в качестве соПАВ для получения микроэмульсий лецитина была предложена олеиновая кислота, были изучены микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева - вода [1]. Для получения микроэмульсий лецитина можно использовать пищевые растительные масла, их преимуществами являются безопасность и низкая стоимость. Микроэмульсии лецитина на основе пищевых растительных масел будут иметь большой потенциал применения не только в медицине, но и в таких областях, как косметика или продукты питания.

Цель и основные задачи исследования

Целью данной работы является разработка микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло – вода.

Поставленная цель определила необходимость решения следующих задач.

1. Разработка состава и изучение свойств микроэмульсий, содержащих эфирное масло куркумы и растительное масло гака.

2. Изучение свойств микроэмульсий, содержащих эфирное масло куркумы в комбинации с растительными маслами: соевым, кокосовым, оливковым или подсолнечным.

3. Разработка методики получения микроэмульсий с растительными маслами в лабораторном масштабе.

Научная новизна работы

1. Получена и исследована новая микроэмульсионная система лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло из тропического растения гака (*Momordica cochinchinensis*) – эфирное масло куркумы (*Curcuma longa*) – вода. Определена область существования микроэмульсии при соотношении молярных концентраций $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,6$ и массовом соотношении вазелиновое масло:масло гака, равном 1:1. Гидродинамический диаметр капель обратных микроэмульсий с маслом гака линейно зависит от параметра W (мольного соотношения воды и лецитина), он изменяется в диапазоне от 3 до 21 нм. Методом ИК-Фурье спектроскопии показано, что в изученной микроэмульсии присутствует как гидратная (связанная с полярными группами ПАВ), так и объемная (свободная) вода.

2. Показано, что для микроэмульсий с растительными маслами гака, соевого и оливкового максимальная солубилизационная емкость по воде достигается при соотношении $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,4 - 0,6$; для микроэмульсий с кокосовым и подсолнечным маслами ее величина практически не зависит от соотношения $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$. Определена область существования микроэмульсии с растительными маслами при $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,6$; максимальное содержание воды в микроэмульсиях достигается при концентрации смеси лецитина и олеиновой кислоты 40 - 60%, оно составляет для масел: гака - 13%, соевого - 11%, оливкового - 9%, кокосового - 5%, подсолнечного - 4%.

3. Сопоставление свойств растительных масел и свойств микроэмульсий, полученных на их основе, показало, что гидродинамический диаметр капель микроэмульсий, их вязкость и скорость высвобождения водорастворимого красителя незначительно зависят от типа масла, в то время как наиболее широкая область существования по воде была у микроэмульсий на основе растительных масел с наиболее равномерным распределением насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирнокислотных остатков в составе триглицеридов.

Теоретическая и практическая значимость

1. Показано, что для получения обратных микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло – вода, предназначенных для использования в медицине и косметике, можно использовать масло из тропического растения гака (*Momordica cochinchinensis*) и эфирное масло куркумы (*Curcuma longa*).

2. Определены составы микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода,

содержащих растительные масла: гака, соевое, кокосовое, оливковое и подсолнечное, пригодные для использования в медицине и косметике.

3. Показано, что предложенные микроэмульсии имеют низкую скорость высвобождения водорастворимых веществ: для микроэмульсий, содержащих с 2,5 мас.% воды, за 6 часов диализа в физиологический раствор выделилось примерно 3 % Родамина С. Это позволяет создавать на их основе препараты с пролонгированным действием.

4. Разработана методика получения микроэмульсий лецитина с растительными маслами в лабораторном масштабе. Методика предусматривает использование реактора с лопастной мешалкой и подогревом, в дальнейшем она может быть легко масштабирована.

Положения, выносимые на защиту

1. Состав и свойства новой микроэмульсии, содержащей лецитин, олеиновую кислоту, вазелиновое масло, растительное масло гака, эфирное масло куркумы и воду.

2. Сравнение свойств микроэмульсий лецитина, содержащих эфирное масло куркумы и растительные масла: гака, соевое, кокосовое, оливковое масло и подсолнечное.

3. Методика получения микроэмульсий лецитина с пищевыми растительными маслами в лабораторном масштабе.

Методология и методы исследования

Объектами исследования являлись микроэмульсии в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода. Для их получения использовали соевый лецитин (фосфолипидный концентрат, содержание фосфолипидов не менее 97 мас. %) и пищевые растительные масла: гака, соевое, кокосовое, оливковое масло и подсолнечное. Методы исследования микроэмульсий включали определение областей существования, вискозиметрию, кондуктометрию, динамическое светорассеяние, ИК-Фурье спектроскопию и синхронный термический анализ (ТГ-ДСК). Высвобождение водорастворимых веществ из микроэмульсии изучали методом диализа.

Степень достоверности работы

Достоверность полученных экспериментальных результатов обеспечивалась применением комплекса взаимодополняющих современных физико-химических методов исследования, реализованных с использованием современного сертифицированного оборудования, и воспроизводимостью полученных экспериментальных данных.

Апробация результатов

Основные результаты работы были представлены XVII, XVIII и XIX Международных конгрессах по химии и химической технологии «МКХТ-2021», «МКХТ-2022» и «МКХТ-2023» (Москва, 26-29 октября 2021 г., 17-21 октября 2022 г. и 17-21 октября 2023 г.); II и IV Школах молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 5-7 апреля 2022 г. и 15-19 апреля 2024 г.), XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера (Томск, 16-19 мая 2022 г.); Всероссийской конференции «Поверхностные явления в дисперсных системах» посвященной 125-летию со дня рождения выдающегося советского ученого, академика АН СССР Петра Александровича Ребиндера (Москва 2–6 октября 2023 г.); VI Международной конференции по коллоидной химии и физико-химической механике (IC SSPCM), посвященной 125-летию со дня рождения П.А. Ребиндера (Казань, 23-26 октября 2023 г.) и 4th International Online Conference on Nanomaterials IOCN2023 (5–19 May 2023, <https://iocn2023.sciforum.net>).

Публикации

По материалам исследований, обобщенных автором в диссертации, опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи, индексируемые в международных базах данных WoS, Scopus, и 10 в сборниках научных трудов и докладов на всероссийских и международных конференциях.

Личный вклад автора

На всех этапах работы автор принимал непосредственное участие в разработке и планировании исследования, выполнении экспериментов, анализе и интерпретации результатов, формулировании выводов. Подготовка материалов для публикации проводилась совместно с научным руководителем.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 134 страницах, включая 32 таблицы и 35 рисунков. Библиографический список насчитывает 135 наименований. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, методической части, результатов и их обсуждения, заключения, списка цитируемой литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы ее цель и основные задачи, описана научная новизна и практическая значимость.

В первой главе представлен обзор литературных данных по выбранной тематике. Проанализирована динамика публикаций по наноструктурам для адресной доставки лекарственных веществ, описаны самоорганизующиеся наноструктуры поверхностно – активных веществ, такие как мицеллы, микроэмульсии, лиотропные жидкие кристаллы, и их применение в медицине и косметике, рассмотрены коллоидно-химические свойства лецитина – природного, биосовместимого ПАВ. Особое внимание уделено микроэмульсиям на основе лецитина как носителям для доставки биологически активных веществ. Приведены характеристики эфирного масла куркумы, растительных масел гака, кокосового, соевого, подсолнечного и оливкового, описаны примеры их применения в составе медицинских и косметических средств.

Во второй главе представлены характеристики используемых реактивов. Описаны методы и приборы для исследования и анализа полученных систем.

В третьей главе представлены полученные экспериментальные данные и их обсуждение, посвященные исследованию микроэмульсий лецитина на основе растительных масел.

Состав и свойства микроэмульсий, содержащих эфирное масло куркумы и масло гака

В работе была изучена возможность получения обратной микроэмульсии лецитина, содержащей эфирное масло куркумы. Эфирное масло куркумы, получаемое из корневища куркумы длинной (*Curcuma longa*), содержит такие сесквитерпены, как сесквифелландрен, ар-куркумен и ар-турмерон, оно обладает антиоксидантным действием [2]. На рисунке 1 показано влияние соотношения молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина ($C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$) на максимальное содержание воды (солюбилизационную емкость по воде) микроэмульсий в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло – вода для эфирного масла куркумы и, для сравнения, для предложенного ранее состава [1] с эфирным маслом чайного дерева.

Как видно из рисунка 1, солюбилизационная емкость по воде изученных микроэмульсий различается незначительно, максимальное содержание воды наблюдается при соотношениях $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$ от 0,5 до 0,9, оно составляет примерно 5 %.

Гидродинамический диаметр капель микроэмульсии с маслом куркумы при температурах 25, 40 и 60 °С составил $24,9 \pm 0,5$, $20,3 \pm 0,8$ и $18,2 \pm 0,7$ соответственно; после нагревания образца до 60 °С и последующего охлаждения до 25 °С он изменился незначительно, до $21,6 \pm 0,4$, что свидетельствует о термодинамической стабильности

изученной системы. Приведенные выше результаты показывают, что для получения обратной микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло – вода с размером капель порядка 20 нм можно использовать эфирное масло куркумы.

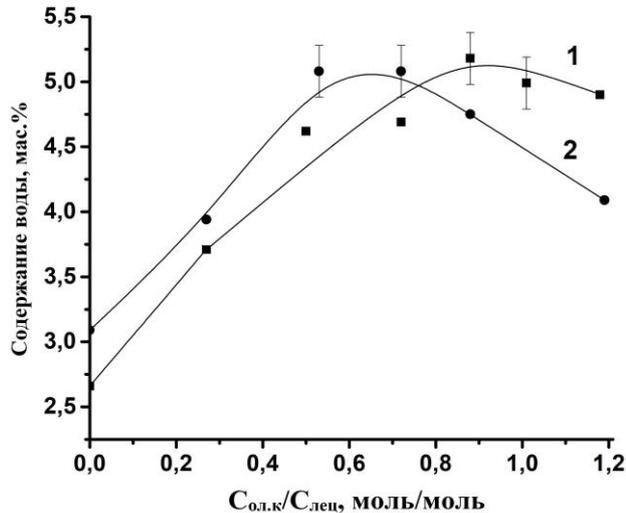


Рисунок 1 - Максимальное содержание воды в микроэмульсиях с эфирными маслами куркумы и чайного дерева. Состав органической фазы: лецитин (10 мас.%) – масло вазелиновое и авокадо (1:1 мас.) – олеиновая кислота – эфирное масло (4,5 мас.%). 1 – масло куркумы, 2 – масло чайного дерева. $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Предложенное ранее масло авокадо [1] в составе микроэмульсий лецитина можно заменить маслом гака (*Momordica cochinchinensis*), фруктового растения, которое выращивают в странах Юго-восточной Азии, в том числе во Вьетнаме. Масло гака применяют как пищевой продукт. Оно содержит большое количество β -каротина, а также α -токоферол, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, соединения полифенолов и флавоноиды, обладающие антиоксидантным действием и способствующие укреплению здоровья человека [3].

На рисунке 2 представлены зависимости максимального содержания воды в микроэмульсиях (в мас. % и в виде соотношения молярных концентраций воды и лецитина $W_{кр} = C_{воды}^{max}/C_{лец}$) от соотношения $C_{ол.к.}/C_{лец}$ при содержании лецитина в органической фазе, равном 10 и 20 мас.%. Соотношение вазелиновое масло : растительное масло было 1 : 1 (мас.), концентрация эфирного масла куркумы в органической фазе составляла 4,5 мас. %.

Полученные кривые зависимостей $W_{кр}$ от $C_{ол.к.}/C_{лец}$ отличаются от полученных ранее для системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода [4] более пологой формой, без ярко выраженного максимума; наибольшие значения $W_{кр}$ наблюдались в диапазоне $C_{ол.к.}/C_{лец}$ от 0,4 до 0,8. Максимальное содержание воды в исследованных микроэмульсиях было ниже, чем для микроэмульсий в додекане, где значение W достигало 33 (7,4 мас.% воды) при $C_{ол.к.}/C_{лец} = 0,8$ и содержании лецитина в органической фазе 10 мас. % [4]. Такой эффект растительных масел понятен, если учесть, что растительные масла являются сложными эфирами жирных кислот и

глицерина, а не алифатическими углеводородами, и менее склонны образовывать микроэмульсии. Во всем рассмотренном диапазоне соотношений $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$ микроэмульсия, содержащая масла гака, имеет более высокую солюбилизационную емкость по воде, чем предложенная ранее [1] микроэмульсия с маслом авокадо, что является ее преимуществом.

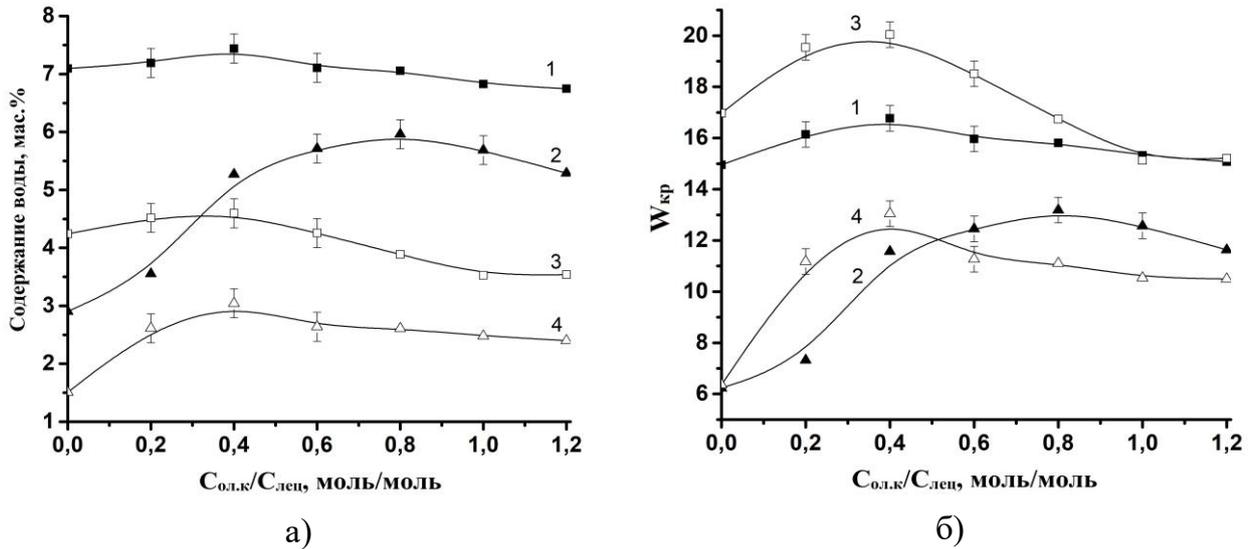


Рисунок 2 - Зависимость максимального содержания воды в микроэмульсиях (а – мас.%, б – $W_{\text{кр}} = C_{\text{воды}}^{\text{max}}/C_{\text{лец}}$) от соотношения концентраций олеиновой кислоты и лецитина. Микроэмульсии содержат масла: 1,3 – гака, 2,4 – авокадо. Концентрация лецитина в органической фазе микроэмульсий, мас. %: 1,2 – 20; 3,4 – 10. $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Чтобы доказать, что изученная система является термодинамически стабильной микроэмульсией, был определен гидродинамический диаметр капель образца после его нагревания до 60°C и охлаждения до 25°C , а также после замораживания при температуре -20°C и оттаивания (таблица 1).

Таблица 1 - Устойчивость микроэмульсии к нагреванию и замораживанию. Состав образца, мас. %: лецитин – 19,5; олеиновая кислота – 4,4; вазелиновое масло – 34,6; масло гака – 34,6; эфирное масло куркумы – 4,4; вода 2,5.

$T, ^{\circ}\text{C}$	25	60	25 (после нагревания до 60°C и охлаждения)	25 (после замораживания при -20°C и оттаивания)
$d, \text{нм}$	$6,4 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,6$	$6,7 \pm 0,9$	$6,2 \pm 0,8$

При нагревании до 60°C изменения цвета микроэмульсии или ее помутнения не наблюдалось. Как после нагревания и охлаждения, так и после замораживания и последующего оттаивания структура микроэмульсии восстанавливалась, размер

капель практически не менялся. Такое поведение отличает полученную микроэмульсию от наноэмульсий, которые не являются термодинамически стабильными системами.

Электропроводность микроэмульсии с маслом гака (2,5 мас.% воды) очень низкая, ее значения сопоставимы с электропроводностью масла гака, что характерно для обратных (вода в масле) микроэмульсий. Удельная электропроводность (при частоте $F=50$ кГц) микроэмульсии и масла гака была $5,3 \cdot 10^{-5}$ См/м.

Была изучена зависимость гидродинамического диаметра капель от параметра W для микроэмульсий, содержащих различные количества лецитина, олеиновой кислоты и эфирного масла куркумы (рисунок 3) при одинаковом $C_{\text{ол.к.}}/C_{\text{лец.}}$. Составы органической фазы исследованных микроэмульсий приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Состав органической фазы микроэмульсий.

N	Содержание компонентов, мас.%					$C_{\text{ол.к.}}/C_{\text{лец.}}$, моль/моль	$m_{\text{эф.м.}}/m_{\text{лец.}}$, г/г
	Лецитин	Олеиновая кислота	Вазелиновое масло	Масло гака	Эфирное масло куркумы		
1	20	4,5	35,5	35,5	4,5	0,6	0,225
2	10	2,25	41,62	41,63	4,5	0,6	0,450
3	10	2,25	42,75	42,75	2,3	0,6	0,225

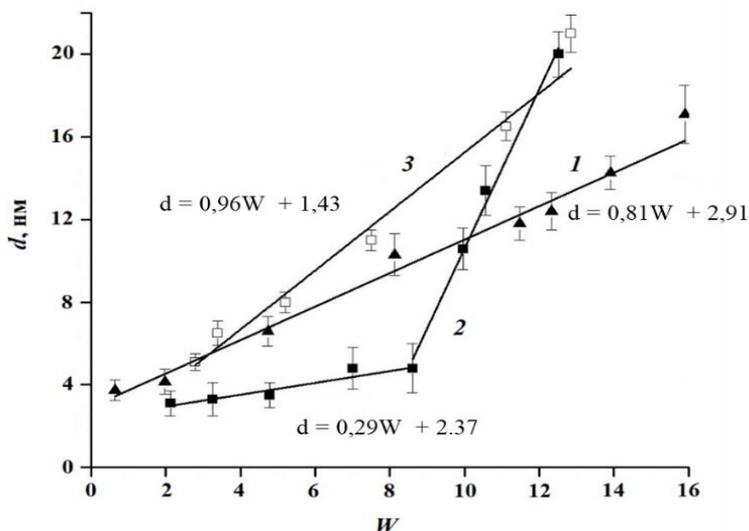


Рисунок 3 - Зависимость гидродинамического диаметра капель микроэмульсий от W . Линии 1, 2 и 3 соответствуют составам органической фазы микроэмульсий, указанным в табл. 2. $T=25$ °С.

Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий с маслом гака линейно зависит от W , он изменяется от 3 до 21 нм. Линейная зависимость гидродинамического диаметра капель от W характерна для обратных микроэмульсий. Наклон линий менялся для разных массовых соотношений эфирного масла и лецитина. Можно предположить, что компоненты эфирного масла играют как роль

органического растворителя, так и роль соПАВ, и соотношение концентраций лецитина и эфирного масла (таблица 2) может влиять на свойства микроэмульсий.

В обратных микроэмульсиях молекулы воды могут находиться в различном состоянии: вода, проникшая между углеводородными радикалами (молекулы воды, находящиеся между углеводородными цепями молекул ПАВ), гидратная (связанная с полярными «головами» ПАВ) и объемная (свободная) вода. Наличие объемной воды отличает капли обратной микроэмульсии от обратных мицелл. Для изучения состояния воды в каплях обратной микроэмульсии можно применить метод ИК-Фурье спектроскопии.

Были исследованы ИК-спектры микроэмульсий, содержащих разное количество воды и имеющих одинаковый состав органической фазы (мас. %): лецитин – 20; олеиновая кислота – 4,5; вазелиновое масло – 35,5; масло гака – 35,5; эфирное масло куркумы – 4,5 (рисунок 4). Исследование проводили при комнатной температуре ($\sim 25^\circ\text{C}$) при значениях W , равных 4 и 14. Для сравнения на рисунке 4 также приведен ИК-спектр смеси вазелинового масла и масла гака 1 : 1 (мас.).

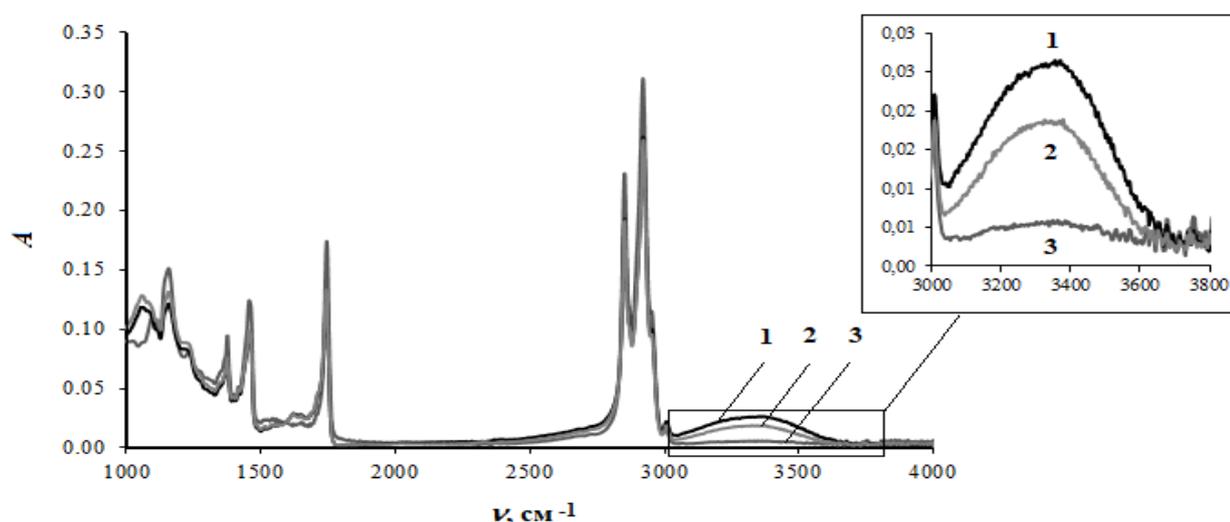


Рисунок 4 - Результаты ИК-Фурье спектроскопии образцов: 1 – микроэмульсии при $W = 14$; 2 – микроэмульсии при $W = 4$; 3 – смеси 1 : 1 (мас.) вазелинового масла и масла гака. Состав органической фазы микроэмульсий, мас. %: лецитин 20; олеиновая кислота – 4,5; вазелиновое масло – 35,5; масло гака – 35,5; масло куркумы – 4,5.

Полоса валентных колебаний $\nu(\text{OH})$ может быть разложена на три составляющие полосы гауссовой формы, максимумы которых соответствуют частотам 3240 ± 10 ; 3425 ± 10 ; $3570 \pm 8 \text{ cm}^{-1}$, по площади этих полос можно рассчитать долю воды каждого типа. Для микроэмульсии с $W = 14$ доля объемной воды

составила 36,5 мол. %, гидратной – 55,0 мол. %, доля воды, находящейся среди углеводородных цепей – 8,5 мол. %. Таким образом, в изученной системе в каплях присутствует как связанная (гидратная), так и свободная (объемная) вода, что свидетельствует о ее микроэмульсионной природе и отличает от обратных мицелл.

С помощью диализа через целлюлозную мембрану было изучено высвобождение водорастворимых веществ из микроэмульсии, содержащей 20 мас.% лецитина в органической фазе и 2,5 мас. % воды. Исследование проводили на модели водорастворимого красителя Родамина С, его концентрация в образцах была 0,2 мас.%, принимающая среда – физиологический раствор. Скорость переноса водорастворимого красителя из обратной микроэмульсии составила $15,4 \times 10^{-3}$ г/(м²·ч); за 6 ч выделилось примерно 3,2% Родамина С (рисунок 5).

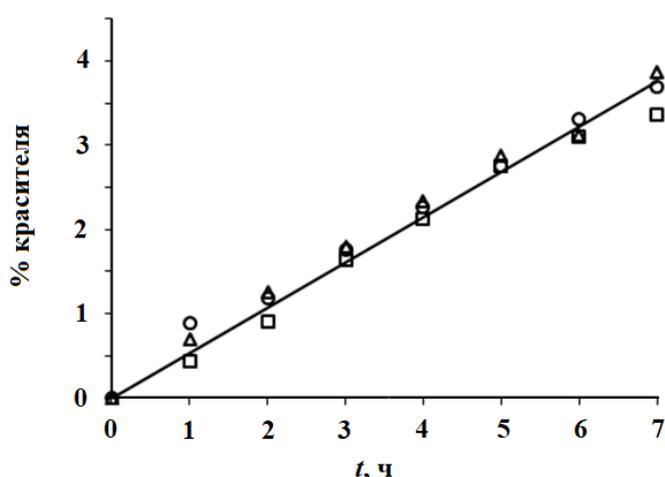


Рисунок 5 - Высвобождение красителя Родамина С из микроэмульсии в физиологический раствор. Состав образца микроэмульсии, мас. %: лецитин – 19,5; олеиновая кислота – 4,4; вазелиновое масло – 34,6; масло гака – 34,6; масло куркумы – 4,4; вода – 2,5. T = 37°C.

Полученные результаты позволяют рекомендовать обратные микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло гака – эфирное масло куркумы – вода для создания медицинских и косметических средств, обладающих замедленным высвобождением биологически активных веществ. При применении таких микроэмульсий эффект введенных лекарственных веществ будет дополняться действием масла гака и эфирного масла куркумы.

Свойства микроэмульсий, содержащие растительные масла: соевое, кокосовое, оливковое и подсолнечное

Кроме масла гака, для получения микроэмульсий лецитина можно использовать другие растительные масла, широко распространенные в России, Европе и Азии, например подсолнечное, оливковое, соевое и кокосовое. Эти растительные масла являются сложными эфирами глицерина и жирных кислот, остатки насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот

содержатся в следующих пропорциях (мас.%): гака - 30-40, 30-40, 20; оливковое - 10-20, 55-83, 3-20; кокосовое - 80-90, 5-10, 1-3; соевое - 8-15, 17-26, 50-60; подсолнечное - 10-15, 14-40, 48-74.

Была изучена зависимость максимального содержания воды в микроэмульсиях в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода при различных отношениях $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$. Соотношение вазелиновое масло : растительное масло было 1 : 1 (мас.), концентрация эфирного масла куркумы в органической фазе составляла 4,5 мас. %. Для микроэмульсий с маслами гака, соевого и оливкового максимальная солюбилизационная емкость достигается при соотношении $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$, равном 0,4-0,6, а для микроэмульсий с кокосовым и подсолнечным маслом мольное соотношение олеиновая кислота/лецитин практически не оказало влияния на солюбилизационную емкость (рисунок 6). Для дальнейших исследований были выбраны составы с соотношением $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,6$.

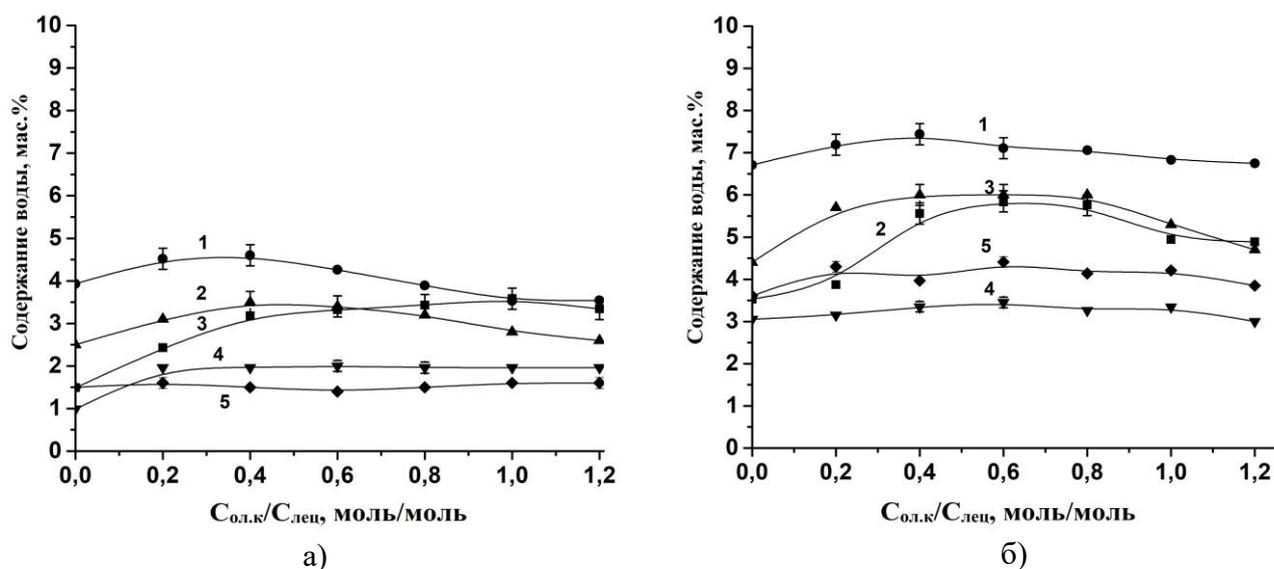


Рисунок 6 - Солюбилизационная емкость по воде для микроэмульсий с растительными маслами: 1 – гака, 2 – оливковым, 3 – соевым, 4 – подсолнечным, 5 – кокосовым. Концентрация лецитина в органической фазе микроэмульсий, мас. %: (а) – 10; б) – 20. $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Результаты изучения областей существования микроэмульсий с различными маслами при $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,6$ показаны на рисунке 7. Форма области существования микроэмульсии одинаковая для всех изученных систем. Максимальное содержание воды в микроэмульсиях достигается, когда концентрация смеси лецитина и олеиновой кислоты находится в пределах 40-60%; оно составляет для масел: гака - 13%, соевым - 11%, оливковым - 9%, кокосовым - 5% и подсолнечным - 4%. По

снижению максимального содержания воды изученные масла можно расположить так: гака > соевое > оливковое > кокосовое > подсолнечное.



Рисунок 7 - Области существования МЭ с маслами: 1 – масло гака, 2 - соевое масло, 3 - оливковое масло, 4 - кокосовое масло 5 - подсолнечное масло. Состав образца: $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,6$; масло куркумы – 4,5 мас.% (в органической фазе). $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Была исследована устойчивость микроэмульсий с различными маслами к нагреванию/охлаждению и замораживанию/оттаиванию, значения гидродинамического диаметра представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий с различными растительными маслами (нм).

Масло в микроэмульсии	Гака	Соевое	Кокосовое	Оливковое	Подсолнечное
25 °С	6,4±0,9	10,7±0,5	8,0±0,8	8,7±0,5	10,5±0,5
60 °С	5,4±0,6	7,5±0,7	8,7±0,5	7,5±0,5	9,2±0,7
25 °С (После нагревания до 60°С)	6,7±0,9	10,2±0,5	8,5±0,9	7,5±0,5	9,7±0,5
25 °С (После замораживания)	6,2±0,8	14,5±0,6	7,5±0,9	8,1±0,5	11,0±0,5

Гидродинамический диаметр капель образцов после нагревания до 60°С и охлаждения до 25°С, а также после замораживания при температуре –20°С и оттаивания практически не меняется. Таким образом, все изученные системы является термодинамически стабильными микроэмульсиями. Гидродинамический диаметр капель изученных микроэмульсий незначительно зависит от типа масла.

Образцы микроэмульсий с различными маслами были проанализированы методом синхронного термического анализа, т.е. сочетания дифференциальной

сканирующей калориметрии (ДСК) с термогравиметрией (ТГ). Интервал температур был выбран от комнатной до 125 °С. На рисунке 8 представлен результат для микроэмульсии с маслом гака. При нагревании образца микроэмульсии от комнатной температуры до 125 °С фазовые переходы и химические реакции отсутствуют. Потеря примерно 1 % массы происходит при нагревании до 65 °С, что объясняется испарением воды. Для микроэмульсий с другими маслами (соевым и кокосовым) были получены аналогичные результаты. Таким образом, предложенные микроэмульсии можно хранить и транспортировать без использования охлаждающих установок даже в жаркую погоду, что является их преимуществом.

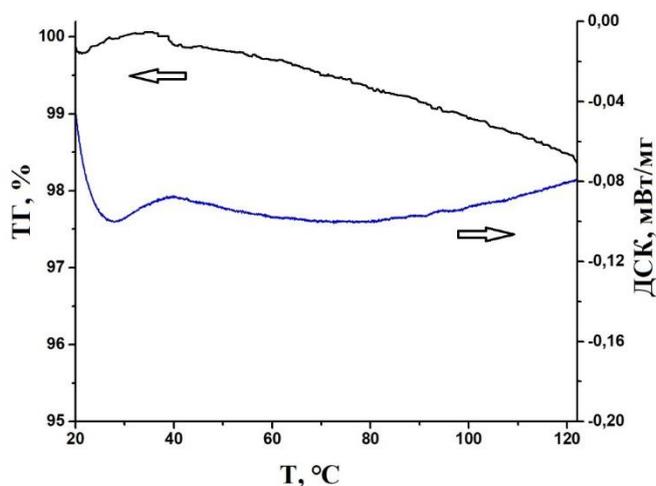


Рисунок 8 - Результаты ДСК и ТГ образца микроэмульсии с маслом гака. Состав образца (мас. %): лецитин – 10; смесь вазелинового масла и масла гака (1:1 мас.); масло куркумы - 4,4; олеиновая кислота - 4,4; вода – 2,0.

Вязкость является важным технологическим параметром. Результаты исследования вязкости микроэмульсий показаны в таблице 4.

Таблица 4 - Вязкость (при скорости сдвига 1000 с⁻¹) микроэмульсий в системе лецитин – олеиновая кислота ($C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,6$) - смесь вазелинового и растительного масла (отношение по массе 1:1) – масло куркумы (4,4 мас. %) – вода (2 мас. %).

T, °C	C _{лец.} , %	Вязкость микроэмульсий, Па·с				
		Гака	Соевое	Кокос.	Олив.	Подсолн.
25	10	0,102	0,108	0,061	0,081	0,091
	20	0,130	0,128	0,076	0,101	0,116
37	10	0,061	0,066	0,037	0,053	0,055
	20	0,080	0,091	0,047	0,062	0,071
Вязкость масел, Па·с						
25		0,065	0,048	0,048	0,067	0,054
37		0,044	0,033	0,029	0,040	0,035

При скоростях сдвига в сотни с^{-1} вязкость микроэмульсий практически не зависит от скорости сдвига. Вязкость микроэмульсий примерно в 1,5 – 2,0 раза выше вязкости масел, в целом она незначительно зависит от типа масла.

Влияние масел на скорость освобождения Родамина С из микроэмульсий (его концентрация была 0,2 мас. %) было изучено методом диализа, его результаты представлены на рисунке 9 и в таблице 5. Микроэмульсии с маслами гака и кокоса содержали по 2,5 мас.% воды, с подсолнечным и оливковым маслами - по 1,25 мас.% воды. Микроэмульсии, содержащие одинаковое количество воды, имеют примерно одинаковые скорости высвобождения водорастворимого красителя. При этом для микроэмульсий с 2,5 % воды скорость высвобождения Родамина С была примерно в 2,8 раза выше, чем для микроэмульсий с 1,25 % воды.

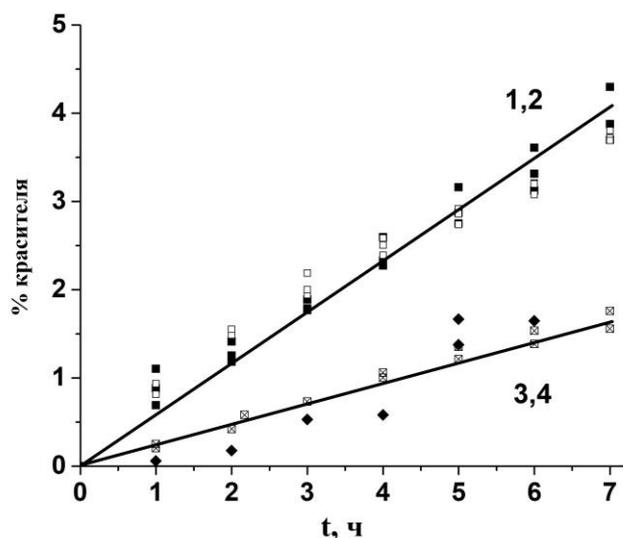


Рисунок 9 - Высвобождение Родамина С из микроэмульсий с 20 мас.% лецитина на основе растительных масел: 1 – гака, 2 – кокоса (содержат 2,5 мас.% воды); 3 – подсолнечного, 4 – оливкового (содержат 1,25 мас.% воды).

Таблица 5 - Высвобождение Родамина С из микроэмульсий с различными маслами. Состав органической фазы микроэмульсий: 20 мас.% лецитина, $C_{\text{соли}}/C_{\text{лец}} = 0,6$; масло куркумы – 4,5 мас. %. $T = 37^\circ\text{C}$.

	Растительные масла			
	гака	кокосовое	оливковое	подсолнечное
Содержание воды, мас.%	2,5	2,5	1,25	1,25
$v, \text{мг}/(\text{м}^2 \cdot \text{ч})$	15,0	15,0	5,3	5,3
% выделившегося красителя за 6 ч диализа	3,2	2,9	1,4	1,6

Использованные растительные масла в основном состоят из триглицеридов жирных кислот со схожими углеводородными цепями ($\text{C}_{16:0}$, $\text{C}_{18:1}$, $\text{C}_{18:2}$), их физические свойства схожи. Поэтому свойства изученных микроэмульсий,

содержащих различные растительные масла, были похожими. Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий, их вязкость и скорость высвобождения водорастворимого красителя незначительно зависят от типа масла, в то время как ширина области существования микроэмульсии различается. Наиболее широкая область существования по воде была у микроэмульсий с маслом гака и соевым. Эти масла имеют наиболее сбалансированный жирнокислотный состав, в то время как в кокосовом, оливковом и подсолнечном преобладает один какой-либо вид жирнокислотных остатков (насыщенные, мононенасыщенные или полиненасыщенные).

На основе полученных результатов были предложены следующие составы микроэмульсий с растительными маслами для медицинского применения (таблица 5). Чем больше содержание воды, тем выше скорость высвобождения водорастворимых веществ (таблица 4), но количество воды не должно быть близким к границе области существования микроэмульсии (рисунок 7); желательно не использовать высокие концентрации лецитина и олеиновой кислоты.

Таблица 5 - Рекомендуемые составы микроэмульсий с растительными маслами для медицинского применения

Рекомендуемый состав, мас.%	Масло гака	Масло оливковое	Масло соевое	Масло подсолнечное	Масло кокосовое
Лецитин	10,0-20,0	10,0-20,0	10,0-20,0	15,0-30,0	20,0-30,0
Вазелиновое масло	35,8-41,6	35,8-41,6	35,8-41,6	27,9-38,3	27,9-35,8
Растительное масло	35,8-41,6	35,8-41,6	35,8-41,6	27,9-38,3	27,9-35,8
Олеиновая кислота	2,3-4,5	2,3-4,5	2,3-4,5	3,4-6,8	4,5-6,8
Масло куркумы	4,4-4,5	4,4-4,5	4,4-4,5	4,4-4,5	4,4-4,5
Вода	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-3,5

Методика получения микроэмульсий с растительными маслами в лабораторном масштабе

Хотя изученные микроэмульсии являются термодинамически стабильными системами и образуются самопроизвольно, условия растворения лецитина и

смешивания компонентов необходимо выбирать. Была разработана технологическая схема получения микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода в лабораторном масштабе (разовое производство 100 г продукта). Методика предусматривает использование простого и широко распространенного оборудования, такого как реактор с подогревом и лопастной мешалкой. Схема получения микроэмульсий представлена на рисунке 10. Потери составили 2 %.

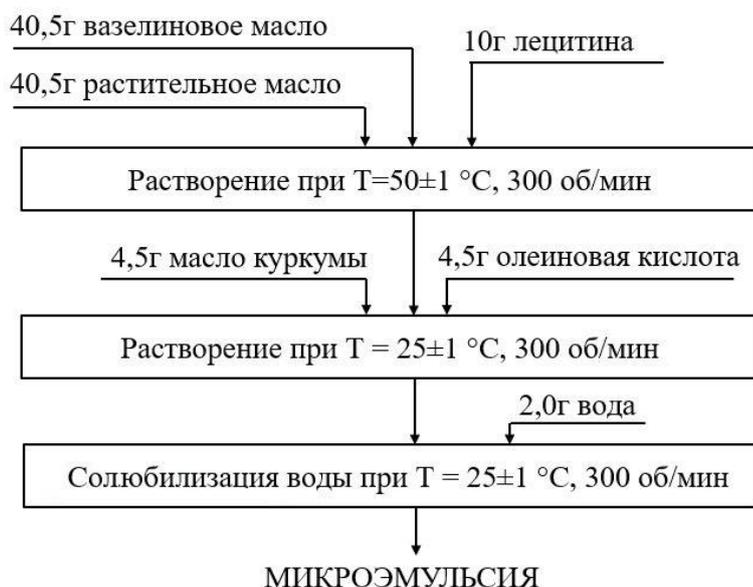


Рисунок 10 - Технологическая схема получения микроэмульсий лецитина на основе растительных масел.

Был проведен расчет критерия Рейнольдса для перемешивания лопастной мешалкой по формуле: $Re = nd^2/\nu$, где n - частота вращения вала мешалки, с-1; d - диаметр перемешивающего устройства, м; ν - кинематическая вязкость перемешиваемой среды, м²/с. Значение $Re = 1120$ указывает на то, что поток находится в области переходного режима между ламинарным и турбулентным. Полученное значение Re позволяет легко масштабировать процесс получения микроэмульсии.

Был проведен анализ влияния сырья (соевый фосфолипидный концентрат от различных производителей) на свойства микроэмульсий, он проводился по трем параметрам: вязкость, солюбилизационная емкость и гидродинамический диаметр капель микроэмульсий (таблица 6). Состав органической фазы микроэмульсий: 20 мас.% лецитина; $C_{олеи}/C_{лец} = 0,6$; массовое соотношение вазелинового масла и масла гака 1 : 1; 4,5 мас.% масла куркумы. Содержание воды в образцах микроэмульсий было 2 мас.%. Как видно из таблицы 6, влияние лецитина от разных производителей на солюбилизационную емкость, вязкость и гидродинамический диаметр капель микроэмульсий невелико.

Таблица 6 - Свойства микроэмульсий на основе соевого лецитина от различных производителей.

Лецитин (фосфолипидный концентрат)	Мослецитин – «Витапром»	Соевый лецитин – «Гуру»	Soy lecithin – «Парусник»	Lecigran M – «Плеза»
Вязкость (при 1000 с ⁻¹ и 25°C), Па.с	0,123	0,117	0,114	0,116
Солюбилизационная емкость по воде, мас. %	6,2±0,3	5,7±0,3	5,6±0,3	5,6±0,3
Гидродинамический диаметр, нм	7,5±0,7	8,2±0,5	8,8±0,5	9,2±0,6

Таким образом, разработана простая и легко масштабируемая методика получения микроэмульсий лецитина с растительными маслами; при использовании соевого лецитина, полученного от различных производителей, свойства микроэмульсий меняются незначительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показано, что для получения обратных микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло – вода можно использовать масло из тропического растения гака (*Momordica cochinchinensis*) и эфирное масло куркумы (*Curcuma longa*).

2. Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий с маслом гака линейно зависит от мольного соотношения воды и лецитина, он изменяется в диапазоне от 3 до 21 нм. Как после нагревания до 60 °С и охлаждения, так и после замораживания при -20 °С и последующего оттаивания размер капель практически не менялся. Методом ИК-Фурье спектроскопии показано, что в изученной микроэмульсии присутствует как гидратная (связанная с полярными группами ПАВ), так и объемная (свободная) вода.

3. Показано, что для микроэмульсий с маслами гака, соевого и оливкового максимальная солюбилизационная емкость по воде достигается при соотношении $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,4-0,6$; а для микроэмульсий с кокосовым и подсолнечным маслами она практически не зависит от соотношения $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$.

4. Определена область существования микроэмульсий с растительными маслами при $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}=0,6$ и массовом соотношении вазелиновое масло : растительное масло, равном 1:1. Максимальное содержание воды в микроэмульсиях составляет для масел: гака - 13%, соевого - 11%, оливкового - 9%, кокосового - 5%, подсолнечного - 4%. Наиболее широкая область существования по воде была у микроэмульсий с

маслом гака и соевым, которые имеют наиболее равномерное распределение насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирнокислотных остатков в составе триглицеридов.

5. Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий, их вязкость и скорость высвобождения водорастворимого красителя Родамина С незначительно зависят от типа масла. Изученные микроэмульсии имеют низкую скорость высвобождения водорастворимых веществ: для микроэмульсий, содержащих с 2,5 мас.% воды, за 6 часов диализа в физиологический раствор выделилось примерно 3 % красителя.

6. Для использования в медицине и косметике рекомендованы следующие составы (мас.%): для микроэмульсий, содержащих масла гака, соевое и оливковое: лецитин – 10,0-20,0; вазелиновое масло – 35,8-41,6; растительное масло – 35,8-41,6; олеиновая кислота – 2,3-4,5, эфирное масло куркумы – 4,4-4,5; вода – 2,0-4,0; для микроэмульсий с подсолнечным маслом: лецитин – 15,0-30,0; вазелиновое и подсолнечное масло – по 27,9-38,3; олеиновая кислота – 3,4-6,8, масло куркумы – 4,4-4,5; вода – 2,0-4,0; для микроэмульсий с кокосовым маслом: лецитин – 20,0-30,0; вазелиновое и кокосовое масло – по 27,9-35,8; олеиновая кислота – 4,5-6,8, масло куркумы – 4,4-4,5; вода – 2,0-3,5.

7. Разработана методика получения микроэмульсий лецитина с растительными маслами в лабораторном масштабе. Методика предусматривает использование реактора с лопастной мешалкой и подогревом.

Полученные результаты могут быть использованы при создании новых медицинских и косметических средств на основе наноструктурированных жидких сред – микроэмульсий лецитина. Они могут содержать растительные и эфирные масла, производимые в странах Юго-Восточной Азии. В качестве активных компонентов они могут включать вещества с антиоксидантным действием, что будет эффективно сочетаться с антиоксидантным и регенерирующим действием входящих в состав микроэмульсий растительных и эфирных масел.

Список цитируемой литературы

1. **Мурашова Н.М.** Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ/ Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Костюченко М.Ю. и др. // Российские нанотехнологии. – 2019. – Т.14. – № 1-2. – С.69-75.

2. **Ivanovi'c M.** Comparative Study of Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oils and Crude Extracts of Four Characteristic Zingiberaceae Herbs / Ivanovi'c M., Makoter K., Razboršek M.I. // *Plants*. – 2021. – V.10. – №3. – P. 501.
3. **Chuyen H.V.** Gac fruit (*Momordica cochinchinensis Spreng.*): a rich source of bioactive compounds and its potential health benefits / Chuyen H.V., Nguyen M.H., Roach P.D. et al. // *International Journal of Food Science and Technology*. – 2015. – V.50. – P.567-577.
4. **Murashova N.M.** Effects of Oleic Acid and Phospholipids on the Formation of Lecithin Organogel and Microemulsion/ Murashova N.M., Prokopova L.A., Trofimova E.S., Yurtov E.V. // *Journal of Surfactants and Detergents*. – 2018. – V.21. – №5. – P.635-645.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1. Мурашова Н.М. Получение микроэмульсий и жидких кристаллов в системах с лецитином и растительными маслами / Мурашова Н.М., **Нгуен Хю Тунг**, Шарапова Е.К. // *Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология*. — 2023. — Т. 66, № 9. — С. 96–103. DOI: 10.6060/ivkkt.20236609.6768 (Scopus, WoS)
2. Мурашова Н.М. Микроэмульсии лецитина с маслом гака и эфирным маслом куркумы / Мурашова Н.М., **Нгуен Хю Тунг** // *Коллоидный журнал*. — 2023. — Т. 85, № 2. — С. 191–199. DOI: 10.31857/S0023291223600049 (Scopus, WoS)
3. **Nguyen Huu Tung**. Microemulsions of lecithin with various vegetable oils for medical use / **Nguyen Huu Tung**, A.S. Pyaterneva, E.I. Cheryakova, N.M. Murashova // *High Energy Chemistry*. — 2023. — Vol. 5, № 2. — P. 586–587. DOI:10.1134/S0018143923080192 (Scopus)

Статьи в сборниках научных трудов и тезисы докладов:

4. **Нгуен Хю Тунг**. Микроэмульсии лецитина с маслом куркумы / **Нгуен Хю Тунг**, Мурашова Н.М. // *Успехи в химии и химической технологии*. Т. XXXV, Москва. РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2021. № 9, С. 44-46
5. **Нгуен Хю Тунг**. Микроэмульсии лецитина со соевым маслом и эфирным маслом куркумы / **Нгуен Хю Тунг**, Мурашова Н.М. // *Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера*, Томск. Томский политехнический университет. 2022. Т.2. С.433
6. **Нгуен Хю Тунг**. Микроэмульсии лецитина в системах с растительными жирными и эфирными маслами из Вьетнама / **Нгуен Хю Тунг**, Мурашова Н.М. // *Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации - II Школа молодых ученых*, Москва. РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2022. С.42

7. **Нгуен Хю Тунг.** Микроэмульсии лецитина с маслом гака и маслом куркумы / **Нгуен Хю Тунг**, Мурашова Н.М. // Успехи в химии и химической технологии. Т. XXXVI, Москва. РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2022. № 9, С. 141-143.

8. **Nguyen Huu Tung.** Microemulsions in the Systems with Lecithin and Oils from Tropical Plants for Drug Delivery /**Nguyen Huu Tung**, Murashova N.M. // Materials Proceedings, 2023, 14, 66; Proceedings of The 4th International Online Conference on Nanomaterials. <https://doi.org/10.3390/IOC2023-14496>.

9. **Нгуен Хю Тунг.** Микроэмульсии лецитина с олеиновой кислотой и маслами тропических растений для медицинского применения / **Нгуен Хю Тунг**, Черякова Е.И., Мурашова Н.М. // Тезисы докладов всероссийской конференции «Поверхностные явления в дисперсных системах», посвященной 125-летию со дня рождения выдающегося советского ученого, академика АН СССР Петра Александровича Ребиндера. - Москва, ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина РАН, 2023. С.218

10. Черякова Е.И. Обратные микроэмульсии лецитина, содержащие олеиновую кислоту и кокосовое масло / Черякова Е.И., **Нгуен Хю Тунг**, Мурашова Н.М. // Успехи в химии и химической технологии. Т. XXXVII, Москва. РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2023. № 13, С. 64-66

11. **Nguyen Huu Tung.** Microemulsion of lecithin in systems with vegetable oils for medical use / **Nguyen Huu Tung**, Cheryakova E.I., Pyaterneva A.S., Murashova N.M. // VI Международная конференция по коллоидной химии и физико-химической механике (IC CCRSM), посвященная 125-летию со дня рождения П.А. Ребиндера: тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 2023. С.107

12. **Нгуен Хю Тунг.** Микроэмульсии лецитина с маслом гака для трансдермальной доставки биологически активных веществ / **Нгуен Хю Тунг**, Мурашова Н.М. // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации - IV Школа молодых ученых, Москва. РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2024. С.70

13. Черякова Е.И. Обратные микроэмульсии лецитина, содержащие олеиновую кислоту и кокосовое масло / Черякова Е.И., **Нгуен Хю Тунг**, Мурашова Н.М. // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации - IV Школа молодых ученых, Москва. РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2024. С.65