

**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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
Доктор химических наук, доцент  
Мурашова Н.М.

**Москва - 2024**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	10
1.1 Современные наноструктурированные системы для доставки лекарственных веществ .....	10
1.1.1 Тенденция развития наноструктурированных систем для доставки лекарственных веществ .....	10
1.1.2 Наноструктурированных системы с участием поверхностно-активных веществ, используемые для адресной доставки.....	24
1.1.3. Мицеллы для медицинского применения .....	25
1.1.4 Липосомы для медицинского применения.....	27
1.1.5 Органогели для медицинского применения.....	29
1.1.6 Лиотропные жидкие кристаллы для медицинского применения .....	31
1.1.7 Микроэмульсии как системы доставки лекарственных веществ.....	33
1.2 Лецитин как поверхностно-активное вещество природного происхождения .....	38
1.3 Свойства и применение в медицине некоторых растительных масел .....	45
1.3.1 Общие свойства растительных масел .....	45
1.3.2 Эфирное масло куркумы .....	47
1.3.3 Масло гака.....	49
1.3.4 Масло кокоса .....	52
1.3.5 Масло соевое .....	53
1.3.6 Масло оливковое .....	54
1.3.7 Масло подсолнечное.....	54
1.4 Микроэмульсии лецитина на основе растительных масел.....	56
1.5 Заключение .....	60
2 МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И АНАЛИЗОВ .....	62
2.1 Реактивы и материалы .....	62

2.1.1	Химический состав эфирных масел.....	65
2.1.2	Химический состав жирных масел.....	66
2.2	Методики экспериментов.....	69
2.2.1	Получение микроэмульсий.....	69
2.2.2	Определение области существования микроэмульсии.....	69
2.2.3	Определение гидродинамического диаметра капель методом динамического светорассеяния.....	70
2.2.4	Вискозиметрия.....	70
2.2.5	Термогравиметрический анализ.....	71
2.2.6	Диализ.....	71
2.2.7	ИК-Фурье спектроскопия.....	73
2.2.8	Кондуктометрия.....	73
3	РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	74
3.1	Состав и свойства микроэмульсий, содержащих эфирное масло куркумы и растительное масло гака.....	74
3.1.1	Микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло куркумы - вода.....	74
3.1.2	Микроэмульсия с маслом гака.....	79
3.2	Влияние растительных масел на свойства микроэмульсий лецитина.....	93
3.2.1	Физические свойства растительных масел.....	93
3.2.2	Влияние олеиновой кислоты на солубилизационную емкость микроэмульсий лецитина с растительными маслами.....	96
3.2.3	Влияние масел на область существования микроэмульсии.....	99
3.2.4	Состояние воды в каплях микроэмульсии с различными маслами.....	100
3.2.5	Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий с различными маслами.....	102
3.2.6	Термическая устойчивость микроэмульсий с различными маслами.....	103
3.2.7	Вязкость микроэмульсий с различными маслами.....	105

3.2.8	Скорость высвобождения Родамина С из микроэмульсий с различными маслами .....	107
3.2.9	Анализ влияния растительных масел на свойства микроэмульсий..	109
3.3	Методика получения микроэмульсий с растительными маслами в лабораторном масштабе .....	112
3.3.1	Разработка технологической схемы получения микроэмульсий с растительными маслами в лабораторном масштабе .....	112
3.3.2	Сравнение микроэмульсий на основе лецитина, полученного от разных производителей .....	115
4	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	118
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	120
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

## ВВЕДЕНИЕ

### **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 солюбилизационная 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 Электронный ресурс Conference on Nanomaterials IOCН2023 (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.

## **1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

### **1.1 Современные наноструктурированные системы для доставки лекарственных веществ**

#### **1.1.1 Тенденция развития наноструктурированных систем для доставки лекарственных веществ**

В 1900-х годах немецкий учёный Пауль Эрлих представил концепцию «Волшебной пули» (Magic Bullet), утверждая, что возможно создать лекарственный препарат, которое может целенаправленно воздействовать на больные клетки организма, не нанося вреда здоровым клеткам. «Волшебная пуля» как подход к созданию систем для адресной доставки лекарственных веществ стала одним из основных направлений современных фармацевтических исследований [2,3].

Нанотехнологии и наночастицы произвели революцию в области фармацевтики. Согласно широкому консенсусу ученых, нанотехнология представляет собой не просто уменьшение размеров объектов, а создание материалов с уникальными физическими и химическими свойствами, существенно отличающимися от объемных материалов благодаря своим наномасштабам. Наноструктурированные материалы способствуют повышению эффективности доставки лекарственных веществ в организм, улучшению их стабильности, регулированию скорости и механизмов их высвобождения, а также снижению негативных побочных эффектов [2-4].

Например, до 1970-х годов считалось невозможным вводить фармацевтические суспензии (дисперсию твердых частиц в жидкости) в вену из-за риска эмболии (закупорки сосудов). Сегодня разработка суспензий наночастиц, содержащих лекарственные вещества, позволила усилить эффективность многих компонентов (повышение активности и уменьшение

токсичности) за счет их направления к больным тканям и клеткам (направленный транспорт лекарственных веществ) [4].

Исследование наноструктурированных систем в области фармацевтики представляет собой перспективное направление, фокусирующееся на создании наномасштабных носителей для доставки лекарственных препаратов. Такие системы способны улучшить стабильность, биодоступность и точность доставки активных веществ. Традиционные методы доставки лекарств обеспечивают доставку лишь 1% от введенной дозы препарата до целевой клетки, в то время как остальная часть распределяется по всему организму. Причина этого в том, что почти половина новых лекарственных веществ либо нерастворима, либо плохо растворима в воде. Поэтому требуется использование повышенной общей дозы для достижения необходимой концентрации в целевой области, что может вызвать нежелательные побочные эффекты. Адресная доставка лекарств может решить эту проблему, позволяя увеличить концентрацию препарата в нужном месте и максимизировать терапевтический эффект [5-7].

Под адресной доставкой подразумевается направленный транспорт лекарственного вещества в определенную область организма, органа или клетки. Применение наночастиц и наноструктурированных систем для разработки новых лекарственных препаратов призвано обеспечить значительное повышение терапевтического потенциала новых и традиционных лекарственных веществ. Для этого могут служить пероральные системы контролируемого высвобождения, быстродиспергируемые формы лекарств, липосомы, системы маскировки вкуса, трансдермальные пластыри, аэрозоли и системы доставки в специфические места. Для адресной доставки лекарственных веществ могут применяться разнообразные носители, включая наноструктуры, созданные из биологических компонентов, таких как липиды, полисахариды, белки, а также из синтетических полимеров и неорганических наночастиц [5-7].

В таблице 1 показаны некоторые заметные события в развитии наноматериалов для доставки лекарственных веществ, проанализированные в работе [8].

Таблица 1 - История разработки наноматериалов для адресной доставки лекарственных веществ [8].

Год	События
1964	Сообщено о первом полимерном носителе с контролируемым высвобождением.
1965	-1960-е годы: первый биологически активный полимер (сополимер дивинилового эфира и малеинового ангидрида), прошедший клинические испытания, но позже он оказался токсичным. - Бэнгхем открывает липосомы.
1972	Впервые сообщалось о наночастицах на основе альбумина.
1973	Опубликована первая рецептура лекарства в форме липосом.
1974	Сообщено о наночастицах на основе альбумина, содержащих лекарственные вещества.
1975	Рингсдорф впервые описывает конъюгаты полимер-лекарство.
1976	Сообщено о наночастицах на основе полимеров.
1981	Сообщается о наночастицах полимолочной кислоты.
1983	Одобен первый мицеллярный состав (Cremophor, Sandimmune).
1986	Маэда обнаруживает эффект повышенной проницаемости и удерживания.
1989	Первый препарат с контролируемым высвобождением, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Золадекс).
1990	- На рынок выходит первый конъюгат аденозиндезаминаза-белок (Adagen). - Сообщается о липосомах с увеличенным временем циркуляции, содержащих аденозиндезаминазу.

Продолжение таблицы 1

1992	<p>- Наночастицы на основе полимеров поступают на клинические испытания.</p> <p>- Препарат для лечения рака с мицеллярной структурой Таксол (кремофор + паклитаксел) одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.</p>
1994	<p>- Противоопухолевый конъюгат аденозиндезаминаза-белок одобрен для клинического применения.</p> <p>- Сообщается о содержащих аденозиндезаминазу полимерных наночастицах с увеличенным временем циркуляции.</p>
1995	<p>- Сообщается о наночастицах, способных проникать через гематоэнцефалический барьер.</p> <p>- Первые липосомальные препараты, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Doxil, Abelcet).</p>
1996	<p>- Полимер с контролируемым высвобождением для лечения рака головного мозга одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Глиадель).</p> <p>- Первый биологически активный полимер, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Копаксон).</p>
1999	<p>- Сообщено о конъюгате дендримера и противоопухолевого лекарственного вещества.</p> <p>- Синтетический полимерный конъюгат противоракового препарата поступает на клинические испытания.</p>
2002	<p>Конъюгат полимер-лекарственное вещество с целевой доставкой поступает на клинические испытания.</p>
2004	<p>- Паклитаксел в составе полимерных мицелл, не содержащий кремофора, завершает I фазу испытаний.</p> <p>- Первая форма доксорубина на основе полимерных мицелл, внедренная в клинику.</p>

Продолжение таблицы 1

2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Первая наночастица на основе белка, одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Abraham).</li> <li>- Сообщается о наночастицах определенной формы для доставки лекарств.</li> <li>- Доклинические исследования конъюгата дендример-лекарственное средство с целевой доставкой.</li> </ul>
2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- доклинические исследования дендримеров, конъюгированных с доксорубицином.</li> <li>- Первые исследования in vivo с использованием полимеросом, нагруженных лекарственными веществами.</li> </ul>
2009	Первая целевая доставка мРНК человеку.

Разрабатываемые системы адресной доставки лекарственных веществ обычно демонстрирует некоторые из следующих преимуществ [9]:

- Улучшение эффективности лечения и снижение побочных эффектов за счет точного высвобождения лекарства в процессе транспортировки и в месте лечения, а также контроля дозировки и клиренса препарата в организме.
- Способность наноразмерных носителей усваиваться в организме без возникновения побочных действий или химических реакций.
- Повышенная биологическая доступность лекарства в конкретном месте на протяжении длительного периода и минимальные его потери.
- Наночастицы могут увеличить период полураспада лекарства в кровеносной системе (носители с увеличенным временем циркуляции).
- Наноразмерные носители могут повышать растворимость плохо растворимых в воде лекарств.

Текущие направления исследований в области адресной доставки лекарственных веществ включают следующие аспекты [4]:

- Разработка эффективных векторных компонентов. Для доставки лекарств используются специальные молекулы (векторные компоненты), способные точно доставлять вещества к определенным тканям, клеткам или структурам внутри клетки. Для соединения лекарственного вещества с вектором, таким как белок, применяется ковалентное связывание, например, через дисульфидные или тиоэфирные группы, а также полиэтиленгликольные или пептидные мостики.

- Необходимость разработки безопасных носителей, лишенных токсичных эффектов. Использование форменных элементов крови представляет собой перспективную альтернативу, но требует специализированных отделений в медицинских учреждениях для индивидуального подбора препаратов для каждого пациента.

- Поиск оптимального баланса между количеством лекарственного вещества, загружаемого в носитель, и достижением нужного терапевтического эффекта. Одной из проблем является низкий уровень загрузки лекарственного средства в носитель. Это может привести к недостаточному для достижения фармакологически активной концентрации количеству лекарства, вводимого в организм, или, из-за слишком большого количества необходимого носителя, может вызвать токсическое действие или нежелательные побочные эффекты.

- Усовершенствование методов высвобождения лекарственных веществ. Проблемой является слишком быстрое высвобождение (так называемое «взрывное высвобождение») инкапсулированного лекарственного средства после введения, что обычно соответствует высвобождению той фракции лекарственного средства, которая просто адсорбируется (или закрепляется) на поверхности наноносителя. Как следствие, значительная часть лекарства будет высвобождена до достижения фармакологической цели в

организме, что приведет к снижению активности и увеличению количества побочных эффектов.

- Повышение стабильности готовых лекарственных препаратов и увеличение срока их хранения.
- Снижение затрат на производство лекарств.
- Разработка законодательных норм в области регулирования, сертификации и производства систем для целенаправленной доставки лекарств.

На рисунке 1 показана классификация некоторых популярных наноносителей для адресной доставки лекарственных веществ [10].

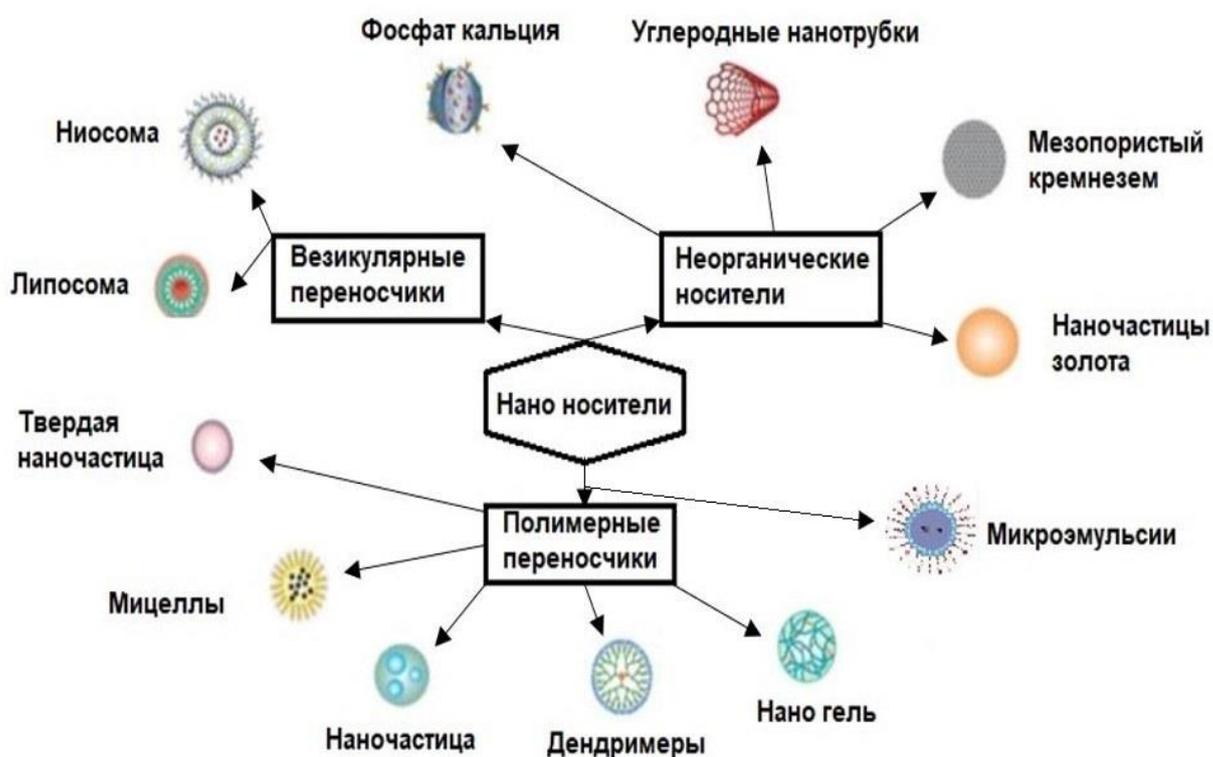


Рисунок 1 - Классификация наиболее часто используемых наноносителей для доставки лекарств [10].

Можно разделить распространенные типы наноносителей на три основные группы [10]:

- Везикулярные наноносители: липосомы, ниосомы.
- Полимерные наноносители: полимерные наночастицы, полимерные мицеллы, полимерные конъюгаты, белковые конъюгаты, дендримеры, полимерные нанокапсулы.

- Неорганические носители: углеродные нанотрубки, магнитные наночастицы, наночастицы золота, наночастицы кремнезема, наночастицы фосфата кальция, наночастицы диоксида титана.

Согласно другому варианту классификации [11], по термодинамической стабильности носители с участием ПАВ можно разделить на две группы:

- Самоорганизующиеся наноструктуры поверхностно-активных веществ: мицеллы, микроэмульсии, лиотропные жидкие кристаллы.

- Термодинамически нестабильные наноструктуры с участием ПАВ: липосомы, твердые липидные наночастицы, наноэмульсия, ниосомы, множественная эмульсия, гексосомы, кубосомы.

Углеродные наноструктуры можно классифицировать по аллотропам углерода: углеродные нанотрубки, графен, фуллерены, наноалмазы. Можно также упомянуть типы структур, относящихся к супрамолекулярной химии: циклодекстрины, каликсарены, кукурбитурилы, ДНК-наноконтейнеры [10].

На рисунке 2 показаны схемы нескольких многофункциональных структур для доставки лекарств с функциональными группами, нацеленными на конкретную цель [12]. 1 – Традиционный «простой» наноноситель (а – лекарственное средство, загруженное в носитель); 2 – таргетный наноноситель или иммуноноситель (b – специфический нацеливающий лиганд, обычно моноклональное антитело, прикрепленное к поверхности носителя); 3 – магнитный наноноситель (с – магнитные частицы, загруженные в носитель вместе с лекарственным средством и обеспечивающие чувствительность носителя к внешнему магнитному полю и использование его в качестве контрастного вещества при магнитно-резонансной томографии); 4 – наноноситель с увеличенным временем циркуляции (d – поверхностно-прикрепляемый защитный полимер (обычно ПЭГ), обеспечивающий длительную циркуляцию наноносителя в крови); 5 – контрастный наноноситель для целей визуализации (e – атом тяжелого металла –  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , Gd, Mn – загружен на наноноситель посредством включенного в носитель хелатного

фрагмента для применения при гамма- или МР-визуализации); 6 – проникающий в клетку наноноситель (f – пептид, прикрепленный к поверхности носителя и обеспечивающий усиленное поглощение носителя клетками); 7 – ДНК-несущий наноноситель, такой как липоплекс или полиплекс (g – ДНК, образующая комплекс с носителем через положительный заряд поверхности носителя); 8 – гипотетический многофункциональный наноноситель, сочетающий в себе свойства носителей № 1–7.

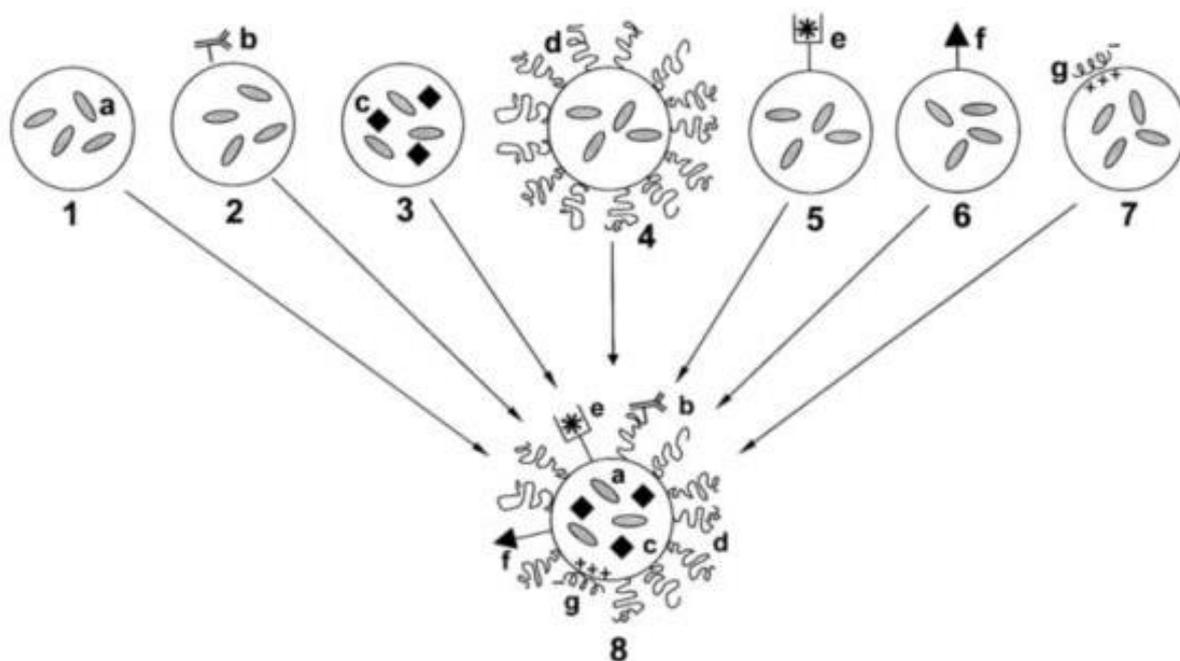


Рисунок 2 - Схематическая структура сборки многофункционального фармацевтического наноносителя [12].

На основании статистического анализа динамики научных публикаций, находящейся в базе данных ScienceDirect, разработки наноструктурированных материалов можно разделить на 4 группы по темпам роста числа исследований и общему количеству исследований следующим образом [11]:

- 1 группа (медленный рост, большое число публикаций): полимерные конъюгаты, циклодекстрины, микроэмульсия, белковые конъюгаты, липосомы.

- 2 группа (быстрый рост, большое число публикаций): магнитные наночастицы, наночастицы кремнезема, полимерные наночастицы, твердые липидные наночастицы, дендримеры, полимерные мицеллы, мицеллы.

- 3 группа (быстрый рост, малое число публикаций): графен, углеродные нанотрубки, наноэмульсия, наночастицы золота, наноалмазы.

- 4 группа (медленный рост, малое число публикаций): жидкие кристаллы, фуллерены, наночастицы фосфата кальция, наночастицы диоксида титана.

На основе аналогичных статистических методов было проведено исследование количества научных публикаций в базе данных ScienceDirect по наноматериалам для адресной доставки лекарственных веществ за последние десять лет (с 2013 по 2023 годы) по вышеуказанным группам. Поиск вели по сочетанию ключевых слов на английском языке по наноматериалам, указанным в таблице 2 и термина «drug delivery». Были получены следующие результаты (таблица 2, рисунки 3 – 6).

Таблица 2 - Количество научных публикаций по наноматериалам для адресной доставки лекарственных веществ за 2013-2023 годы.

Название	Сумма публикаций N	Время удвоения $t_2$ , год	Группа
полимерные наночастицы	81714,0	5,2	1-ая группа: медленный рост, большое число публикаций
белковые конъюгаты	65693,0	6,7	
липосомы	37702,0	6,5	
мицелла	35179,0	6,9	
полимерные мицеллы	29469,0	6,3	
множественная эмульсия	19122,0	5,2	
магнитные наночастицы	54656,0	4,9	2-ая группа :
			быстрый рост,

Продолжение таблицы 2

наночастицы золота	41717,0	4,6	большое число публикаций	
наночастицы кремнезема	31389,0	4,8		
твердые липидные наночастицы	27870,0	4,4		
углеродные нанотрубки	25452,0	4,7		
графен	24895,0	2,9		
наночастицы фосфата кальция	15749,0	4,3	3-ая группа: быстрый рост, малое число публикаций	
наноэмульсия	8574,0	3,8		
наночастицы диоксида титана	7396,0	3,6		
полимерные нанокапсулы	7046,0	4,3		
фуллерены	6002,0	4,9		
ниосомы	2660,0	3,7		
наноалмазы	2096,0	4		
ДНК-оригами	1089,0	2,6		
кубосомы	966,0	4,3		
кукурбитурилы	571,0	3,6		
циклодекстрины	17588,0	5,3		4-ая группа: медленный рост, малое число публикаций
дендримеры	14091,0	6,1		
микроэмульсия	9042,0	6,6		
каликсарены	984,0	5,5		
лиотропный жидкий кристалл	853,0	6,4		
ДНК-наноконтейнеры	449,0	7,9		
гексосомы	264,0	7,3		

Для разделения на группы учитывали время удвоения (больше или меньше 5 лет) и общее количество публикаций (больше или меньше среднего по всем рассмотренным структурам).

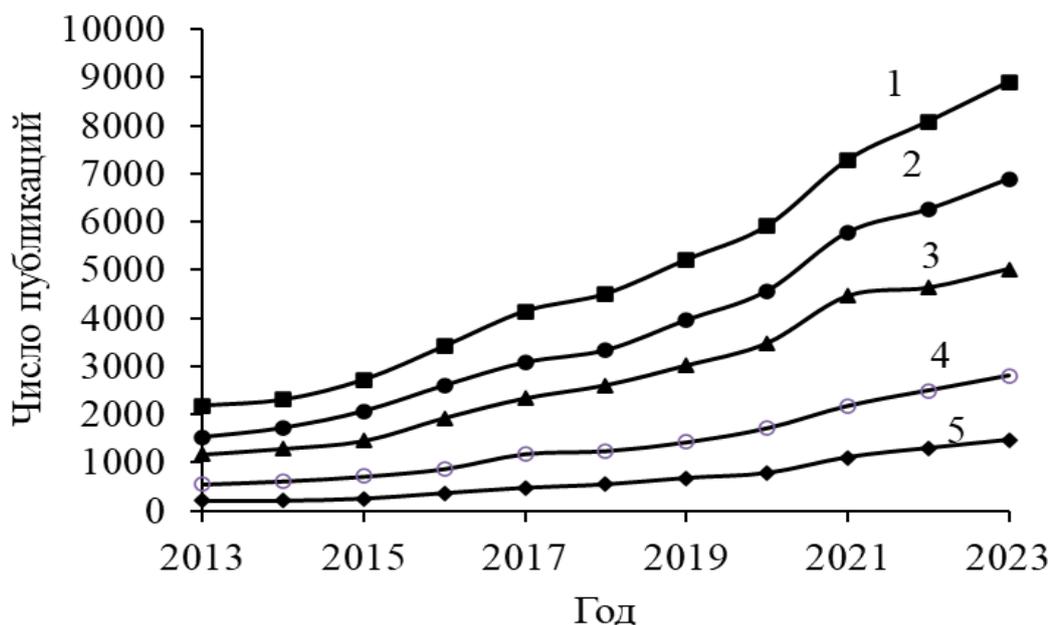


Рисунок 3 - Динамика публикаций неорганических наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ: 1 – магнитные наночастицы, 2 – наночастицы золота, 3 – наночастицы кремнезема, 4 – наночастицы фосфата кальция, 5 – диоксид титана.

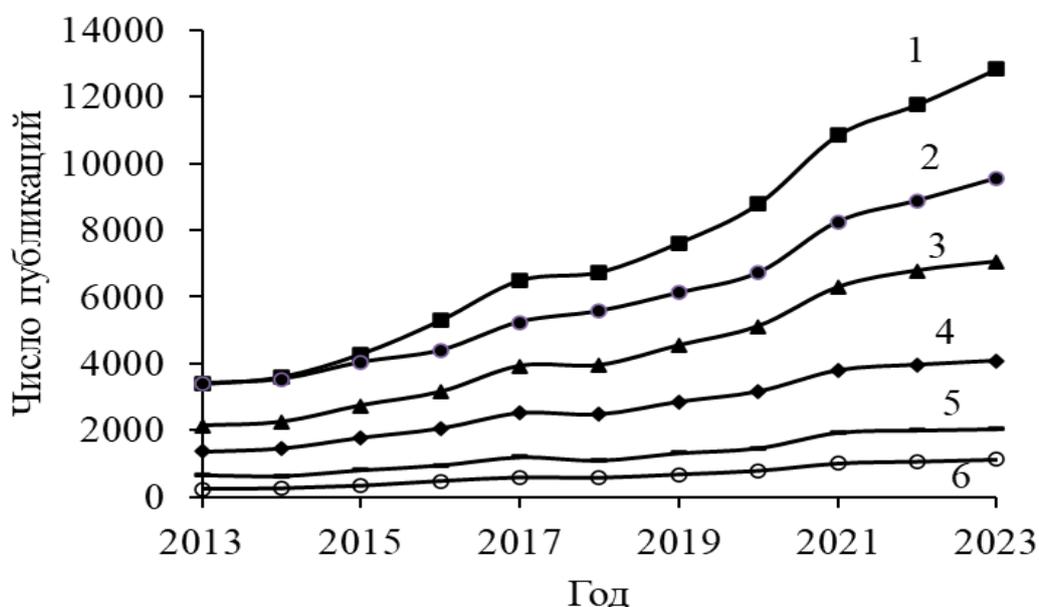


Рисунок 4 - Динамика публикаций полимерных наноструктур поверхностно-активных веществ для адресной доставки лекарственных веществ: 1 – полимерные наночастицы, 2 – полимерные мицеллы, 3 – полимерные конъюгаты. 4 – белковые конъюгаты, 5 – дендреймер, 6 – полимерные нанокапсулы.

За последние 10 лет мы ясно видим интерес исследователей к неорганическим наноматериалам с быстрым развитием и большим объемом исследований, таких как магнитные наночастицы, наночастицы золота, наночастицы кремнезема ( $t_2 < 5$  лет, рисунок 3).

Хотя полимерные наноматериалы развиваются не так быстро, как раньше, объем исследований по этому направлению достиг большого количества, например, для полимерных наночастиц ( $N > 80\ 000$ ), белковых конъюгатов ( $N > 65\ 000$ ) (рисунок 4).

Двумя типами самоорганизующихся структур с поверхностно-активными веществами, которые с каждым годом все больше исследуются, являются мицеллы и микроэмульсии, тогда как интерес к лиотропным жидким кристаллам не претерпевает существенных изменений и остается на низком уровне (рисунок 5).

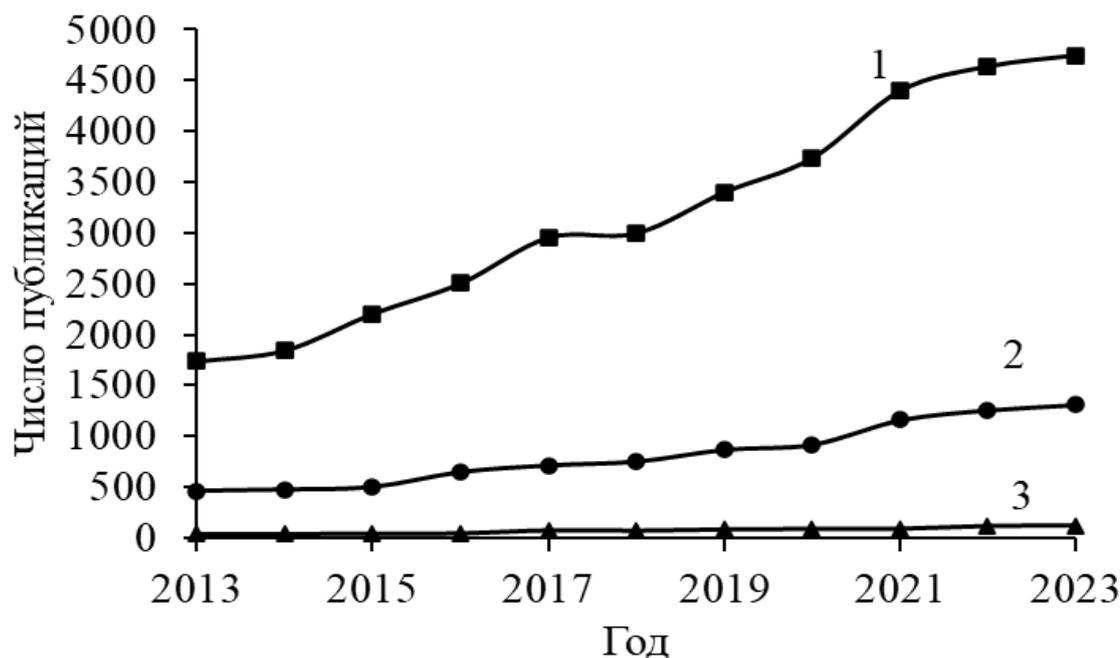


Рисунок 5 - Динамика публикаций самоорганизующихся наноструктур поверхностно-активных веществ для адресной доставки лекарственных веществ: 1 – мицелла, 2 – микроэмульсия, 3 – лиотропный жидкий кристалл.

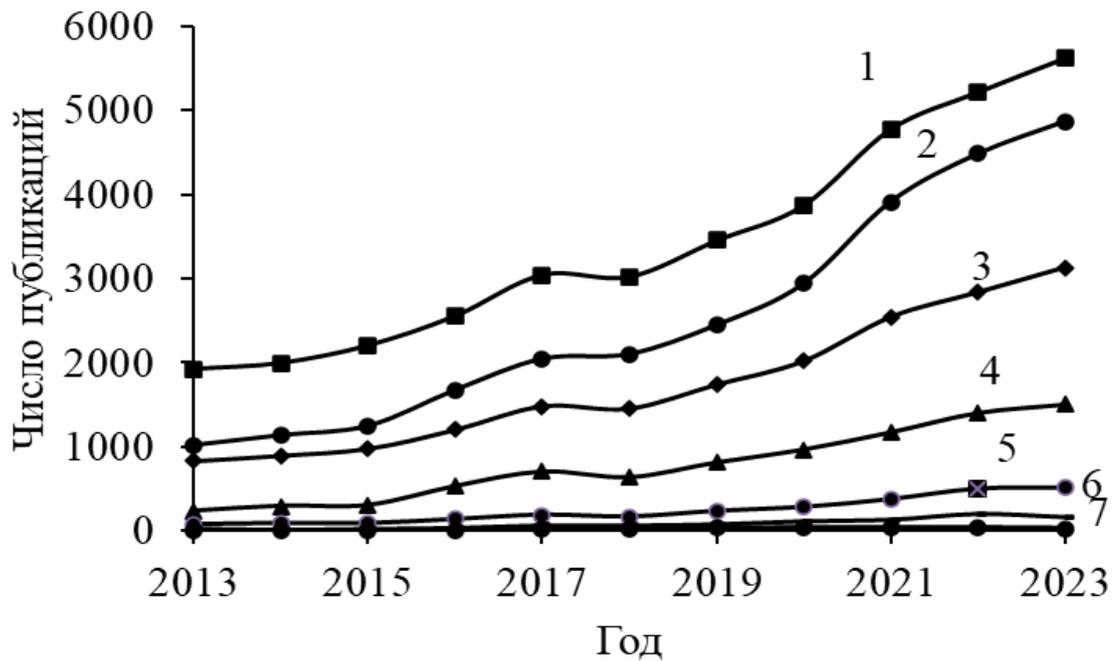


Рисунок 6 - Динамика публикаций термодинамически нестабильных наноструктур с участием ПАВ для адресной доставки лекарственных веществ:

1 – липосомы, 2 – твердые липидные наночастицы, 3 – множественная эмульсия, 4 – наноэмульсия, 5 – ниосома, 6 – гексосомы, 7 – кубосомы.

Микроэмульсии уже не входят в первую группу (медленный рост, большое число публикаций), как в исследовании [11]. Наблюдается довольно высокое количество ежегодных публикаций по применению микроэмульсий для доставки лекарственных веществ – более 1000 в год, что сравнимо с наноэмульсиями, но существенно ниже, чем для таких активно исследуемых носителей, как магнитные наночастицы, наночастицы золота, наночастицы кремнезема, полимерные наночастицы, мицеллы и конъюгаты, липосомы, твердые липидные наночастицы. Имеется устойчивый рост ежегодного числа публикаций со средним временем удвоения 6,6 лет (рисунок 5). Это показывает хорошие перспективы развития исследований по применению микроэмульсий как носителей лекарственных веществ.

### **1.1.2 Наноструктурированных системы с участием поверхностно-активных веществ, используемые для адресной доставки**

ПАВ играют важную роль в создании наноструктурированных материалов, используемых для доставки лекарств, благодаря своим уникальным свойствам, таким как способность к эмульгированию, диспергированию и модификации поверхности. ПАВ могут уменьшать поверхностное натяжение между двумя несмешивающимися жидкостями, такими как масло и вода, что позволяет создавать стабильные дисперсии. Это свойство имеет решающее значение для разработки наноструктурированных систем доставки лекарств, таких как липосомы и микроэмульсии, которые содержат как гидрофильные, так и гидрофобные компоненты. ПАВ могут выступать в качестве стабилизаторов наночастиц, образуя вокруг них барьер, который предотвращает их агрегацию. Этот защитный барьер гарантирует, что наноструктурированные системы доставки лекарств останутся стабильными в условиях организма, что является ключом к успешной доставке лекарств к целевым тканям. ПАВ могут использоваться для модификации поверхности наноструктурных материалов, что позволяет контролировать их взаимодействие с биологическими средами. Например, ПАВ с гидрофильными группами могут сделать поверхность наночастиц более гидрофильной, что улучшает их диспергируемость в воде и уменьшает их захват клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). ПАВ участвуют в управлении скоростью высвобождения лекарств из наноструктурированных систем доставки, что можно использовать для создания систем пролонгированного высвобождения, которые постепенно высвобождают лекарство в течение длительного периода времени [3,5,12].

Наноструктурированные системы с участием ПАВ находят применение в различных областях медицины, в том числе [4,5,12]:

- Доставка противораковых лекарств к опухолевым клеткам, при снижении их системной токсичности.

- Доставка лекарств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, улучшая их доставку к миокарду.
- Доставка лекарств к центральной нервной системе за счет преодоления гематоэнцефалического барьера.
- Доставка антимикробных лекарственных веществ к местам инфекции, повышая их эффективность и снижая резистентность микроорганизмов.

Для создания фармацевтических композиций широко используются такие неионные поверхностно-активные вещества, такие как Tween-80, которое увеличивает скорость высвобождения ципрофлоксацина, и Span-60, способствующее пролонгированному высвобождению доксорубина. Полиоксиэтилированные поверхностно-активные вещества также широко используются для местной доставки офтальмологических препаратов [13-15].

Далее будут рассмотрены такие наноструктурированные системы с участием поверхностно-активных веществ, используемые для доставки лекарственных веществ, как мицеллы, липосомы, органогели, лиотропные жидкие кристаллы и микроэмульсии.

### **1.1.3 Мицеллы для медицинского применения**

МакБейн впервые ввел термин "мицелла" в 1913 году. Эти наноразмерные структуры формируются спонтанно из амфифильных молекул при достижении критической концентрации мицеллообразования. Существует несколько типов мицелл, как показано на рисунке 7. Образование мицелл в неполярных средах происходит за счет взаимодействия растворителя и углеводородных радикалов. Обратные мицеллы образуются в неполярных растворителях, их гидрофильное ядро содержит полярные группы, окруженные углеводородными радикалами, что способствует снижению общей энергии системы. Средний диаметр сферических мицелл составляет от 1 до 10 нм [16-19].

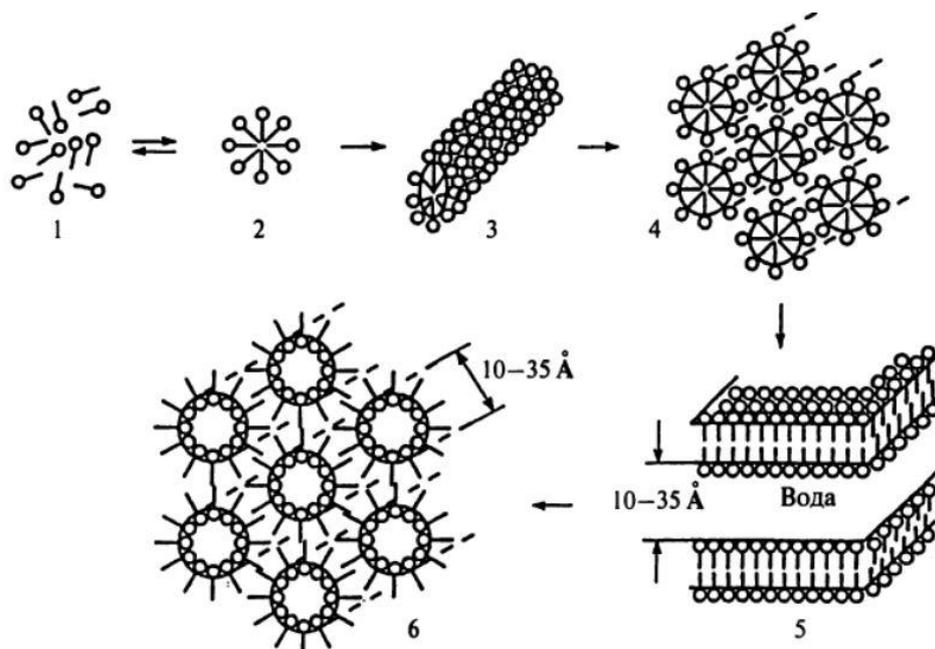


Рисунок 7 - Структуры, образующиеся в результате самоорганизации молекул ПАВ: 1 – мономеры ПАВ, 2 – мицелла, 3 – цилиндрическая мицелла, 4 – гексагонально упакованные цилиндрические мицеллы (гексагональная жидкокристаллическая фаза), 5 – ламеллярная жидкокристаллическая фаза, 6 – гексагонально упакованные капли воды в обратной мицеллярной структуре (обращенная кубическая жидкокристаллическая фаза) [19].

При доставке лекарственных веществ особое внимание привлекают полимерные мицеллы благодаря их способности растворять гидрофобные молекулы, небольшому размеру частиц, термодинамической стабильности и эффективному высвобождению различных лекарственных веществ. Размер полимерных мицелл составляет от 10 до 100 нм. Критическая концентрация мицеллообразования (ККМ), аналогично низкомолекулярным поверхностно-активным веществам, является ключевым параметром при оценке свойств полимерных мицелл [20]. Кроме того, полимерные мицеллы обладают более крупным ядром, чем мицеллы поверхностно-активных веществ, что приводит к более высокой эффективности солюбилизации по сравнению с обычными мицеллами [21]. Однако в клинической практике опыта применения

полимерных мицелл пока меньше по сравнению с хорошо зарекомендовавшими себя липосомами.

Таким образом, мицеллярные системы уже активно применяются в медицине и косметической промышленности, обеспечивая возможность использования различных методов введения: трансдермального, внутривенного и перорального. Дополнительным преимуществом этих систем является низкая концентрация поверхностно-активных веществ.

### 1.1.4 Липосомы для медицинского применения

Первое упоминание о липосомах относится к 1965 году, когда британский профессор Бэнгхем и его коллеги впервые описали их. Изучение липосом, полученных в лабораторных условиях, привело к выводу о их сходстве с биологическими мембранами и возможности применения липосом как систем доставки лекарственных веществ. В дальнейшем к структуре липосом добавлялись различные компоненты, в том числе реагирующие на внешние стимулы (рисунок 8) [22].

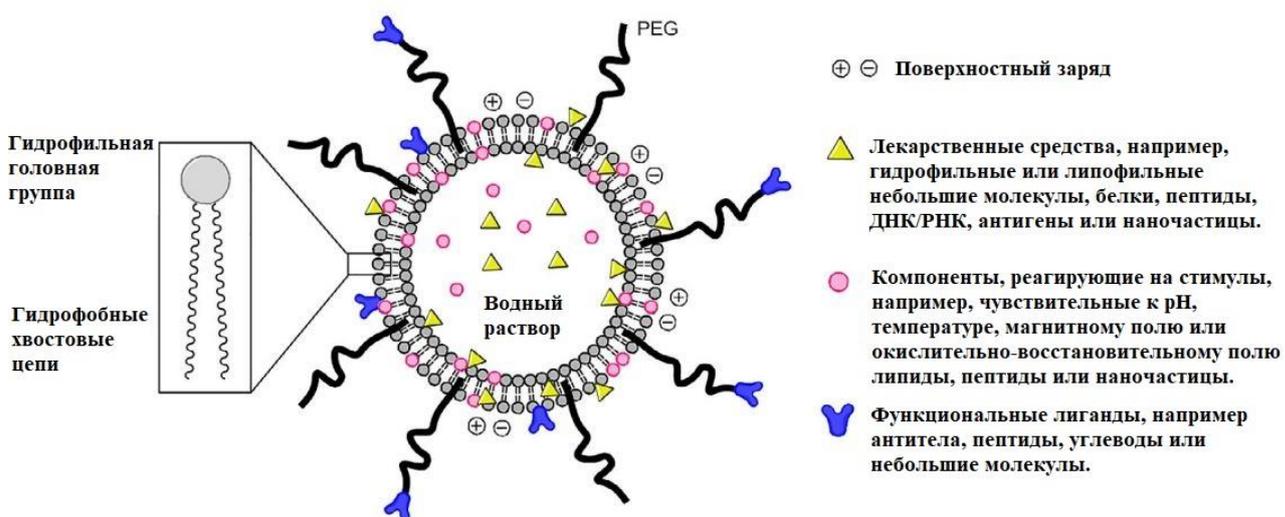


Рисунок 8 - Краткая иллюстрация липосом как «умных» систем доставки лекарственных веществ [22].

Липосомы – это структуры сферической формы, организующиеся самопроизвольно из липидного бислоя, одного или нескольких, окружающих водную сердцевину. Они способны включать различные виды биомолекул и осуществлять их доставку. Размер везикул может варьироваться от десятков нанометров до микрометров в зависимости от метода получения [22,23]. Например, липосомы с диаметром около 100 нм успешно применяются для доставки химиотерапевтических препаратов в опухоли [24]. Эти структуры способны инкапсулировать различные биологические макромолекулы, включая белки, пептиды и магнитные наночастицы, ДНК, РНК [22].

В 1991 году был создан лекарственный препарат под названием "Липин", основанный на яичном лецитине. Этот препарат применяется в лечении заболеваний, связанных с дыхательной недостаточностью и гипоксией, как у взрослых, так и у детей с рождения. Исследования показали его высокую эффективность при минимальной токсичности и отсутствии противопоказаний, за исключением случаев индивидуальной непереносимости компонентов [25].

Исследования эффективности липосомальных препаратов на животных начались с использованием противоракового средства цитозина арабинозида. В результате значительно увеличилась выживаемость мышей, страдающих лейкозом L-1210. Такая модель стала стандартной для проверки различных характеристик липосом и их влияния на результаты терапии [26]. Эти исследования позднее привели к изучению липосомальной формы амфотерицина В для лечения грибковых инфекций у пациентов с раком [27], а затем к обширным клиническим испытаниям.

Липосомы были исследованы для различных целей, включая обнаружение опухолей и инфекционных очагов, доставку генных лекарств и противораковых веществ, лечение различных инфекций, а также доставку лекарств, используемых в лечении болезни Паркинсона, таких как допамин, или в профилактике и лечении осложнений диабета и атеросклероза, например, эллаговой кислоты [28-30].

Известен препарат Амбизом (амфотерицин В в липосомальной форме) для лечения грибковых инфекций, в которых наличие липофильной группы у молекулы амфотерицина В дает возможность интегрировать препарат в липидный бислой липосом [30]. Инкапсуляция доксорубицина в пегилированных (покрытых молекулами полиэтиленгликоля) липосомах придает ему другие фармакокинетические свойства и более благоприятный профиль токсичности при лечении рецидивирующей карциномы яичников [28]. Препарат Келикс - это лекарственная форма доксорубицина в виде пегилированных липосом, которая обеспечивает длительное циркулирование в крови и повышенную концентрацию в опухолевой ткани. Липосомы содержат поверхностно связанные гидрофильные полимеры метоксиполиэтиленгликоля (МПЭГ), которые создают защитную оболочку и удлиняют время действия препарата в организме, защищая его от фагоцитарной системы [29].

### **1.1.5 Органогели для медицинского применения**

Органогели представляют собой вязкоупругие системы, состоящие из непрерывной жидкой фазы, минерального или растительного масла, заключенного в трехмерную сеть. Эта сеть формируется либо из полимерных структур, либо из низкомолекулярных органических гелеобразователей с молекулярной массой до 3000 Да, образующих волокна [31-34]. Низкомолекулярные гелеобразователи могут образовывать мицеллярные органогели, представляющие собой пространственную структуру из переплетенных цилиндрических мицелл, например, лецитиновые органогели [35], или гели из микрокристаллов, как описано в работе [36].

Поиск биосовместимых материалов для формирования органогелей привел к разработке гелей на основе лецитина - естественного компонента, который биоразлагаем, нетоксичен и хорошо переносим организмом. Впервые лецитиновые органогели были описаны в 1988 году Скартаzzини [34]. Он описал процесс создания лецитиновых органогелей в различных органических

растворителях путем добавления определенного количества воды в смесь лецитина и органического растворителя в определенных молярных соотношениях от 1 до 12. Избыток воды приводил к разрушению структуры геля.

При солюбилизации небольшого количества воды молекулы лецитина образуют сферические обратные мицеллы, которые, по мере увеличения количества воды, превращаются в цилиндрические. В начале молекулы воды в основном связываются с кислородом фосфатной группы лецитина, обеспечивая связь между молекулами лецитина и образуя линейные сети водородных связей. При дальнейшем увеличении количества воды образуются длинные и гибкие (червеобразные) мицеллы. Червеобразные мицеллы перепутываются между собой, образуя пространственную сеть органогеля. Процесс гелеобразования в таких системах можно схематически представить следующим образом (рисунок 9) [35]:



Рисунок 9 - Изменение структуры обратных мицелл при образовании лецитинового органогеля [35].

Основным недостатком лецитиновых органогелей является их узкая область существования, они могут солюбилизировать не более нескольких массовых % воды. На рисунке 10 представлен пример области существования лецитинового органогеля в вазелиновом масле [35].

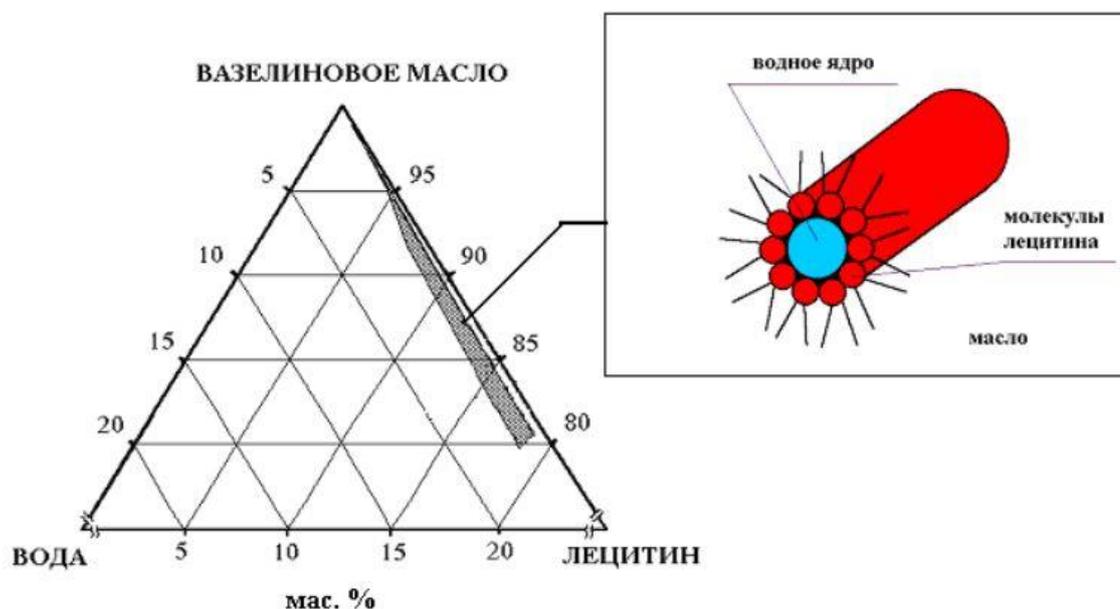


Рисунок 10 - Фазовая диаграмма с областью существования лецитиновых органогелей в вазелиновом масле [35].

Было исследовано применение органогелей в качестве платформы для доставки лекарств и вакцин различными методами, включая трансдермальное, пероральное, офтальмологическое и парентеральное введение. Несмотря на обнадеживающие результаты, перевод в реальные клинические продукты стал проблематичным из-за нехватки биосовместимости, поскольку большинство используемых органических растворителей оказались токсичными. Однако в последнее время использование биосовместимых и биоразлагаемых органических растворителей и гелеобразователей позволило создать фармацевтически приемлемые, нетоксичные и экологически чистые носители для доставки лекарственных веществ [36].

### 1.1.6 Лиотропные жидкие кристаллы для медицинского применения

Первое упоминание о жидких кристаллах относится к 1888 году, когда австрийский ботаник Фридрих Рейнитцер открыл их во время исследования холестерилбензоата. Они представляют собой особую фазу конденсированных материалов, обычно образующуюся в условиях, находящихся между твердыми

веществами и жидкостями, и поэтому их также называют мезофазами. Молекулы, способные образовывать мезофазы, получили название мезогенов. Они часто используются в составах лекарственных препаратов, например, в качестве поверхностно-активных веществ. Даже сами лекарственные соединения, такие как соли органических кислот или оснований с анизометрической молекулярной формой, могут образовывать жидкие кристаллы [37-41].

Достичь жидкокристаллического состояния можно путем повышения температуры или добавления растворителя. В результате образуются либо термотропные, либо лиотропные жидкие кристаллы. Подобно термотропным жидким кристаллам, изменение температуры может привести к фазовым превращениям между различными мезофазами лиотропных жидких кристаллов, что называется полиморфизмом [40].

Хотя бислой является характерной структурой для большинства липидов мембран, около 30% из них, такие как фосфатидилэтаноламин, образуют либо неламеллярные структуры, либо способствуют их образованию в смешанных липидных системах. Полиморфизм липидов может зависеть от различных физиологических факторов, таких как уровень гидратации, ионная сила, pH-уровень, температура, длина углеводородных радикалов, наличие других липидов, что позволяет регулировать формирование определенных фаз [20,42].

Жидкие кристаллы имеют широкий диапазон существования, в котором можно варьировать пропорции воды и масла. Например, в системе, содержащей фосфолипидный концентрат, вазелиновое масло и воду, можно получить ламеллярные жидкие кристаллы в широкой области концентраций масла и воды, что позволяет солубилизировать существенные количества как масло-, так и водорастворимых лекарственных веществ. Уменьшение концентрации лецитина в фосфолипидном концентрате с 60% до 22% по массе приводит к расширению диапазона существования жидких кристаллов и образованию более вязкой структуры. Пример области существования ламеллярных жидких

кристаллов в системе лецитин – вазелиновое масло – вода приведен на рисунке 11.

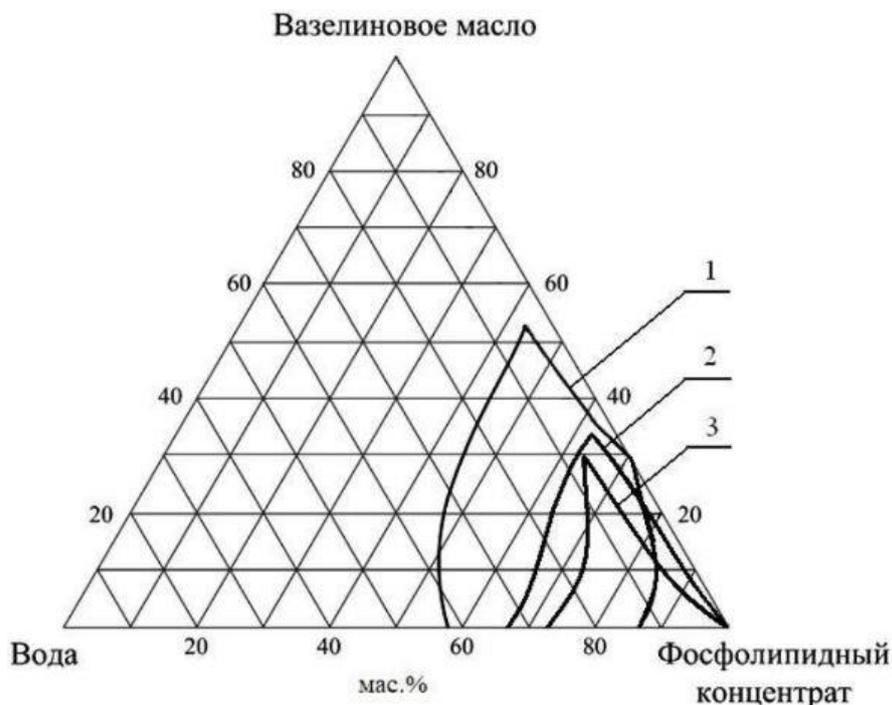


Рисунок 11 - Области существования жидких кристаллов в системе лецитин - вазелиновое масло - вода. Содержание лецитина в фосфолипидном концентрате (мас. %): 1 – 22 («Мослецитин»); 2 – 40 («Sigma»); 3 – 60 («Fluka») [41].

### 1.1.7 Микроэмульсии как системы доставки лекарственных веществ

Микроэмульсии представляют собой микрогетерогенные, термодинамически стабильные, самопроизвольно образующиеся при определенных условиях дисперсии масла, воды и ПАВ, с добавлением или без добавления вспомогательного ПАВ (соПАВ). Первая статья о микроэмульсиях была опубликована в 1943 году Хоаром и соавторами. Шульман и его коллеги впервые предложили термин «микроэмульсия» в 1959 году, с тех пор он широко используется. Сфера применения микроэмульсий резко расширилась за последние десятилетия, основными областями являются получение наночастиц, добыча нефти, удаление загрязнений, а также пищевая и фармацевтическая промышленность [42-45].

Другими словами, микроэмульсии представляют собой гомогенные на макроскопическом уровне смеси масла, воды и одного или нескольких ПАВ, которые на микроскопическом уровне состоят из отдельных доменов масла и воды, разделенных монослоем ПАВ [46].

Микроэмульсии не следует рассматривать как эмульсии с очень маленькими каплями; микро- и макроэмульсии имеют принципиальные отличия. В то время как эмульсии, в том числе и наноэмульсии (эмульсии с размером капель до 200 нм), являются термодинамически нестабильными дисперсными системами, в которых капли неизбежно сливаются, микроэмульсии термодинамически стабильны и характеризуются интенсивной динамикой структуры. Поскольку образование термодинамически стабильной фазы основано на принципах самоорганизации поверхностно-активных веществ, фазы микроэмульсий во многом аналогичны другим фазам поверхностно-активных веществ, например мицеллярным растворам и жидкокристаллическим фазам. Микроэмульсии могут быть образованы в смесях индивидуального ПАВ, масла и воды, но во многих случаях для их образования требуется введение второго ПАВ (сопутствующего ПАВ, соПАВ), например спирта с гидрофобным радикалом среднего размера. В некоторых случаях для получения микроэмульсии в систему, помимо основного ПАВ, необходимо вводить еще соли или соразтворители [45-46].

Для классификации микроэмульсий Винзор выделил четыре основных типа равновесий фаз. Исходя из этого, рассматривают четыре типа микроэмульсий. «Винзор I» - микроэмульсия существует в виде дисперсии масла в воде (O/W или прямая) в равновесии с масляной фазой, она образуется за счет растворения ПАВ преимущественно в водной фазе. «Винзор II» - микроэмульсия вода-в-масле (W/O или обратная) в равновесии с водной фазой, она образуется, когда поверхностно-активное вещество преимущественно растворяется в масляной фазе. «Винзор III» - средняя фаза (бинепрерывная), обогащенная поверхностно-активным веществом, в равновесии с водной и масляной фазами. «Винзор IV» - однофазная и изотропная на макроуровне

система, в которой присутствует достаточное количество ПАВ, а также соПАВ, чтобы получить микроэмульсию по всему объему образца [45,46].

Фазовое поведение трехкомпонентной системы при постоянных температуре и давлении наиболее удобно представить с помощью диаграмм на рисунке 12. При низких концентрациях ПАВ наблюдается последовательность равновесий между фазами, обычно называемыми винзоровскими. Микроэмульсия может быть в равновесии с избытком масла (Винзор I или нижняя микроэмульсионная фаза), с избытком воды (Винзор II или верхняя микроэмульсионная фаза) или быть в равновесии одновременно с избытком обеих фаз (Винзора III или промежуточная микроэмульсионная фаза). В случае неионных поверхностно-активных веществ переход Винзор I  $\rightarrow$  III  $\rightarrow$  II происходит с повышением температуры. В случае ионных ПАВ, содержащих электролит (четырёхкомпонентная система), такой переход может быть вызван увеличением концентрации электролита. Фазовое поведение, определяемое диаграммами (рисунок 12, диаграммы а-ж) может быть наглядно проиллюстрировано результатами экспериментов с пробирками [43].

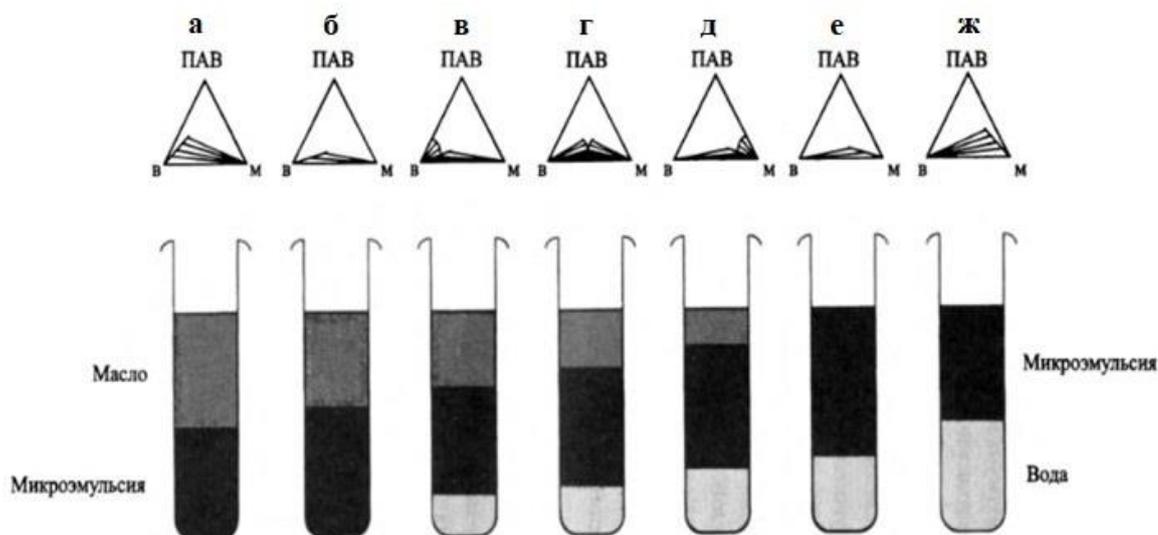


Рисунок 12 - Фазовые переходы в системе, содержащей равные количества масла и воды и определенное (небольшое) количество ПАВ. В случае неионных ПАВ переход «слева направо» инициируется повышением температуры [43].

Микроэмульсии представляют собой эффективное средство для целевой доставки, так как они обладают способностью включать в себя разнообразные биологически активные вещества с различными физико-химическими характеристиками. Их особенностью является наличие капель размером всего в несколько нанометров, что обеспечивает высокую удельную поверхность между маслом и водой, ускоряя тем самым диффузию лекарственных веществ. По сравнению с мицеллярными системами, микроэмульсии имеют значительно больший внутренний объем капель, что делает их более емкими для солюбилизации активных компонентов. Таким образом, микроэмульсии объединяют в себе преимущества как традиционных эмульсий, так и мицеллярных систем [45].

Микроэмульсии обладают огромным потенциалом для улучшения системной, а также местной биодоступности для широкого спектра гидрофобных терапевтических агентов. Микроэмульсионные системы появились как новые носители для доставки лекарств, которые обеспечивают замедленное или контролируемое высвобождение для трансдермального, местного, перорального, назального, глазного и других путей доставки лекарств. Использование микроэмульсий обеспечивает возможность для улучшения специфичности нацеливания, терапевтической активности и снижения токсичности лекарственных средств [12,47].

Можно отметить следующие важные особенности микроэмульсий как средств доставки лекарственных веществ:

- Микроэмульсии повышают, за счет солюбилизующей способности, эффективность растворения плохо растворимых лекарственных веществ.
- Способность лекарственного вещества к солюбилизации и эффективность растворения зависят от структуры микроэмульсий.
- Солюбилизированные лекарственные вещества могут влиять на границы структурных областей и точку перехода между различными структурами микроэмульсий.

- Системы доставки лекарств в форме микроэмульсий улучшают высвобождение лекарств и их биосовместимость.

- Структура микроэмульсий может влиять на объем и способ введения лекарства, а также на скорость его доставки [13].

Некоторые области применения микроэмульсии в фармацевтике и косметике представлены ниже [14,48].

- Пероральная доставка. Растворимость и устойчивость - две важные проблемы для пероральных лекарственных форм, которые можно преодолеть с помощью микроэмульсионной системы. Это эффективный метод доставки, особенно для лекарств, с которыми традиционные методы имеют сложности, таких как белки, пептиды и плохо растворимые вещества.

- Парентеральная доставка. Гидрофобные и липофильные препараты сложно вводить в организм через инъекции. Чтобы преодолеть эту проблему, их можно включить в микроэмульсию для инъекционного введения, что обеспечивает большую стабильность по сравнению с липосомами и другими везикулярными системами. Например, исследование противоопухолевого препарата этопозида показало, что его парентеральная доставка с использованием микроэмульсии на основе фосфолипидов была хорошо переносимой и безопасной.

- Местное применение. Местное применение микроэмульсии обеспечивает легкое проникновение в кожу и изменение липидного слоя, что способствует увеличению проникновения активных веществ. По сравнению с другими системами, микроэмульсия обладает повышенным уровнем всасывания лекарств через кожу. Благодаря этим свойствам микроэмульсии эффективно применяются для доставки противогрибковых, противогрибковых и противовирусных препаратов.

- Микроэмульсии в косметике. Микроэмульсия, благодаря своей быстрой способности проникать в кожу, используется для доставки косметических продуктов. При выборе микроэмульсии для этой цели учитывают безопасность, стоимость и правильный подбор вспомогательных компонентов. Она широко

применяется как носитель в косметических средствах для ухода за кожей и волосами, а также для доставки силиконовых масел.

Преимуществами микроэмульсий как носителей лекарственных веществ являются: их просто получать, они оптически прозрачны, обладают стабильностью, легко фильтруются, имеют невысокую вязкость и обеспечивают повышенную биодоступность лекарств. Основным недостатком микроэмульсий: необходимо использовать значительное количество поверхностно-активных веществ. При их высоких концентрациях они могут вызывать раздражение и даже быть умеренно токсичными для биологических систем [49]. Поэтому для создания микроэмульсий перспективное использовать биосовместимые ПАВ природного происхождения, например лецитин.

## **1.2 Лецитин как поверхностно-активное вещество природного происхождения**

Для создания лекарственных препаратов и систем адресной доставки широко используются природные биосовместимые поверхностно-активные вещества, такие как липопротеины, моноолеаты и софоролипиды. Эти вещества предпочтительны из-за отсутствия или минимального токсического воздействия на организм человека, а также благодаря их антибактериальным, противогрибковым и противовирусным свойствам. Они используются в качестве компонентов коллоидных систем, модификаторов поверхности и солюбилизаторов [50].

Для применения в медицине и косметической промышленности перспективными являются такие природные ПАВ, как полярные липиды, в том числе фосфолипиды. На их основе создаются препараты, например, для пероральной и трансдермальной доставки лекарственных веществ [51,52].

Исследования фосфолипидов, начавшиеся в 18 веке, привели к их коммерческому использованию в виде лецитина в начале прошлого века. Фосфолипиды присутствуют в клеточных мембранах всех организмов, что

делает их неотъемлемой частью живых систем. Их биосовместимость и амфифильность позволяют широко применять их в системах доставки лекарственных веществ. Носители на основе фосфолипидов способны повышать биодоступность малорастворимых лекарств, изменять процесс всасывания и высвобождения лекарственных веществ, а также защищать активные компоненты от разрушения в желудочно-кишечном тракте и уменьшать побочные эффекты [53,54].

Липиды, содержащие фосфатидную кислоту, известны как фосфолипиды. Они представляют собой амфифильные молекулы, включающие полярную головную группу и липофильный хвост, что делает их идеальными для использования в качестве смачивателей, солюбилизаторов и эмульгаторов. Молекула фосфолипида состоит из глицериновой основы, с которой связаны сложноэфирной связью жирные кислоты в позициях 1 и 2, а также фосфат в позиции 3 (рисунок 13) [55-56].

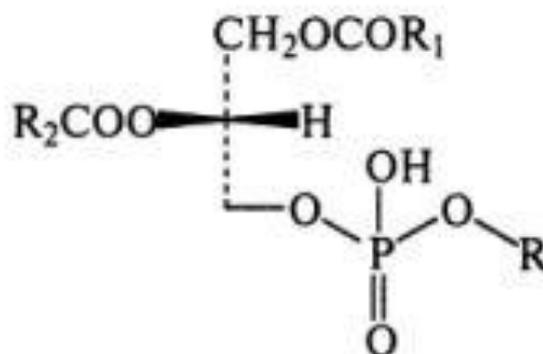


Рисунок 13 - Общая формула глицерофосфолипидов, где R1 и R2 – остатки жирных кислот; R – полярная группа [56].

В типичных мембранных фосфолипидах фосфатная группа этерифицируется дополнительным спиртом, например, в фосфатидилхолине – холином, в фосфатидилэтаноламине – этаноламином и в фосфатидилглицерине – глицерином. Наиболее распространенным фосфолипидом является фосфатидилхолин, или лецитин (от греч. «λέκιθος» - желток), который в большом количестве содержится в желтках яиц птиц. В зависимости от того, с

каким атомом глицерина связана фосфорная кислота ( $\alpha$  — с углеродом в крайнем положении,  $\beta$  — в срединном) различают два вида фосфатидилхолина. Лецитин относится к классу фосфолипидов, которые являются специализированными липидами природного происхождения, входящими в состав клеточных мембран и структур живых организмов. Содержание этих соединений в живой клетке составляет около 15-50% (в пересчете на сухую массу), а в нервных тканях — примерно 60-80% [57-61]. Структурная формула молекулы лецитина представлена на рисунке 14.

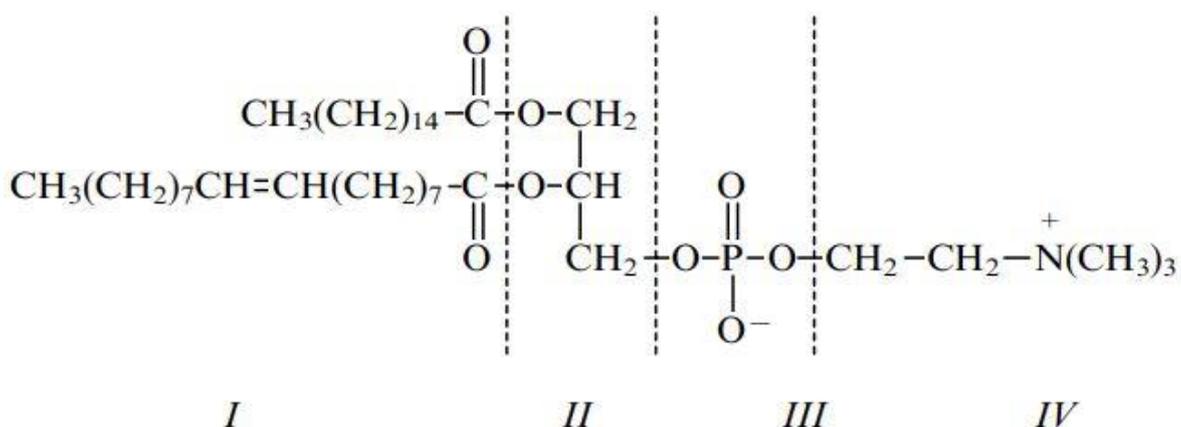


Рисунок 14 - Структурная формула 1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолина ( $\alpha$  - изомер). I - жирнокислотные остатки, II – остаток глицерина, III - фосфатная группа, IV – холин [62].

Молекула лецитина состоит из двух неполярных углеводородных цепей и объемной полярной области, образованной остатками трех молекул. При pH от 3 до 12 молекула лецитина остается нейтральной за счет компенсации зарядов фосфатной группы и четвертичного азота. Сочетание обеих частей противоположной полярности оказывает определенное влияние на физико-химические свойства лецитина. Лецитин либо концентрируется на границах фаз, либо самоорганизуется в мицеллы или жидкие кристаллы [63].

Благодаря своей амфифильной природе, лецитин хорошо растворяется практически во всех органических растворителях, за исключением ацетона. В растворах тот или иной тип самоорганизующихся структур лецитина

определяется характером растворителя. Полярные и неполярные растворители обладают различными свойствами, влияющими на образование обратных мицелл и трехмерных сеток из молекул. В таких средах лецитин самоорганизуется в жидкие кристаллы и проявляет свойства лиотропного мезоморфизма. В трехкомпонентной системе, включающей лецитин, масло и воду, молекула лецитина находится на границе между маслом и водой, образуя гидратную оболочку вокруг своей полярной области. В целом, в трехкомпонентных системах лецитин – масло – вода, в зависимости от соотношения компонентов и температуры возможно формирование обратных мицелл, ламеллярной, обратной гексагональной и кубической жидкокристаллических мезофаз, микроэмульсий, а также липосом [63].

Состав фосфолипидов и содержание остатков жирных кислот в лецитине зависят от источников сырья. В качестве примера приведены составы фосфолипидов соевого, подсолнечного и яичного лецитина (таблица 3) и жирнокислотный состав соевого и яичного лецитина (таблица 4).

Таблица 3 - Содержание фосфолипидов в зависимости от источника лецитина, мас. % [60].

Фосфолипиды	Лецитин		
	Соевый	Подсолнечный	Яичный
Фосфатидилхолин	20-22	20-26	64-79
Фосфатидилэтанонамин	16-22	4-10	2
Фосфатидилинозитол	13-16	15-19	-
Фосфатидная кислота	5-10	2-5	-
Лизофосфатидилхолин	< 3	< 3	2
Лизофосфатидилэтанолламин	-	-	1
Сфингомиелин	-	-	2

Таблица 4 - Жирнокислотный состав соевого и яичного лецитина [60].

	Жирнокислотный состав лецитина, мас.%							Средняя молекулярная масса
	C <sub>14:0</sub>	C <sub>16:0</sub>	C <sub>18:0</sub>	C <sub>18:1</sub>	C <sub>18:2</sub>	C <sub>20:4</sub>	C <sub>22:6</sub>	
Соевый	0,1	15,0	3,7	12,0	63,0	-	-	773
Яичный	0,2	34,0	12,0	28,0	16,0	3,6	1,8	768

Существует два основных физических состояния лецитинов, производимых в промышленности: жидкое и воскообразное твердое. Фракционированный лецитин обычно представляет собой гранулы желтоватого цвета. Лецитин хорошо растворим в углеводородах и жирах, нерастворим в ацетоне. Жидкие лецитины могут иметь вязкость от 5000 до 100 000 сП в зависимости от условий обработки и растворителей. Продукты с низкой вязкостью получают путем добавления жирных кислот и растительного масла, в зависимости от требуемой функции. Содержание воды также имеет большое значение. Уровень воды выше 1 мас.% увеличивает вязкость, в конечном итоге, до пластического состояния. Неочищенные лецитины представляют собой воскообразное твердое вещество, которое может быть измельчено до стабильных сыпучих гранул различного размера [57-64].

Соевые бобы являются крупнейшим источником масличных семян в мире, содержат большое количество соевых камедей и являются основным источником соевого лецитина, который служит пищевым эмульгатором. Процесс производства лецитина из соевого масла показан на рисунке 15.

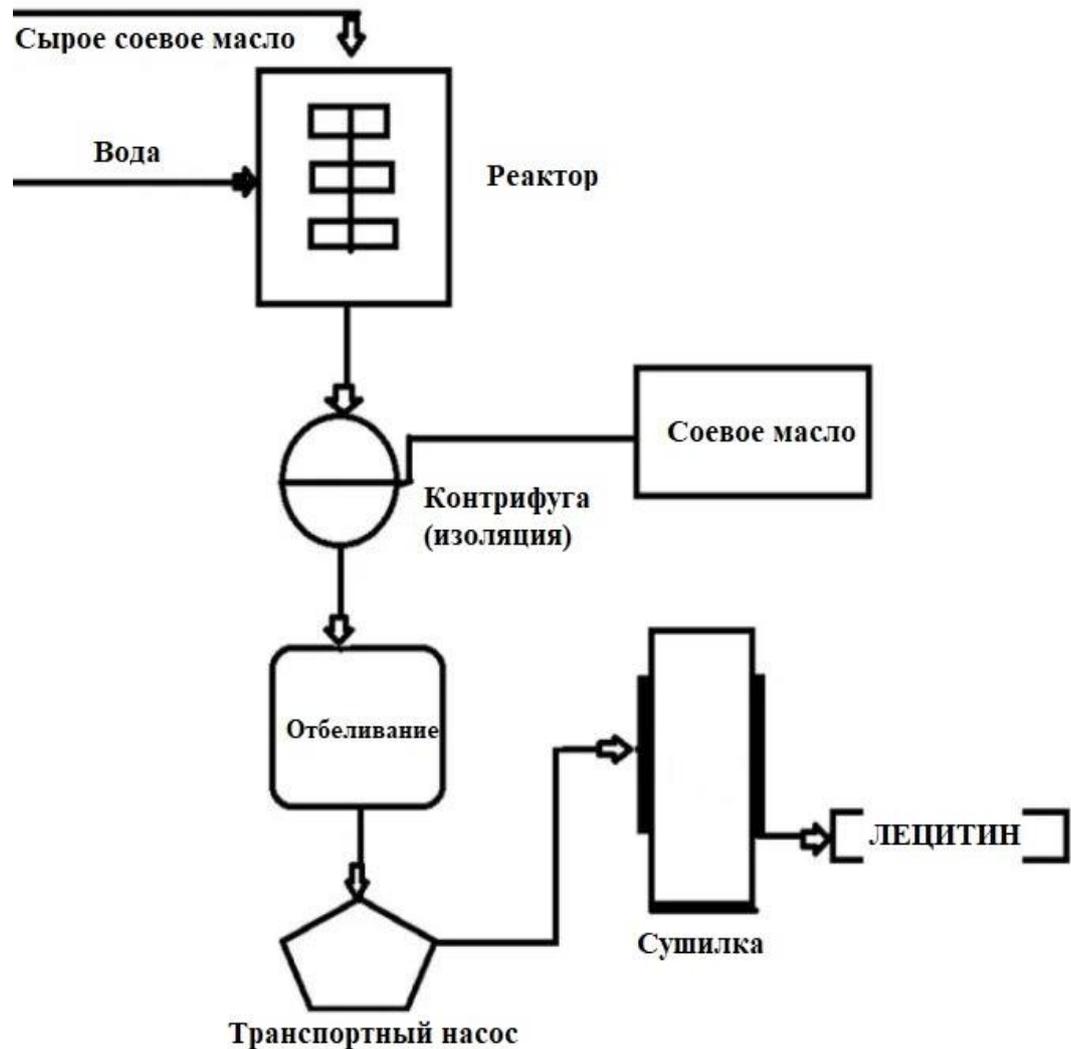


Рисунок 15 - Схема производства соевого лецитина [65]

Благодаря своим поверхностно-активным свойствам фосфолипиды используются в качестве эмульгаторов в пищевых продуктах, а также в фармацевтических, косметических, кормовых и технических целях. Фосфолипиды также выполняют питательные функции, поскольку содержат органически связанные холин, инозитол и жирные кислоты. Лецитины растительного и животного происхождения вызывают все больший интерес благодаря своим питательным и технологическим качествам [56].

Можно классифицировать разные типы лецитинов по системе гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) путем сравнения гидрофильных свойств модифицированных лецитинов с известными неионными эмульгаторами. Рейтинг лецитинов по ГЛБ проблематичен с научной точки

зрения, поскольку он дает мало информации о свойствах и стабильности эмульсии и синергических эффектах. Тем не менее, значения ГЛБ лецитинов, приведенные в таблице 5, по-прежнему являются ценной поддержкой при выборе эмульгаторов для разработки эмульсий [56].

Таблица 5 - Гидрофильно-липофильного баланс некоторых типов лецитинов [66].

Типы лецитина	ГЛБ
Фракция, обогащенная фосфатидилэтаноламином	2-3
Стандартный жидкий лецитин	4
Фракция фосфатидилхолин-30	5
Ацетилованный лецитин	6-7
Ферментативно гидролизованный лецитин	7
Гидроксированный лецитин	9
Ацетилованный+гидроксированный лецитин	11
Гидролизованный + гидроксированный лецитин	11

Таким образом, лецитин, являясь природным биосовместимым и не токсичным ПАВ, перспективен для создания носителей с различной структурой для доставки лекарственных веществ. Особый интерес для медицины и косметической промышленности представляют самоорганизующиеся наноструктуры лецитина, такие как микроэмульсии.

## 1.3 Свойства и применение в медицине некоторых растительных масел

### 1.3.1 Общие свойства растительных масел

Использование растительных масел началось с древних времен, когда люди стали извлекать масло из семян, орехов и плодов различных растений. Первоначально растительные масла использовались в пищевой области для приготовления пищи, добавления в блюда и консервирования продуктов. С течением времени были открыты и другие области применения растительных масел. Например, они использовались для изготовления мыла, свечей и косметических средств. В медицине растительные масла использовались в качестве основы для лекарственных снадобий и мазей [67].

По химической природе растительные масла представляют собой смесь сложных эфиров глицерина и различных жирных кислот с насыщенными, мононенасыщенными и полиненасыщенными углеводородными цепями. Сегодня растительные масла используются в различных отраслях промышленности, включая производство пищевых продуктов, косметику, фармацевтику, а также в технических целях, например, для производства биодизеля и смазочных материалов [68,69].

Существует несколько популярных технологий производства растительных жирных масел, включая перечисленные ниже.

- Механическое прессование (холодное прессование). Этот метод основан на применении механического давления для извлечения масла из сырья (семян, орехов, плодов). Прессование происходит без применения тепла, что позволяет сохранить больше питательных веществ в масле. Этот метод часто используется для производства масел высшего качества [70].

- Экстрагирование. Этот процесс включает растворение масла в летучем растворителе (например, гексане) с последующим отделением масла от сырья. Этот метод позволяет извлечь больше масла из сырья, чем механическое прессование, но требует дополнительных этапов очистки [71].

- Гидравлическое прессование. Этот метод аналогичен механическому прессованию, но использует гидравлическое давление для извлечения масла из сырья [72].

- Экстракция с использованием сверхкритических растворителей. Этот метод включает использование сверхкритических растворителей, таких как сверхкритический углекислый газ, для извлечения масла из сырья [73].

- Фракционирование. Этот процесс включает разделение растительного масла на различные фракции по их плотности или температуре. Этот метод позволяет получить масла с различными характеристиками и свойствами [74].

Для производства эфирных масел, помимо некоторых общих методов, аналогичных производству жирных масел, таких как механическое прессование, использование растворителей или экстракция с использованием сверхкритических растворителей, существуют некоторые другие методы, перечисленные ниже.

- Паровая дистилляция. Это один из наиболее распространенных способов получения эфирных масел. Сырье (обычно цветы, листья или другие части растения) подвергается воздействию пара, и затем пар с эфирными маслами проходит через конденсатор, где происходит конденсация пара в жидкое состояние [75].

- Гидродистилляция. Растительное сырье подвергается воздействию пара и воды, что позволяет извлечь эфирные масла из растений, богатых водорастворимыми компонентами [76].

Растительные масла в основном были разделены на четыре категории по группа масличных культур: травянистые растительные масла, злаковые растительные масла, плодовые растительные масла и древесные растительные масла [77].

- Травянистые растительные масла: соевое, подсолнечное, арахисовое, рапсовое, кунжутное.

- Злаковые растительные масла: из кукурузы, проса, пшеницы, овса.
- Плодовые растительные масла: сача-инчи, виноградное, маракуйя, тыквенное, горькая тыква.
- Древесные растительные масла: оливковое, кокосовое, ореховое, пальмовое, камеллы.

Содержание основных питательных веществ (сырого жира, сырого белка и углеводов) в разных масличных культурах существенно различается. Однако всестороннее сравнение показывает, что среди четырех основных категорий масличных культур травянистые и древесные растения имеют более высокое содержание сырого жира в семенах и более подходят для селекции в качестве источников растительных масел. Злаковые растения с более высоким содержанием сырого белка в семенах служат природными запасами растительных белков. Семена плодовых растений содержат наибольшее количество углеводов и могут быть выбраны в качестве резервного источника масел и углеводов [77].

Растительные масла представляют собой широко распространенные и устойчивые биоресурсы, встречающиеся в природе, имеющие низкую цену и биоразлагаемость, а также обладающие высокой биосовместимостью. Однако растительные масла имеют ограничения по своим физико-химическим свойствам, стабильности и структурной неоднородности. Их состав зависит от региона выращивания растения, агротехники возделывания, зрелости плодов при сборе, а иногда и техники обработки [78].

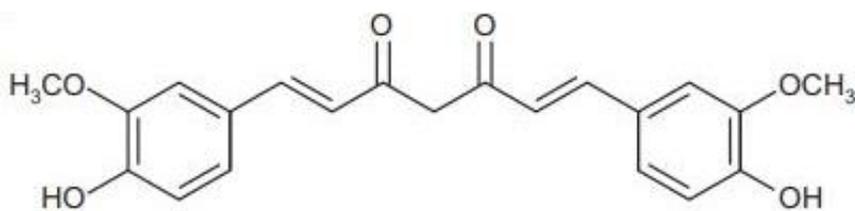
### **1.3.2 Эфирное масло куркумы**

Куркума (лат. *Curcuma*) - род многолетних травянистых растений из семейства имбирных. Это многолетние травы с толстыми, разветвленными, мясистыми и ароматными корневищами, придаточные корни часто имеют клубневые утолщения. Листья обычно крупные, ланцетные или продолговатые. Цветки обоеполые, имеют разную окраску, обычно собраны в верхушечные

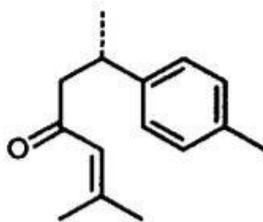
соцветия, снабженные покровными листьями. Одиночная тычинка расположена у основания самого крупного околоцветника. Плод - капсула. Все части растения содержат заметное количество эфирного масла [79].

Наиболее важные химические компоненты куркумы - это группа соединений, называемых куркуминоидами, в которую входят куркумин (диферулоилметан), деметоксикуркумин и бисдеметоксикуркумин. Наиболее изученным соединением является куркумин. Куркума содержит около 5% эфирных масел и до 5% куркумина, Куркумин - это главный активный ингредиент куркумы, он относится к полифенолам. Его химическое название (1E,6E)-1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион [80,81].

Эфирное масло куркумы содержит ароматический (ар)-турмерон,  $\alpha$ -турмерон,  $\beta$ -турмерон,  $\alpha$ -сантален и ар-куркумен, которые проявляют антиоксидантную и противовоспалительную активность [82-86]. Химическая структура куркумина и турмерона представлена на рисунке 16.



а)



б)

Рисунок 16 - Химическая структура куркумина (а) и турмерона (б) [81-82]

Производство эфирных масел куркумы - это процесс, который может быть выполнен различными методами, включая дистилляцию с паром,

холодное прессование и экстракцию растворителями. Первый метод, дистилляция с паром, позволяет сохранить химический состав масла, что важно для сохранения его ценных свойств. Однако этот метод может изменить химический профиль масла из-за высоких температур, что может повлиять на его качество. Второй метод, холодный отжим, идеально подходит для куркумы, так как позволяет сохранить ее натуральные свойства без применения тепла. Однако этот метод может оказаться менее эффективным для получения масла из других растений. Наконец, экстракция растворителями предлагает широкий спектр применения и высокий выход масла, но готовый продукт может содержать остатки растворителя, что требует дополнительной обработки для обеспечения его безопасности. Выбор оптимального метода зависит от требований к качеству и конечного продукта. Основными компонентами эфирного масла куркумы являются ар-турмерон, турмерон, курлон, куркумен, и другие [82-86].

### 1.3.3 Масло гака

Момórdика кохинхíнская (лат. *Momordica cochinchinensis*), также гак (вьетн. gáс) — это вид растений, принадлежащих семейству тыквенных (*Cucurbitaceae*). Это тропическое растение встречается в Юго-Восточной Азии, особенно во Вьетнаме, Таиланде, Камбодже и Лаосе [87].

Гак характеризуется своими необычными фруктами, которые обычно имеют ярко-оранжевый цвет и неправильную форму с выступающими шипами. Плоды могут быть очень горькими на вкус, что обусловлено наличием различных биоактивных соединений, таких как каротиноиды, жирные кислоты, витамин Е, полифенольные соединения и флавоноиды [88].

В народной медицине растение используется в качестве лекарственного средства. Считается, что оно обладает различными полезными свойствами. Плоды гак имеют очень высокую питательную ценность и содержат высокий уровень каротиноидов, а семена гака содержат тритерпеноиды и сапонины,

обладающие противораковыми свойствами. Кроме того, экстракты из гака могут использоваться в косметических и кулинарных целях [89,90].

Масло из плодов гака, также известного как гаковый орех, может быть извлечено с использованием различных методов. Одним из распространенных методов получения масла из плодов гака является механическое прессование или экстракция с использованием органических или сверхкритических растворителей [88,91].

В таблице 6 приведены основные жирные кислоты, присутствующие в составе триглицеридов в масле гака, полученные разными авторами с использованием различных методов экстракции. Между исследованиями наблюдаются различия. Их можно объяснить разницей в исходном составе фруктов, технике экстракции, а также методах количественного определения.

Таблица 6 - Жирнокислотный состав масла гака при различных методах экстракции [91].

Авторы и год	Vuong et al. 2002	Thi et al. 2016	Kha et al. 2014	Kha et al. 2014
Метод экстракции	Органический растворитель	Фермент и вода	Прессование	Микроволновая печь и прессование
Лауриновая (C12:0)		0,02		
Миристиновая (C14:0)	0,87	0,37	0,63	0,41
Пентадекановая (C15:0)		0,1		
Пальмитиновая (C16:0)	22,04	24,18	34,89	24,99
Пальмитоолеиновая (C16:1)	0,26	0,16	0,18	0,4
Маргариновая (C17:0)		0,15		
Стеариновая кислота (C18:0)	7,06	3,52	7,78	6,85
Олеиновая (C18:1)	35,21	48,99	40,58	48,25
Линолевая (C18:2)	31,43	21,09	15,6	18,28
$\alpha$ -Линоленовая (C18:3)	2,14	0,86	0,34	0,83

Продолжение таблицы 6

Арахидовая (C20:0)	0,39	0,21		
Эйкоза-11-еновая (C20:1)	0,15	0,23		
Арахидоновая (C20:4)	0,1			
Докозановая (C22:0)	0,19	0,03		
Эрукиновая (C22:1)		0,07		
Докозагексаеновая (C22:6)		0,02		
Тетракозановая кислота (C24:0)	0,14	0,04		

Большая часть (56–75%) жирных кислот, присутствующих в масле гака, ненасыщенные, главным образом это олеиновая кислота. Большая часть остальных ненасыщенных жирных кислот являются полиненасыщенными с преобладанием линолевой кислоты. В этой фракции присутствует значительная концентрация  $\omega$ -3 жирных кислот, главным образом в форме  $\alpha$ -линоленовой кислоты. Среди насыщенных жирных кислот больше всего присутствует пальмитиновая кислота. Масло также содержит значительное количество стеариновой кислоты. Смесь насыщенных, поли- и мононенасыщенных жирных кислот в масле гака улучшает усвоение и биодоступность питательных веществ и каротиноидов.

В текущих исследованиях масло гака в основном используется в качестве пищевой добавки - источника витамина А, его инкапсулируют в твердые липидные наносистемы или микроинкапсулируют в частицы хитозана с использованием капельного метода [92]. В исследовании [93] твердые липидные наночастицы, содержащие 5 мас.% масла гака, диспергировали воде с 5 мас.% поверхностно-активного вещества (соотношение Span80:Tween80 - 28:72) и 2,5 мас.% Naterol SE. При исследовании ПЭМ было обнаружено, что наночастицы имеют сферическую форму и однородную структуру. Микроэмульсионных систем с маслом гака при анализе литературы обнаружено не было.

### 1.3.4 Масло кокоса

Кокосовое масло – это растительное масло, которое извлекается из мякоти плода кокосовой пальмы. Оно широко используется в кулинарии, косметике и медицинских целях. Основные области применения кокосового масла: в уходе за кожей, уходе за волосами, для снятия стресса, при потере веса, для поддержания уровня холестерина, для иммуномодулирующего действия, при сердечно-сосудистых заболеваниях, а в последнее время и при болезни Альцгеймера [94].

Состав жирных кислот кокосового масла: лауриновая кислота (45-52%), миристиновая кислота (16-21%), пальмитиновая кислота (7-10%), каприловая кислота (5-10%), каприновая кислота (4-8%), стеариновая кислота (2-4%), капроновая кислота (0,5-1%), пальмитолеиновая кислота (в следовых количествах) и ненасыщенные жирные кислоты: олеиновая кислота (5-8%), линолевая кислота (1-3%) и линоленовая кислота (до 0,2%). Кокосовое масло твердое при комнатной температуре, бесцветное, не имеет прогорклости и имеет специфический свежий натуральный аромат кокоса [94,95].

Кокосовое масло в последнее время стало популярным новым материалом в косметической промышленности. Оно широко используется в косметических продуктах, таких как кремы для тела, маски для волос и увлажняющие средства благодаря своим увлажняющим свойствам [95]. Например, предлагается наноэмульсия «кокосовое масло в воде» в виде крема, приготовленная методом инверсии фаз с размером капель менее 300 нм [96].

На основе кокосового масла были получены стабильные микроэмульсии типа «вода-в-масле» с использованием тройной смеси ПАВ, состоящей из Span 80, Span 20 и Tween 20. Для получения прозрачной микроэмульсии «вода-в-масле», содержащей 75% масла, требовалось соотношение ПАВ и воды 4,5:1 или выше [97].

### 1.3.5 Масло соевое

Соевое масло — жидкое растительное масло, получаемое из соевых бобов, является одним из наиболее распространенных растительных масел в мире. Существует два метода получения соевого масла: механический и экстракционный. Товарное соевое масло содержит триглицеридады пяти жирных кислот: пальмитиновой кислоты (16:0), стеариновой кислоты (18:0), олеиновой кислоты (18:1), линолевой кислоты (18:2) и линоленовой кислоты (18:3). Процент этих пяти жирных кислот в соевом масле составляет в среднем 10%, 4%, 18%, 55% и 13% соответственно. Такой профиль жирных кислот приводит к низкой стабильности в окислению, что ограничивает использование соевого масла в пищевых продуктах и промышленном применении [98].

Соевое масло также находит широкое применение в пищевой промышленности для производства различных продуктов, таких как соусы, маргарины, майонезы и другие. Оно также используется в производстве косметических и моющих средств. Соевые жирные кислоты, самый крупнотоннажный побочный продукт при производстве соевого масла, были использованы при разработке крема для рук на основе эмульсии масло-в-воде, предназначенного для улучшения упругости и эластичности кожи [99]. Разработаны биосовместимые микроэмульсии, содержащие соевое масло, фосфатидилхолин/олеат натрия/Эмульгин® HRE40 в качестве смеси поверхностно-активных веществ и буферный раствор в качестве водной фазы для пероральной доставки слаборастворимых в воде сульфамеразина и индометацина [100]. В другом исследовании показано, что использование в составе микроэмульсий соевого масла в комбинации с Твин-80, полиэтиленгликолем и эфирными маслами улучшало растворимость композиции в воде, расширяя возможности применения эфирных масел [101].

### 1.3.6 Масло оливковое

Оливковое масло — растительное масло, получаемое путем отжима плодов оливы европейской (маслины, лат. *Olea europaea*). По жирнокислотному составу представляет собой смесь триглицеридов жирных кислот с очень высоким содержанием остатков олеиновой кислоты [102].

Масло оливковое имеет несколько классификаций в зависимости от процесса его получения и качества: Extra Virgin (Экстра Вирджин) - наивысшее качество, получаемое из первого отжима оливок без использования химических растворителей; Virgin (Вирджин) - также получается без использования химических растворителей, но имеет более высокую кислотность и менее выразительный вкус по сравнению с Extra Virgin; Refined (Рафинированное) – это масло проходит процесс очистки и рафинирования, обычно используется для приготовления пищи; Olive Pomace (Оливковое масло из мастики) - производится из отходов от производства Extra Virgin и Virgin масел [103,104].

Например, для получения косметического крема были изготовлены бигели с добавлением моноглицеридов жирных кислот/органогеля оливкового масла [105]. Микроэмульсии оливкового масла использовались в качестве биомиметической модели для моделирования аспектов процесса пищеварения в тонком кишечнике [106].

### 1.3.7 Масло подсолнечное

Подсолнечное масло — растительное масло, производимое из семян подсолнечника (*Helianthus annuus*). Подсолнечное масло может быть рафинированным или нерафинированным. Нерафинированное масло сохраняет больше питательных веществ, но имеет более короткий срок годности и может иметь более интенсивный вкус и аромат, в то время как рафинированное масло проходит процесс очистки и рафинирования, что делает его более стабильным и имеющим более нейтральный вкус. В дополнение к кулинарному

использованию, подсолнечное масло используется в пищевой промышленности для производства маргаринов, соусов, салатных заправок, закусок и других продуктов. Оно также может быть использовано в косметических продуктах и промышленных смазочных материалах. Получены различные линии подсолнечника с модификацией жирнокислотного состава масел (таблица 7) [107-109].

Таблица 7 - Жирнокислотный состав некоторых модифицированных подсолнечных масел [108].

Масляный фенотип	Жирнокислотный состав				
	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2
Высоколинолевый	7	-	6	29	58
Высокоолеиновый	5	-	3	90	2
Среднестеариновый, Высоколинолевый	6	-	12	28	53
Высокостеариновый, Высоколинолевый	5	-	26	15	53
Высокостеариновый, Высокоолеиновый	6	-	24	62	5
Высокопальмитиновый, Высоколинолевый	31	5	3	12	48
Высокопальмитиновый, Высокоолеиновый	32	6	4	54	3

#### 1.4 Микроэмульсии лецитина на основе растительных масел

К микроэмульсиям относят наноструктурированные системы из воды, масла и амфифила, которые являются однофазными на макроуровне, оптически изотропными и термодинамически устойчивыми жидкими средами. Обычно микроэмульсии получают при добавлении третьего растворителя (соразтворителя) или низкомолекулярного ПАВ (сопущующее ПАВ, соПАВ). Лецитин относится к числу амфифилов, которые не могут стабилизировать микроэмульсионную фазу в отсутствие соразтворителя или низкомолекулярного ПАВ [63]. Поэтому для создания микроэмульсий на основе лецитина необходимо использовать соПАВ, при этом важно подобрать нетоксичное и биосовместимое соединение. Олеиновая кислота и фосфолипиды, содержащиеся в соевом лецитине (фосфолипидном концентрате), могут выступать в роли соПАВ, способствуя образованию микроэмульсии [1,116].

С помощью построения фазовых диаграмм было изучено поведение фаз четырехкомпонентных систем, состоящих из лецитина, изопропилмиристата, воды и соПАВ, при соотношении лецитина и соПАВ 1:1 по массе. Как соПАВ использовались алифатические кислоты, амины, алкандиолы, алкиловые эфиры диэтиленгликоля и спирты. Формирование обратной микроэмульсии наблюдалось во всех системах, кроме тех, где амины, вероятно, взаимодействовали с лецитином. Жидкокристаллическая область была обнаружена только в системах с алкандиолами или алкиловыми эфирами полиэтиленгликоля в качестве соПАВ. Было сделано предположение, что формирование различных фазовых областей зависит от характеристик использованных соПАВ [110].

При использовании различных масел как органических растворителей для микроэмульсий на основе лецитина, в их фазовом поведении были замечены незначительные различия, за исключением случаев, когда в качестве масел использовались крупные триглицериды. Предполагается, что размер

молекул масел, а не их полярность, играет основную роль в фазовом поведении: при использовании масел с молекулами меньшего размера образуются более крупные области микроэмульсии. Известно, что уменьшение длины цепи введенного масла до определенного предела способствует образованию микроэмульсии. Это наблюдение позволяет предположить, что при составлении рецептуры микроэмульсий предпочтительны масла с относительно небольшим размером жирнокислотных остатков, если это возможно. Однако при использовании таких небольших масел необходимо проявлять осторожность, поскольку они могут проникать между молекулами ПАВ в межфазной области, действуя скорее как соПАВ. Это может привести к изменению важных параметров, таких как солюбилизация лекарственного вещества [110].

Были описаны безспиртовые микроэмульсии на основе лецитина, при этом использовали моноолеат сорбитана в качестве липофильного линкера и комбинацию каприлата натрия и каприловой кислоты в качестве гидрофильных линкеров. Увеличение концентрации каприлата натрия приводит к увеличению гидрофильности составов и вызывает фазовый переход типа Винзор II-IV-I. Наличие липофильных и гидрофильных линкеров делает систему частично нерастворимой в чистом масле или в чистой воде, но она оптимизирована для совместной солюбилизации масла и воды в равных пропорциях с использованием всего 2,8% лецитина. Эти линкерные микроэмульсии формируют относительно небольшие капли (менее 10 нм в диаметре), что предполагает наличие большой площади поверхности для массообмена и объясняет низкую вязкость этих составов. Исследования трансдермального проникновения показывают, что микроэмульсии с линкером обеспечивают вдвое большую абсорбцию и проникновение лидокаина через кожу по сравнению с обычной микроэмульсией лецитина со спиртом. Эти системы также менее токсичны, чем микроэмульсии лецитина со спиртом [111]

Микроэмульсии на основе лецитина с линкерами исследовались как потенциальные носители для трансдермальной доставки лидокаина. После нанесения микроэмульсий лидокаин впитывается в кожу. Микроэмульсия,

поглощенная кожей, действует как депо лекарственного вещества, обеспечивая его постепенное высвобождение в течение более 24 часов. Высвобождение лидокаина из микроэмульсий *in situ* пластырях подчиняется кинетике первого порядка. Увеличение содержания лекарства в микроэмульсии, дозировки и времени применения увеличивает поглощение лидокаина кожей и общее количество высвобождаемого лекарственного вещества. Однако на константу массопереноса это не влияет и зависит от морфологии микроэмульсии и, вероятно, от свойств кожи. Микроскопические наблюдения показывают, что липофильный краситель поглощается верхними слоями кожи. Также линкерные микроэмульсии могут быть использованы как пластыри для местного применения, обеспечивая длительное высвобождение активных ингредиентов. Потенциальные преимущества этого *in situ* пластыря включают его применение на неровных и открытых участках кожи, низкую стоимость, возможность настройки дозы и гибкость в составлении рецептов для широкого спектра лекарств [112].

Лецитин, как пищевое ПАВ, образовывал микроэмульсию с рапсовым маслом в сочетании с *n*-пропанолом при различных соотношениях ПАВ и соПАВ. Одно- и двухвалентные соли, а также нагревание, влияли на площадь области существования микроэмульсии, причем при повышении температуры площадь увеличивалась. Это указывает на то, что микроэмульсии на основе лецитина при более высоких температурах имеют более высокую способность к солюбилизации и экстракции триглицеридов. Таким образом, изменение температуры может быть ключевым фактором для повышения солюбилизации триглицеридов из семян масличных культур [113].

Описано использование пищевых ингредиентов, таких как соевое масло и соевый лецитин, для получения микроэмульсий, содержащих куркумин. Результаты показали, что соевое масло превосходит этилолеат в качестве масляной фазы в микроэмульсии куркумина, о чем свидетельствует расширенная область существования микроэмульсии и увеличенное

процентное содержание соевого масла для улучшения инкапсуляции куркумина [114].

Еще одним применением микроэмульсии на основе лецитина является выделение ликопина из томатных выжимок. Для этого использовали микроэмульсии оливкового масла с различным соотношением лецитина, 1-пропанола, оливкового масла и воды. Для выделения ликопина применяли 1 г томатных выжимок и 4 цикла экстракции с применением 5 г микроэмульсии, содержащей лецитин : 1-пропанол : оливковое масло : вода (53,33: 26,67: 10: 10 мас.%), при этом наблюдали наибольшую эффективность экстракции (~63 и 88% после 1 или 4 цикла экстракции соответственно). Можно предполагать, что предлагаемый процесс станет многообещающим экологически чистым методом, подходящим для замены токсичных органических растворителей, применяемых для экстракции ликопина в пищевой промышленности и исследовательских областях, благодаря использованию возобновляемых растворителей, низких затрат энергии и простоты процесса [115].

Были исследованы обратные микроэмульсии в системе лецитин — олеиновая кислота — вазелиновое масло — масло авокадо — масло чайного дерева — вода для трансдермальной доставки лекарственных веществ. В предложенные обратные микроэмульсии можно вводить маслорастворимые вещества в концентрации нескольких процентов и водорастворимые вещества в концентрации в десятые доли процента [109].

Таким образом, перечисленные примеры микроэмульсий лецитина, содержащих растительные масла и различные соПАВ, показывают перспективность их использования как носителей для трансдермальной доставки биологически активных веществ, а также в процессах пищевой индустрии.

## 1.5 Заключение

Изучение динамики научных публикаций показывает растущий интерес к наноструктурированным материалам как носителям для адресной доставки лекарственных веществ. Примерами наноструктурированных систем с участием поверхностно-активных веществ, используемых для доставки лекарственных веществ, являются мицеллы, липосомы, органогели, лиотропные жидкие кристаллы и микроэмульсии. В частности, для микроэмульсий число исследований, связанных с адресной доставкой лекарств (по ключевым словам «microemulsion + drug delivery»), в 2013 г. составило 457 публикаций в год, через 10 лет в 2023 г. уже 1312 публикаций в год, увеличение на 287%.

Лецитин по своей химической структуре относится к фосфолипидам, это поверхностно-активное вещество природного происхождения, чаще всего его получают из растительного сырья. Для создания микроэмульсий на основе лецитина необходимо введение соПАВ, в качестве соПАВ наилучшими вариантами являются молекулы с короткой алкильной цепью (4–5 атомов углерода) и относительно большой полярной «головой». Чаще всего для формирования микроэмульсий лецитина в различных природных и синтетических маслах в качестве соПАВ используют этанол, н-пропанол или н-бутанол. Для замены токсичных спиртов на менее токсичные компоненты в микроэмульсии лецитина была добавлена олеиновая кислота [116].

Представляет интерес разработка микроэмульсий, содержащих лецитин, олеиновую кислоту и растительные масла, предназначенных для трансдермальной доставки биологически активных веществ. Растительные масла играют важную роль в медицине благодаря своим уникальным химическим составам и многочисленным полезным свойствам, таким как противовоспалительное действие, антиоксидантное действие, увлажнение и защита кожи, лечение кожных заболеваний.

Ранее в качестве носителей биологически активных веществ были предложены микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота –

вазелиновое масло – растительное масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода. Косметические масла, такие как масло авокадо, в составе микроэмульсий можно заменить на пищевые растительные масла, имеющие более низкую стоимость.

Для создания микроэмульсий лецитина на основе растительных масел для медицинского или косметического применения необходимо решить следующие задачи.

- Разработка состава и изучение свойств микроэмульсий, содержащих эфирное масло куркумы и растительное масло гака.
- Изучение свойств микроэмульсий, содержащих эфирное масло куркумы в комбинации с растительными маслами: соевым, кокосовым, оливковым или подсолнечным.
- Разработка методики получения микроэмульсий с растительными маслами в лабораторном масштабе.

## 2 МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И АНАЛИЗОВ

### 2.1 Реактивы и материалы

Таблица 8 - Реактивы и материалы, использованные в работе.

№	Наименование	Формула	Производитель, стандарт	Примечание
ПАВ и со ПАВ				
1	Фосфолипид- ный концентрат «Мослецитин»	Смесь фосфатидилхолинов жирных кислот	ТУ 9146-012- 4996414-2006, ООО «Витапром», Россия	Содержание фосфолипидов 95 - 97%, состав указан в таблице 9
2	Фосфолипид- ный концентрат «Lecigran M»	Смесь фосфатидилхолинов жирных кислот	ТУ 9146-003- 98925407-2013 ООО «Плеза», Россия	Состав указан в таблице 10
3	Фосфолипид- ный концентрат «Соевый лецитин»	Смесь фосфатидилхолинов жирных кислот	ООО «Гуру», Россия	
4	Фосфолипид- ный концентрат «Soy lecithin»	Смесь фосфатидилхолинов жирных кислот	ТУ 9199-014- 50876759-2016 ООО «Парусник», Россия	
5	Олеиновая кислота	$C_{18}H_{34}O_2$	ТУ 6-09-5290-86, ООО «Химмед», Россия	$\rho=0,892 \text{ кг/м}^3$ $T_{\text{крист}}=12,8 \text{ }^\circ\text{C}$

Продолжение таблицы 8

Масла				
6	Масло вазелиновое медицинское	Смесь углеводородов	ГОСТ 3164-78, ОАО «Татхимфармпре- параты», Россия	$T_{\text{кип}}$ выше 360°C, $\rho=853-859$ кг/м <sup>3</sup>
7	Масло авокадо	Смесь триглицеридов жирных кислот	ОАО «Botanika», Россия	Жирнокислотный состав указан в таблице 15
8	Масло гака	Смесь триглицеридов жирных кислот	TCVN 7597:2018 Hanoi Natural Essential Oil Joint Stock Company, Vietnam	Жирнокислотный состав указан в таблице 13
9	Масло кокоса	Смесь триглицеридов жирных кислот	TCVN 7597:2018 Hanoi Natural Essential Oil Joint Stock Company, Vietnam	Жирнокислотный состав указан в таблице 14
10	Масло оливковое	Смесь триглицеридов жирных кислот		Жирнокислотный состав указан в таблице 17
11	Масло подсолнечное	Смесь триглицеридов жирных кислот	ГОСТ 1129-2013 ОАО «ЮГ РУСИ» Россия	Жирнокислотный состав указан в таблице 18
12	Масло соевое			Жирнокислотный состав указан в таблице 16

Продолжение таблицы 8

13	Эфирное масло чайного дерева		ОАО «Botanika», Россия	Состав указан в таблице 12
14	Эфирное масло куркумы		TCVN 7597:2018 Hanoi Natural Essential Oil Joint Stock Company, Vietnam	Состав указан в таблице 11
Другие вещества				
15	Вода дистиллирован- ная	H <sub>2</sub> O	ГОСТ 6709-72	Приготовлена стандартным методом
16	Родамин С	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	ТУ 6-09-07-67- 73, ООО НПП «Реахим»	Водораствори- мый краситель красного цвета

Таблица 9 - Состав фосфолипидного концентрата «Мослецитин», согласно данным производителя.

Компонент	Содержание, мас. %
1. Смесь фосфолипидов:	Не менее 95 %
В том числе	
Фосфатидилхолин (лецитин)	22
Фосфатидилэтанолами	20
Фосфатидилинозитол	14
2. Стабилизатор	3

Таблица 10 - Состав фосфолипидного концентрата «Lecigran M», согласно данным производителя.

<b>Компонент</b>	<b>Содержание, мас.%</b>
1. Смесь липидов:	97
Фосфатидилхолин (лецитин)	26
Фосфатидилэтанолами	20
Холин	3,6
Инозит фосфатид	14
Инозит	2,2
Фосфатидилсерин	<1
Фитогликолипиды	13
Другие фосфатиды и липиды	17,2
2. Соевое масло	2
3. Увлажнитель	1

### 2.1.1 Химический состав эфирных масел

Химический состав эфирного масла куркумы и эфирного масла чайного дерева указан в таблицах 11 и 12.

Таблица 11 - Состав эфирного масла куркумы, согласно данным производителя.

<b>Компонент</b>	<b>Содержание, мас.%</b>
$\beta$ - Кариофиллен	1,2
$\beta$ - Химахален	1,0
$\alpha$ - Куркумен	5,6
Зингиберен	3,7
$\alpha$ - Химахален	2,6
$\beta$ - Сескифелландрен	2,4
$\alpha$ -Турмерон	45,7
Турмерон	22,3
Керлон	7,3

Таблица 12 - Химический состав эфирного масла чайного дерева [117]

<b>Компонент</b>	<b>Содержание, мас.%</b>
Терпинен-4-ол	30-48
$\gamma$ -терпинен	10-28
$\alpha$ -терпинен	5-13
1,8-цинеол	0-15
$\alpha$ -терпинолен	1,5-5
$\alpha$ -терпинеол	1,5-8
$\alpha$ -пинен	1-6
p-цимол	0,5-8

### 2.1.2 Химический состав жирных масел

Состав масла гака указан в таблице 13.

Таблица 13 - Жирнокислотный состав масла гака [118].

<b>Компонент</b>	<b>Содержание, мас.%</b>
Миристиновый	0,4-1,1
Пальмитиновый	22,6-34,9
Пальмитолеиновая	0,18-0,4
Стеариновая кислота	6,9-9,1
Олеиновый	40,1-28,9
Линолевая	10,1-18,3
$\alpha$ - Линолевая	0,34-0,83

Состав масла кокоса указан в таблице 14 [95]

Таблица 14 - Жирнокислотный состав масла кокоса, согласно данным производителя.

<b>Компонент</b>	<b>Содержание, мас.%</b>
Лауриновая кислота	45-52
Миристиновая кислота	16-21
Пальмитиновая кислота	7-10
Каприловая кислота	5-10
Каприновая кислота	4-8
Стеариновая кислота	2-4
Капроновая кислота	0,5-1
Олеиновая кислота	5-8
Линолевая кислота	1-3
Линоленовая кислота	До 0,2
Пальмитолеиновая кислота	в следовых количествах

Состав масла авокадо указан в таблице 15.

Таблица 15 - Жирнокислотный состав масла авокадо, согласно данным производителя.

<b>Компонент</b>	<b>Содержание, мас.%</b>
Олеиновая кислота	36-80
Пальмитиновая кислота	7-32
Линолевая кислота	6-18
Линоленовая кислота	0-5
Пальмитолеиновая кислота	2-13
Стеариновая кислота	0,5-1,5

Состав соевого масла указан в таблице 16.

Таблица 16 - Жирнокислотный состав соевого масла, согласно данным производителя.

<b>Компонент</b>	<b>Содержание, мас.%</b>
Олеиновая кислота	17,0-30,0
Пальмитиновая кислота	8,0-13,5
Линолевая кислота	48,0-59,0
Линоленовая кислота	4,2-11,0
Стеариновая кислота	2,0-5,4
Другие жирные кислот	3,5%

Состав оливкового масла указан в таблице 17.

Таблица 17 - Жирнокислотный состав оливкового масла [119].

<b>Компонент</b>	<b>Содержание, мас.%</b>
Олеиновая кислота	55-83
Пальмитиновая кислота	7,5-20
Линолевая кислота	3,5-21
Стеариновая кислота	0,5-5
Друние	

Состав подсолнечного масла указан в таблице 18.

Таблица 18 - Жирнокислотный состав подсолнечного масла [120].

<b>Компонент</b>	<b>Содержание, мас.%</b>
Олеиновая кислота	14,0-39,4
Пальмитиновая кислота	5,0-7,6
Линолевая кислота	48,3-77,0
Стеариновая кислота	2,7-6,5
Другие	

## 2.2 Методики экспериментов

### 2.2.1 Получение микроэмульсий

Для получения образцов микроэмульсий наливали необходимое количество растительного и вазелинового масла в стеклянный бюкс, содержащий навеску лецитина. Растворение лецитина в смеси масел производится при температуре  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  при помощи магнитной мешалки с подогревом (RCT Basic, ИКА, Германия) при скорости 300 об/мин. Контроль полноты растворения – визуально, по исчезновению частиц твердой фазы. Продолжительность операции составляет 1-2 часа, в зависимости от крупности гранул лецитина. После растворения лецитина вводили олеиновую кислоту и эфирное масло при комнатной температуре ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ) при перемешивании со скоростью 300 об/мин при помощи магнитной мешалки. Солюбилизацию воды осуществляли под действием ультразвука (ультразвуковой диспергатор УЗД1-0,1/22, УЗД, Россия) с частотой 22 кГц и мощностью 10 Вт в течение 1 минуты, затем образец охлаждали до комнатной температуры. Ультразвуковую обработку повторяли несколько раз (обычно 3–4 раза) до полной солюбилизации воды. Проверку гомогенности образца (отсутствия капель воды, частиц твердой и жидкокристаллической фазы) проводили помощью поляризационного оптического микроскопа Axiostar plus (Zeiss, Германия).

### 2.2.2 Определение области существования микроэмульсии

Область существования микроэмульсии как гомогенной системы (Винзор IV) определяли путем добавления в исходный образец порций дистиллированной воды с шагом титрования  $\Delta W = \Delta C_{\text{воды}} / C_{\text{лец}} = 0,5-1,0$ . После добавления воды в образец происходило ее распределение под воздействием ультразвука длительностью не более 1 минуты при частоте 22 кГц и мощности 10 Вт. Ультразвуковую обработку повторяли до полной солюбилизации воды.

Границей области существования микроэмульсии считали максимальное содержание воды, при котором не наблюдалось помутнение микроэмульсии, расслаивание образца или образование жидкокристаллической фазы. Однородность образца и отсутствие жидкокристаллической фазы и везикул контролировали при помощи поляризационного оптического микроскопа Axiostar plus (Zeiss, Германия) при не скрещенных и скрещенных поляризаторах.

### **2.2.3 Определение гидродинамического диаметра капель методом динамического светорассеяния**

Гидродинамический диаметр капель микроэмульсии определяли методом динамического светорассеяния с помощью прибора Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания). Перед измерением образец центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 минут (центрифуга ОПН-8, Россия), чтобы удалить частицы пыли. Далее кювету с 1 мл микроэмульсии устанавливали в кюветное отделение прибора. Процесс измерения проводится автоматически, с помощью компьютерной программы прибора. Перед началом измерения образец термостатировали в кюветном отделении в течение 20 минут при заданной температуре. Параметры проведения измерения (положение источника света, количество шагов и т.д.) задавались программой прибора автоматически. Каждое измерение проводилось не менее 5 раз.

### **2.2.4 Вискозиметрия**

Динамическая вязкость исследуемых систем (микроэмульсий и растительных масел) измерялась при помощи ротационного вискозиметра (реометра) Haake Viscotester iQ (Германия) с коаксиальными цилиндрами в диапазоне скоростей сдвига  $100 - 1000 \text{ с}^{-1}$  при температуре 25 и 37 °С.

### 2.2.5 Термогравиметрический анализ

Температурная стабильность микроэмульсий была исследована с помощью прибора синхронного термического анализа STA 449 F5 Jupiter (Netzch, Германия). Измерение проводили при нагревании от 25 до 125°C со скоростью нагрева 1°C в минуту в атмосфере азота.

### 2.2.6 Диализ

Для определения кинетики высвобождения водорастворимых лекарственных веществ была использована модельная система с водорастворимым красителем Родамином С. В образцы микроэмульсии, приготовленные по методике 2.2.1 добавляли 0,2 мас. % водорастворимого красителя Родамина С. Растворение Родамина С проводили при механическом перемешивании при температуре  $40\pm 1^\circ\text{C}$  с помощью мешалки с подогревом RCT Basic (ИКА, Германия) при 80-90 об/мин до полного растворения красителя. Контроль растворения – визуально.

При проведении диализа использовалась регенерированная целлюлозная трубчатая мембрана Cellu-Sep (MFPI, США) с размером пор 3,5 кДа. Перед началом эксперимента диализный мешок размером 4,6×3,9 см замачивали в дистиллированной воде на 30 минут. Далее в диализный мешок вносили 5 г готового образца с красителем и зажимали с двух сторон зажимами. Затем диализный мешок с образцом погружали в сосуд с физиологическим раствором (0,9 мас.% раствор NaCl в бидистиллированной воде), объемом 500 мл, предварительно нагретой до  $37\pm 1^\circ\text{C}$ , при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки RCT Basic (ИКА, Германия) при 90 об/мин и поддержанием температуры  $37\pm 1^\circ\text{C}$ .

Отбор проб для определения оптической плотности проводили каждый час в чистую кювету из полистирола с длиной оптического пути 1 см.

Оптическую плотность раствора с Родамином С измеряли с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США) при длине волны  $\lambda=553$  нм.

Данные, полученные с помощью спектрофотометра, представляли в виде зависимости оптической плотности (D) от времени (t, ч). Затем проводили определение концентрации высвободившегося красителя с помощью калибровочного графика. Калибровочный график для определения концентрации высвободившегося красителя Родамина С представлен на рисунке 17.

На основе полученных данных по линейному участку рассчитывал скорость переноса вещества из микроэмульсии в раствор по следующей формуле 1:

$$V = \frac{m}{t \cdot S} \quad (1)$$

где m – масса выделившегося вещества, г; t – промежуток времени, ч; S – площадь поверхности, через которую идет диализ, м<sup>2</sup>.

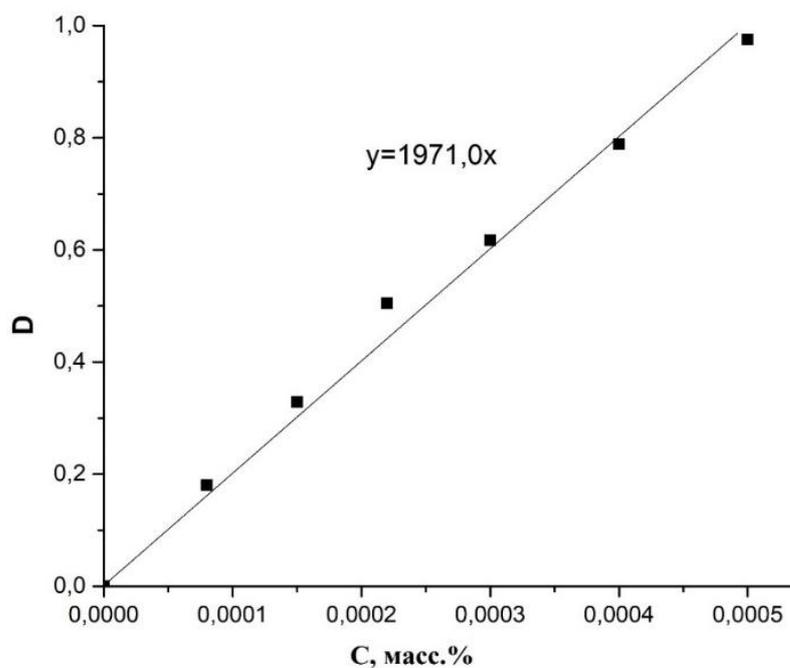


Рисунок 17 - График зависимости оптической плотности (D) от концентрации водного раствора Родамина С (мас.%).

### 2.2.7 ИК-Фурье спектроскопия

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 380 (Thermo Scientific, США) в ЦКП РХТУ им. Д.И. Менделеева. Спектры образцов записывали при комнатной температуре в режиме нарушенного полного внутреннего отражения с использованием элемента однократного отражения из ZnSe в области 4000–400 см<sup>-1</sup> с разрешением 2 см<sup>-1</sup>. Для обработки спектра микроэмульсии из него вычитали полосы поглощения растворителя (смеси вазелинового масла и растительного масла 1:1 по массе). Разложение сложной полосы валентных колебаний  $\nu(\text{OH})$  в области 3000 – 3700 см<sup>-1</sup> на составляющие полосы гауссовой формы проводили в программе Origin 8.0 с помощью программного инструмента PeakAnalyzer, каждая рассчитанная полоса соответствовала определённому типу воды в микроэмульсии.

### 2.2.8 Кондуктометрия

Сопротивление образцов микроэмульсии и масла измеряли в лаборатории кафедры Неорганической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева (проф. В.В. Щербаков) при температуре 25°C с помощью измерителя импеданса E7-20. Это прецизионный прибор класса точности 0,1 с широким диапазоном рабочих частот 25 Гц - 1 МГц. В основу работы прибора положен метод вольтметра-амперметра. Электропроводность рассчитывали по формуле 2:

$$\kappa = \frac{1}{R \cdot k} \quad (2)$$

где  $R$  – сопротивление;  $k = S/l = 0,1723$  – константа ячейки;  $S$ ,  $l$  - площадь электродов и расстояние между электродами.

### **3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **3.1 Состав и свойства микроэмульсий, содержащих эфирное масло куркумы и растительное масло гака**

##### **3.1.1 Микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло куркумы - вода**

Ранее на кафедре наноматериалов и нанотехнологии была разработана микроэмульсионная композиция для трансдермальной доставки биологически активных веществ, содержащая лецитин, воду, олеиновую кислоту, вазелиновое масло, жирное растительное масло и эфирное масло при следующем соотношении компонентов [121]: лецитин 14,3-23,3%; смеси вазелинового масла и жирного растительного масла (отношение по массе 1:1) 59,2-69,4; олеиновая кислота 5,0-7,1%; эфирное масло 1,4-5,7%; вода – остальное. В качестве жирного растительного масла использовали масло авокадо, и/или масло арганы, и/или масло жожоба, и/или масло из косточек винограда, а в качестве эфирного масла - масло чайного дерева, и/или масло лаванды, и/или розовое масло.

Эти эфирные масла в основном содержат терпены и их производные, они имеют различные полезные свойства в зависимости от вида растения. Основные компоненты эфирного масла лаванды включают линалил ацетат, лавандулил ацетат, линалоол, камфору, лавандулол, терпинен-4-ол и другие соединения. Этот состав обеспечивает такие свойства лавандового масла как антибактериальное и антисептическое действие, которые могут помочь в борьбе с бактериальными инфекциям кожи и делают его полезным для лечения ран, ожогов, ушибов и другие кожных проблем [122]. Главными компонентами розового масла являются гераниол, линалоол, цитронеллол и другие ароматические соединения. Помимо антисептических свойств, аналогичных другим эфирным маслам, эфирное масло розы обладает особыми свойствами,

такими как улучшение тонуса кожи. Оно имеет прекрасные увлажняющие свойства и помогает улучшить тонус кожи, уменьшить появление морщин и способствует улучшению цвета лица [123]. Масло чайного дерева широко используется в ароматерапии и в косметических продуктах благодаря своим антимикробным и противовоспалительным свойствам, которыми обладают его основные компоненты терпинен-4-ол и другие терпены, такие как  $\alpha$ -терпинен,  $\gamma$ -терпинен, 1,8-цинеол [124].

В работе была изучена возможность получения обратной микроэмульсии на основе лецитина, содержащей масло куркумы (*Curcuma longa*). Масло куркумы можно получить из корневищ куркумы простым экстрагированием легким бензином, оно содержит такие сесквитерпены, как сесквифелландрен, турмерон,  $\alpha$ -куркумен и ар-турмерон, и обладает антиоксидантным действием (таблица 11).

Были исследованы микроэмульсии в предложенной ранее системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло – вода с различными эфирными маслами. На рисунке 18 показано влияние соотношения молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина ( $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$ ) на максимальное содержание воды (солюбилизационную емкость по воде) для микроэмульсий, содержащих масло куркумы и, для сравнения, масло чайного дерева (содержание их в микроэмульсиях одинаковое). Соотношение вазелиновое масло : растительное масло было 1 : 1 по массе, концентрация эфирного масла куркумы в органической фазе составляла 4,5 мас. %,  $T = 25^{\circ}\text{C}$ . Количество эфирного масла в составе композиции выбирали так, чтобы оно было не более 5 %, более высокие концентрации могут вызвать раздражение кожи и не рекомендуются. Диапазон соотношений  $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$  от 0 до 1,2 был выбран, исходя из ранее опубликованных данных для микроэмульсий, содержавших соевый лецитин, олеиновую кислоту, додекан и воду [125]. Полученные данные представлены в виде зависимостей от  $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$

максимального содержания воды в мас.% (рисунок 18-а) и максимального мольного соотношения воды и лецитина  $W_{кр}$  (рисунок 18-б).

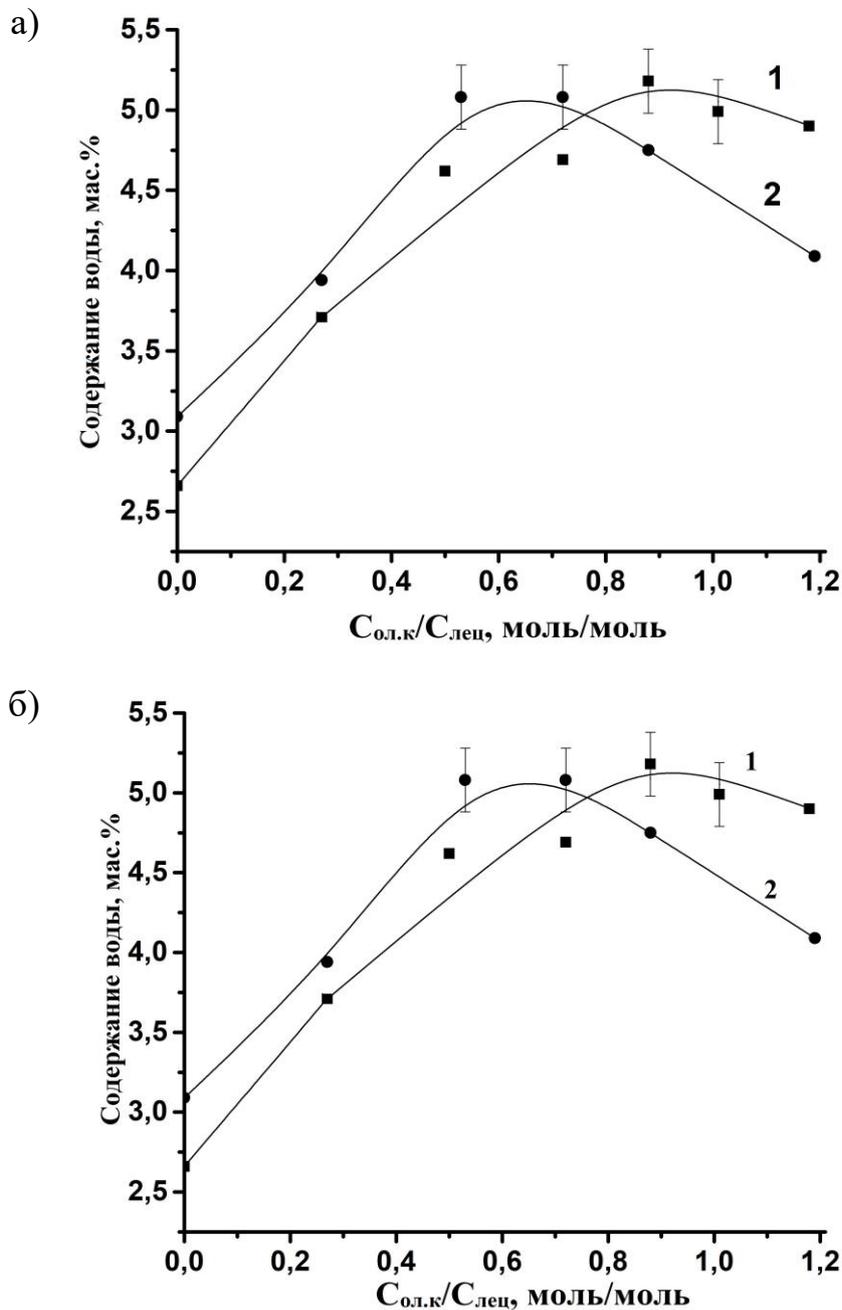


Рисунок 18 - Максимальное содержание воды в микроэмульсиях с эфирными маслами куркумы и чайного дерева. Состав органической фазы: лецитин (10 мас.%) – вазелиновое масло и масло авокадо (1:1 мас.) – олеиновая кислота – эфирное масло (4,5 мас.%). 1 – масло куркумы, 2 – масло чайного дерева.  $T = 25^{\circ}\text{C}$ .

При введении масла куркумы максимальное содержание воды и выше, чем при введении эфирного масла чайного дерева в области мольных отношений олеиновой кислоты и лецитина более 0,8. Когда это отношение меньше 0,8, то значения  $W_{кр}$  для микроэмульсии с маслом чайного дерева больше, чем у микроэмульсии с маслом куркумы, однако эта разница невелика. В целом, в микроэмульсию лецитина, содержащую масло куркумы, можно ввести до 5 мас.% воды (рисунок 18), максимальное содержание воды наблюдается при соотношении молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина  $C_{ол.к}/C_{лец}$ , равном 0,9.

Размер капель микроэмульсии определяли методом динамического светорассеяния. Капли микронного размера в образцах отсутствовали, были капли диаметром 16-19 нм (для образцов, содержащих 11,6 % лецитина) и 25 нм (для образца, содержащего 19,5 % лецитина); результаты трех измерений хорошо воспроизводятся. Составы образцов и гидродинамический диаметр капель микроэмульсии представлены в таблице 19 и на рисунке 19.

Таблица 19 - Составы образцов и гидродинамический диаметр капель микроэмульсий, полученных с различными эфирными маслами

№	Состав образца	d капель, нм (при 25 °С)
1	Лецитин («Мослецитин») - 1,0 г (11,6 мас.%) Масло вазелиновое - 3,29 г (38,3 мас.%) Масло авокадо - 3,29 г (38,3 мас.%) <b>Масло куркумы</b> – 0,42 г (4,9 мас.%) Олеиновая кислота – 0,34 г (4,0 мас.%) Вода – 0,25 г (2,9 мас.%)	19 ± 2
2	Лецитин («Мослецитин») - 1,0 г (11,6 мас.%) Масло вазелиновое - 3,29 г (38,3 мас.%) Масло авокадо - 3,29 г (38,3 мас.%) <b>Масло чайного дерева</b> – 0,42 г (4,9 мас.%) Олеиновая кислота – 0,34 г (4,0 мас.%) Вода – 0,25 г (2,9 мас.%)	16 ± 2

## Продолжение таблицы 19

3	Лецитин («Мослецитин») - 2,0 г (19,5 мас.%) Масло вазелиновое -3,55 г (34,6 мас.%) Масло авокадо - 3,55 г (34,6 мас.%) <i><b>Масло куркумы</b></i> – 0,45 г (4,4 мас.%) Олеиновая кислота – 0,45 г (4,4 мас.%) Вода – 0,25 г (2,9 мас.%)	24,9±0,5
---	---	----------

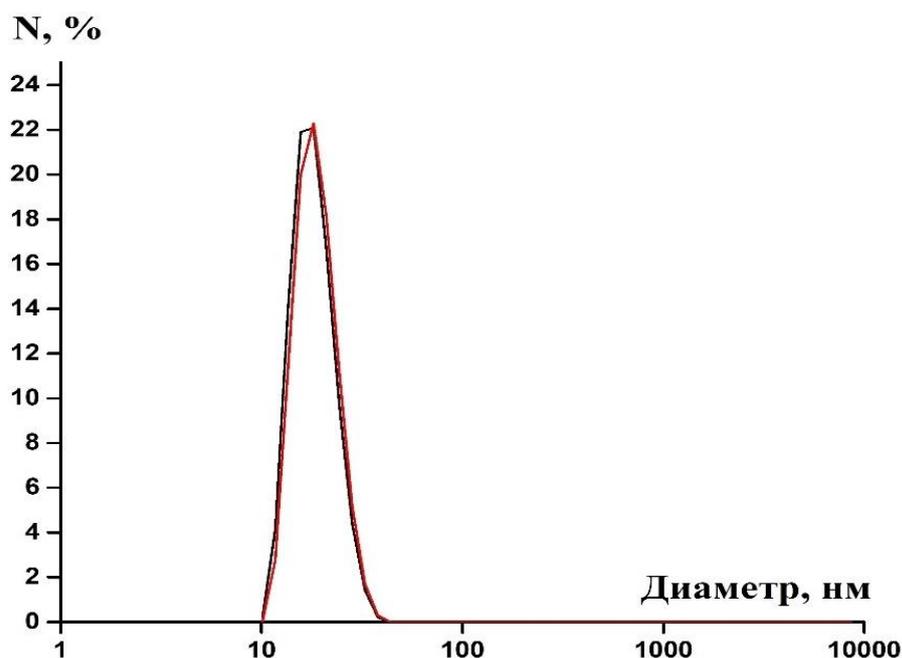


Рисунок 19 - Гидродинамический диаметр микроэмульсии лецитина с маслом куркумы и авокадо при 25°C. Показаны результаты трех измерений. Состав микроэмульсии соответствует № 1 в таблице 19.

Был определен гидродинамический диаметр микроэмульсии с маслом куркумы (состав соответствует № 3 в таблице 19) при температуре 40 и 60 °С, а также после нагревания до 60 °С и охлаждения обратно до 25 °С. При каждой температуре образец был выдержан в течение 45 минут перед измерением размера капель. Результаты показаны в таблице 20.

Таблица 20 - Влияние температуры на гидродинамический диаметр микроэмульсии, содержащей масло куркумы. Состав микроэмульсии соответствует № 3 в таблице 19.

T, °C	25	40	60	25 (После нагревания до 60°C)
d, нм	24,9±0,5	20,3±0,8	18,2±0,7	21,6±0,4

Полученные результаты показывают, что микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло куркумы – вода устойчивы к нагреванию до температуры 60°C. При повышении температуры с 25 до 60°C диаметр капель уменьшался от примерно 25 до примерно 18 нм, но система оставалась наноструктурированной. После нагревания образца до 60°C и последующего охлаждения до 25°C гидродинамический диаметр капель изменился незначительно, от 24,9±0,5 до 21,6±0,4, что свидетельствует о термодинамической стабильности изученной системы. Незначительное уменьшение диаметра капель можно объяснить испарением небольшого количества воды из образца при его нагревании.

Таким образом, показано, 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. Замена эфирного масла чайного дерева в разработанной ранее микроэмульсии на эфирное масло куркумы не привела к существенному изменению свойств микроэмульсии.

### 3.1.2 Микроэмульсия с маслом гака

Масло гака, получаемое из его плодов, содержит большое количество β-каротина. Компоненты масла гака, такие как α-токоферол, омега-3 жирные кислоты, каротиноиды, соединения полифенолов и флавоноиды, обладают благоприятным воздействием на здоровье человека. Для плодов гака было показано антиоксидантное, противовоспалительное, антимикробное,

противораковое, иммуномодулирующее действие [88-91]. Биологическая активность масла гака может дополняться биологической активностью эфирного масла куркумы.

На рисунке 20 представлены зависимости максимального содержания воды в микроэмульсиях (в мас. % и в виде параметра  $W_{кр} = C_{мак.воды} / C_{лец}$ ) от соотношения молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина ( $C_{ол.к} / C_{лец}$ ) при содержании лецитина в органической фазе, равном 10 и 20 мас.%. Соотношение вазелиновое масло : растительное масло было 1 : 1 по массе, концентрация эфирного масла куркумы в органической фазе составляла 4,5 мас. %,  $T = 25^{\circ}C$ .

Полученные кривые зависимостей  $W_{кр}$  от  $C_{ол.к} / C_{лец}$  отличаются от полученных ранее для системы лецитин – олеиновая кислота – додекан - вода [125] 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. Похожая пологая форма кривых зависимости  $W_{кр}$  от  $C_{ол.к} / C_{лец}$  наблюдалась для микроэмульсий в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – вода [126]. Максимальное содержание воды в исследованных микроэмульсиях было ниже, чем для микроэмульсий в додекане, где значение  $W_{кр}$  достигало 33 (7,4 мас.% воды) при  $C_{ол.к} / C_{лец} = 0,8$  и содержании лецитина в органической фазе 10 мас. %. Такой эффект растительных масел понятен, если учесть, что растительные масла являются триглицеридами, а не алифатическими углеводородами, и менее склонны образовывать микроэмульсии.

Микроэмульсии лецитина в растительных маслах существуют при высоких концентрациях короткоцепочечных спиртов. Например, описаны микроэмульсии лецитина в оливковом и подсолнечном масле при массовом соотношении лецитин : н-пропанол, равном 2 : 1 . Это соответствует мольному соотношению соПАВ : ПАВ, равному 6,4 : 1, т.е. содержание соПАВ было примерно в 10 раз больше, чем в данной работе [127,128].

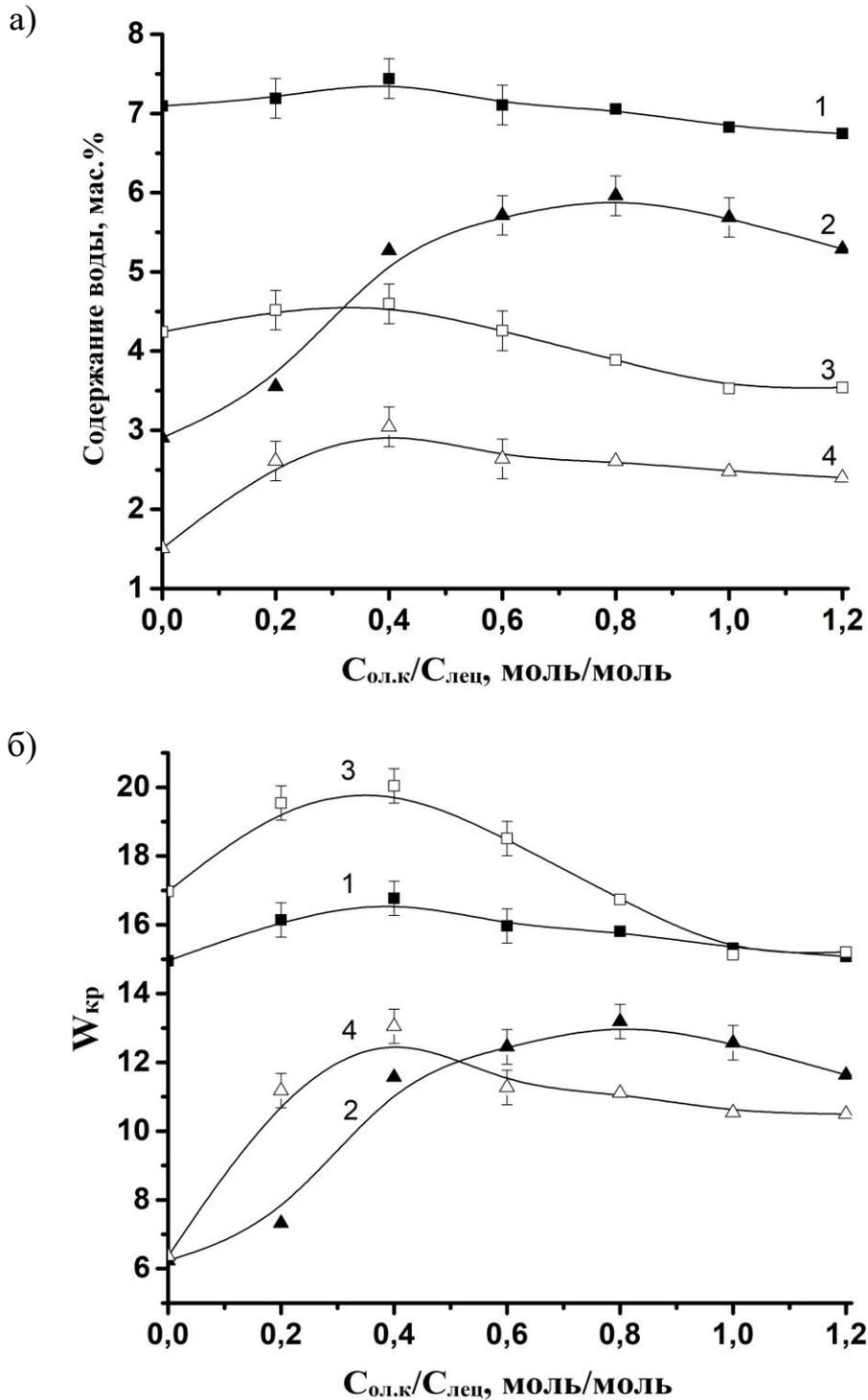


Рисунок 20 - Зависимость максимального содержания воды в микроэмульсиях (а – мас.%, б –  $W_{кр}$ ) от соотношения молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина. Микроэмульсии содержат: 1 и 3 – масло гака, 2 и 4 – масло авокадо. Концентрация лецитина в органической фазе микроэмульсий, мас. %: 1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

На рисунке 21 показаны результаты исследования образца микроэмульсии методом динамического светорассеяния в виде кривой распределения по числу частиц. Средний гидродинамический диаметр капель микроэмульсии, содержащей 2.5 мас.% воды ( $W = C_{\text{воды}}/C_{\text{лец}} = 4,74$ ) при  $T = 25^\circ\text{C}$  был  $6,4 \pm 0,9$  нм, величина индекса полидисперсности PDI составляла 0,721, результаты трех измерений хорошо воспроизводятся.

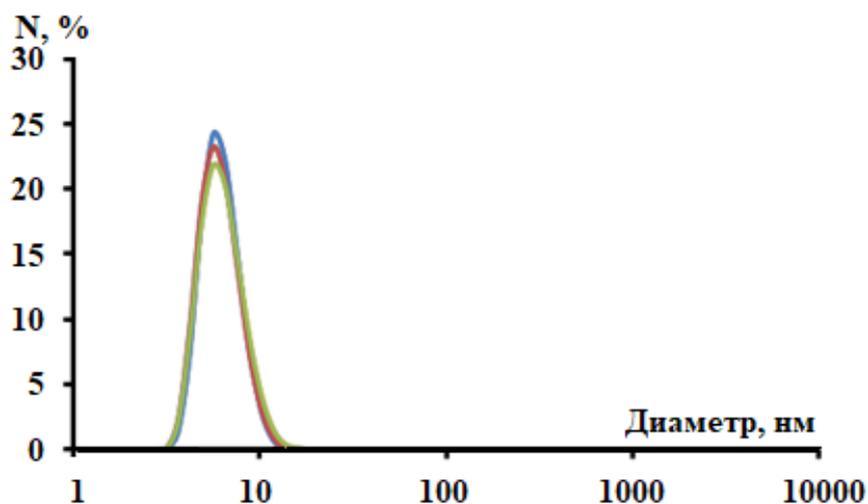


Рисунок 21 - Гидродинамический диаметр капель микроэмульсии (результат трех измерений) по числу частиц (N). Состав образца, мас.% лецитин – 19,5; олеиновая кислота – 4,4; вазелиновое масло – 34,6; масло гака – 34,6; масло куркумы – 4,4; вода 2,5.  $T = 25^\circ\text{C}$ .

Размер капель в единицы нанометров является характерным для обратных микроэмульсий, содержащих небольшое количество воды. Например, для обратной микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при  $W = 5,0$  и  $T = 25^\circ\text{C}$  средний гидродинамический диаметр капель составлял величины от  $5,1 \pm 0,3$  до  $6,5 \pm 0,1$  в зависимости от мольного соотношения олеиновая кислота : лецитин [125]. Для обратных микроэмульсий в системе ди-(2-этилгексил)фосфат - натрия-ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота – декан – вода при значениях  $W$  от 4 до 10 и  $T = 25^\circ\text{C}$  средний гидродинамический диаметр находился в диапазоне от 5,5 до 9,0 нм [129].

Чтобы доказать, что изученная система является термодинамически устойчивой микроэмульсией, был определен гидродинамический диаметр каплей образца после его нагревания до 60°C и охлаждения до 25°C, а также после замораживания при температуре –20°C и оттаивания (таблица 21 и рисунок 22).

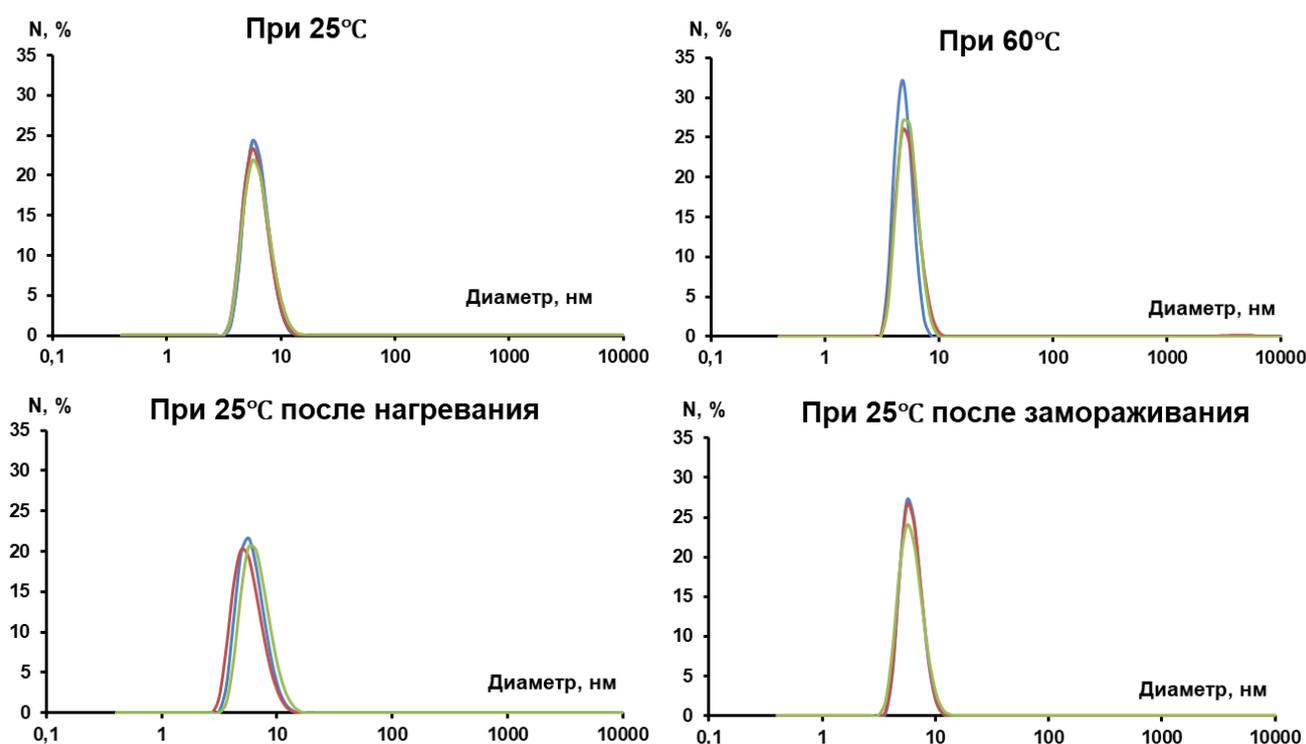


Рисунок 22 - Гидродинамический диаметр каплей микроэмульсии с маслом гака при различных температурах. Состав образца, мас. %: лецитин – 19,5; олеиновая кислота – 4,4; вазелиновое масло – 34,6; масло гака – 34,6; масло куркумы – 4,4; вода 2,5.

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 каплей практически не менялся. Такое поведение отличает полученную микроэмульсию от наноэмульсий (эмульсий с каплями размером до 200 нм), которые не являются термодинамически стабильными системами.

Таблица 21 - Устойчивость микроэмульсии к нагреванию и замораживанию. Состав образца, мас. %: лецитин – 19,5; олеиновая кислота – 4,4; вазелиновое масло – 34,6; масло гака – 34,6; масло куркумы – 4,4; вода 2,5.

T, °C	25	60	25 (после нагревания до 60 °C и охлаждения)	25 (после замораживания при -20 °C и оттаивания)
d, нм	6,4±0,9	5,4±0,6	6,7±0,9	6,2±0,8

Таким образом, предложенное ранее масло авокадо, которое используется в косметике, в составе микроэмульсий лецитина можно заменить на масло гака, которое является пищевым продуктом и имеет более низкую стоимость.

Была изучена область существования микроэмульсии, содержащей масла гака, путем добавления в образец порций дистиллированной воды с шагом титрования  $\Delta W=0,5-1,0$ . Эксперимент проводили при  $T=25\pm 1$  °C (при комнатной температуре), массовое соотношение вазелинового масла и масла гака было 1 : 1. Мольное соотношение олеиновой кислоты и лецитина было выбрано 0,6, чтобы было удобнее сравнивать с изученными ранее микроэмульсиями [109,126], полученными при соотношении  $C_{ол.к}/C_{лец}=0,6$ . Органическая фаза содержала масло куркумы в количестве 4,5 мас.%. Более высокое содержание эфирного масла в композиции представляется нецелесообразным, поскольку при высоких концентрациях оно может вызвать раздражение кожи. Область существования микроэмульсии показана на псевдо-трехкомпонентной диаграмме (рисунок 23.)

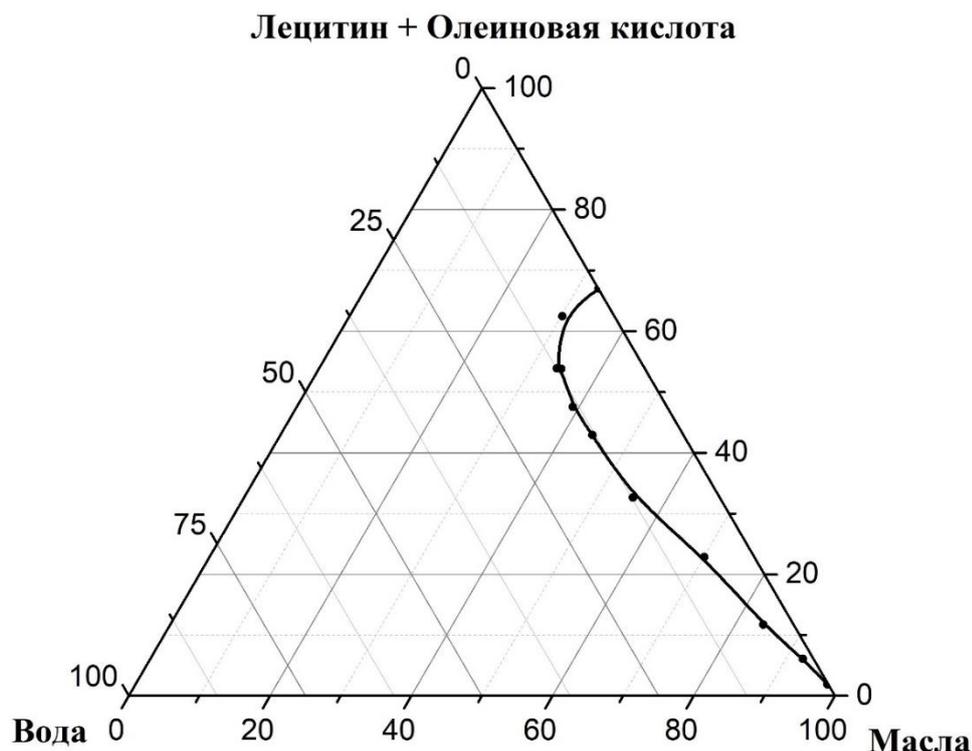


Рисунок 23 - Область существования микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло - масло гака - эфирное масло куркумы - вода. Состав органической фазы:  $C_{ол.к}/C_{лец} = 0,6$ ; масло куркумы – 4,5 мас.%, соотношение вазелинового масла и масла гака 1 : 1 (мас.).  $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Максимальное содержание воды в микроэмульсии с маслом гака и эфирным маслом куркумы наблюдается в области концентраций смеси ПАВ и соПАВ (лецитин + олеиновая кислота) 40-50 мас.%; при содержании ПАВ + соПАВ 65 мас.% лецитин не растворялся полностью. Область существования микроэмульсии по форме и размерам похожа на область существования микроэмульсии в ранее изученной системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода [125].

Была изучена зависимость гидродинамического диаметра капель от параметра  $W = C_{воды}/C_{лец}$  (соотношения молярных концентраций воды и лецитина) для микроэмульсий, содержащих различные количества лецитина, олеиновой кислоты и эфирного масла куркумы (рисунок 24). Составы органической фазы микроэмульсий приведены в таблице 22.

Таблица 22 - Состав органической фазы микроэмульсий.

N	Содержание компонентов, мас. %					C <sub>ол.к</sub> /C <sub>лец</sub> , МОЛЬ/МОЛЬ	m <sub>эф.м</sub> /m <sub>лец</sub> , 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

Зависимость гидродинамического диаметра капель от  $W$  для микроэмульсий, содержащих в органической фазе 20 мас. % лецитина, при мольном соотношении олеиновой кислоты и лецитина  $C_{ол.к}/C_{лец} = 0,6$ , является линейной во всем изученном диапазоне  $W$  (рисунок 24, линия 1). Размер капель микроэмульсий варьируется от 3,5 до 18 нм, зависимость диаметра ( $d$ ) от  $W$  описывается следующим выражением 3:

$$d = 0,81W + 2,91 \quad (3)$$

Для микроэмульсий, содержащих в органической фазе 10 мас. % лецитина при таком же мольном соотношении олеиновой кислоты и лецитина, на зависимости диаметра капель от  $W$  наблюдается излом при  $W \approx 9$  (рисунок 24, линия 2). При низких значениях  $W$  зависимость диаметра от  $W$  описывается выражением 4:

$$d = 0,29W + 2,37 \quad (4)$$

При  $W > 9$  наклон зависимости  $d(W)$  увеличивается (рисунке 24, линия 2), коэффициент при  $W$  становится равным 3,86. Такой излом и возрастание наклона линейной зависимости  $d$  от  $W$  ранее был показан для микроэмульсий в системе ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота – декан – вода, содержащих относительно высокие количества ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты. Этот эффект объясняли двояким действием

ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты в зависимости от ее концентрации: при низких концентрациях ее молекулы встраиваются в монослой ПАВ на межфазной границе, играя роль соПАВ; при более высоких концентрациях преобладает ее действие как второго растворителя, способствующего переходу части молекул ди-(2-этилгексил)фосфата натрия с межфазной границы в объем органической фазы, что сопровождается ростом углового коэффициента зависимости  $d$  от  $W$  [129].

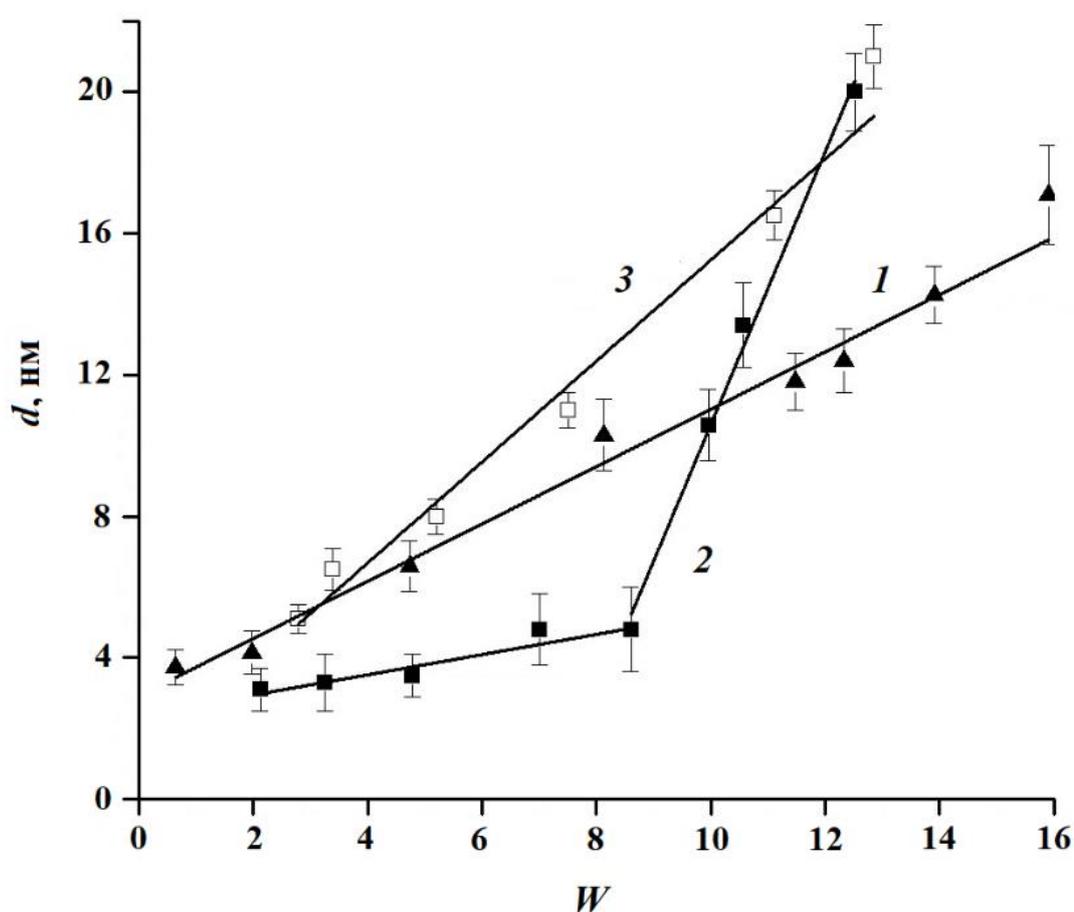


Рисунок 24 - Зависимость гидродинамического диаметра капель микроэмульсий от  $W$ .  $T=25$  °С.

Аналогичным образом можно объяснить увеличение наклона линий зависимости  $d(W)$  для рассмотренных микроэмульсий (рисунок 24, линия 2), если учесть, что в их состав входят два вида соПАВ – олеиновая кислота и поверхностно-активные компоненты эфирного масла куркумы, такие как  $\beta$ -

турмерон, ар-турмерон, курлон, 1,8-цинеол, молекулы которых содержат полярную “голову” и неполярный “хвост” [130]. При относительно высоком (по сравнению с лецитином) содержании эфирного масла, его компоненты могут повышать молекулярную растворимость лецитина в масляной фазе, тем самым способствуя уходу части его молекул с межфазной границы в объем масла. При этом «эффективная» концентрация лецитина, находящегося на межфазной границе «воды-масло», будет снижаться, что способствует увеличению диаметра капель. По сравнению с микроэмульсиями с 20 мас. % лецитина, образцы с 10 мас. % лецитина (рисунок 24, линия 2) содержали вдвое меньшее количество олеиновой кислоты, но одинаковое количество эфирного масла (таблица 22), т.е. соотношение концентраций эфирного масла и лецитина в них было в 2 раза выше.

Для образцов, содержащих вдвое меньшие количества лецитина, олеиновой кислоты и эфирного масла, чем образцы с 20 мас. % лецитина, была получена линейная зависимость гидродинамического диаметра от  $W$  (рисунке 24, линия 3), которую можно описать выражением 5:

$$d = 0,96W + 1,43 \quad (5)$$

На этой линии (рисунок 24, линия 3) изломов не наблюдалось. Таким образом, можно предположить, что компоненты эфирного масла играют как роль органического растворителя, так и роль соПАВ, и соотношение концентраций лецитина и эфирного масла может влиять на свойства микроэмульсий. В целом, изменяя концентрацию воды, лецитина и эфирного масла, можно варьировать диаметр капель предложенной микроэмульсии в довольно широких пределах – от примерно 3 до примерно 20 нм.

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 [129,131].

Были исследованы ИК-спектры обратных микроэмульсий лецитина, 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 25). Исследование проводили при комнатной температуре ( $\sim 25^\circ\text{C}$ ) при значениях  $W$ , равных 4 и 14. Для сравнения на рисунке 25 также приведен ИК-спектр смеси вазелинового масла и масла гака 1 : 1 (мас.).

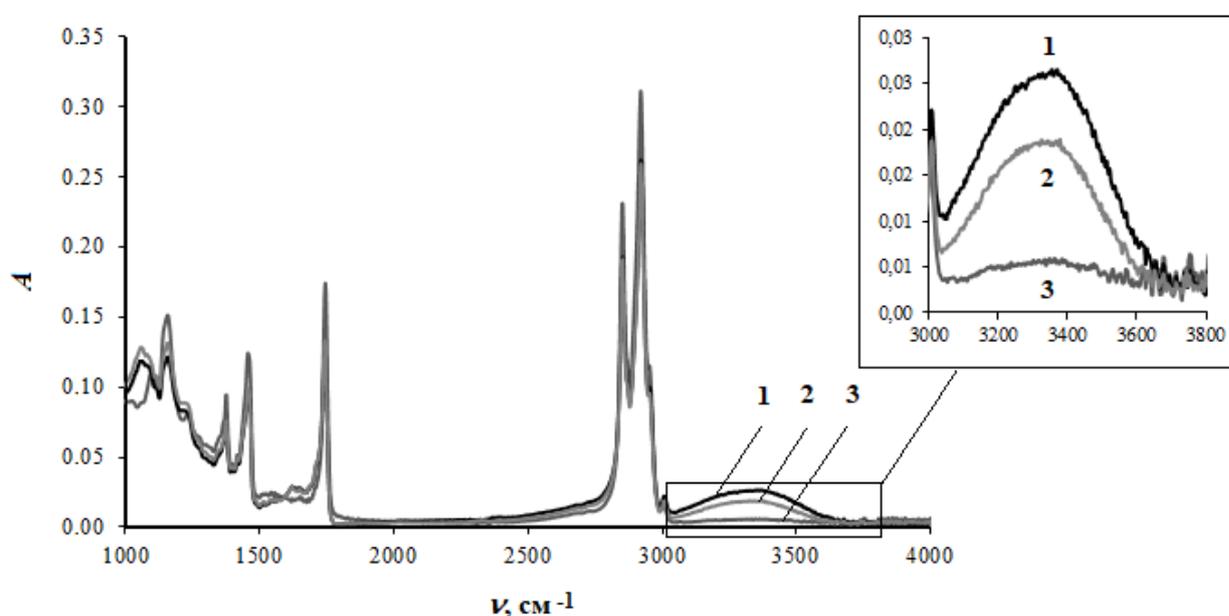


Рисунок 25 - Результаты ИК-Фурье спектроскопии образцов: 1 – микроэмульсии при  $W = 14$ ; 2 – микроэмульсии при  $W = 4$ ; 3 – смеси 1 : 1 (мас.) вазелинового масла и масла гака. Состав органической фазы микроэмульсий, мас. %: лецитин 20; олеиновая кислота – 4,5; вазелиновое масло – 35,5; масло гака – 35,5; эфирное масло куркумы – 4,5.

Полученные спектры отличаются, главным образом, широкой полосой, находящейся в интервале частот  $3000\text{--}3700\text{ см}^{-1}$ . По аналогии с предыдущими исследованиями обратных микроэмульсий [129,131], эта полоса может быть отнесена к валентным колебаниям  $\nu(\text{OH})$ , связанным с существованием в

каплях микроэмульсии воды различных типов. Полоса валентных колебаний  $\nu(\text{OH})$  в микроэмульсиях имеет широкую асимметричную форму с центрами при частоте  $3376 \pm 10 \text{ см}^{-1}$  (при  $W = 14$ ) и  $3368 \pm 10 \text{ см}^{-1}$  (при  $W = 4$ ). Для смеси масел эта полоса отсутствует, для микроэмульсий ее интенсивность возрастает при повышении концентрации воды.

Полоса валентных колебаний  $\nu(\text{OH})$  может быть разложена на три составляющие полосы гауссовой формы, максимумы которых соответствуют частотам  $3240 \pm 10$ ;  $3425 \pm 10$ ;  $3570 \pm 8 \text{ см}^{-1}$ . Положения максимумов этих полос согласуются с полученными ранее для микроэмульсий бис (2-этилгексил)сульфосукцината натрия (АОТ) и ди-(2-этилгексил)фосфата натрия [129,131]. Высокочастотная компонента  $3570 \pm 8 \text{ см}^{-1}$  была отнесена к воде, находящейся среди углеводородных цепей молекул ПАВ. Средняя компонента с частотой  $3425 \pm 10 \text{ см}^{-1}$  была отнесена к молекулам гидратной воды, ассоциированным с полярными группами ПАВ. Низкочастотная компонента  $3240 \pm 10 \text{ см}^{-1}$  была отнесена к молекулам объемной воды, находящимся во внутренней полости капель микроэмульсии и не взаимодействующим с полярными группами ПАВ.

По аналогии с работами [129,131] был рассчитан мольный процент воды каждого типа как отношение площади гауссовой полосы, соответствующей данному типу воды, к сумме площадей всех полос, на которые была разложена полоса  $\nu(\text{OH})$ . Согласно расчету, для микроэмульсии с  $W = 14$  доля объемной воды составила 36.5 мол. %, доля гидратной воды – 55,0 мол.%, доля воды, находящейся среди углеводородных цепей – 8,5 мол.%. Эти результаты хорошо согласуются с данными, полученными ранее для обратных микроэмульсий в системе ди-(2-этилгексил)фосфат натрия – ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота – декан – вода; при значениях  $W$  от 6 до 15 доля воды каждого типа составляла величины 35–42, 48–55 и 6–8 мол. % соответственно [31]. Таким образом, в изученной системе в каплях присутствует как связанная (гидратная), так и свободная (объемная) вода, что свидетельствует об ее микроэмульсионной природе и отличает от обратных мицелл, в которых объемная вода отсутствует.

Поскольку предложенную микроэмульсию с маслом гака предполагается использовать как носитель лекарственных веществ, нужно оценить скорость высвобождения веществ из нее. Одним из простых и распространенных методов такой оценки служат эксперименты по диализу [132].

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 ( $W = 4,74$ ). Исследование проводили на модели водорастворимого красителя Родамина С, его концентрация в образцах была 0,2 мас.%, принимающая среда – физиологический раствор, проводили 3 параллельных опыта при  $T = 37^\circ\text{C}$ . Результаты экспериментов по высвобождению красителя представлены на рисунке 26.

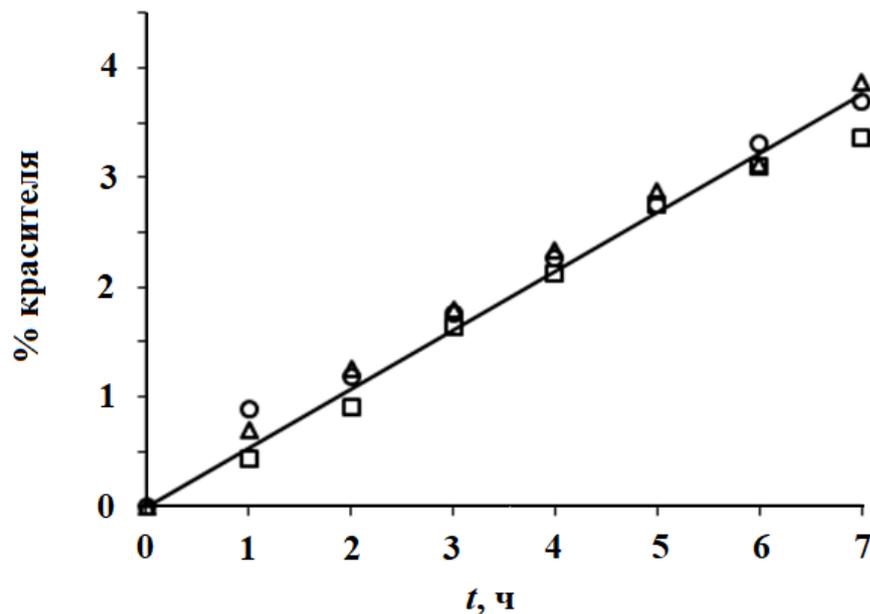


Рисунок 26 - Высвобождение красителя Родамина С из микроэмульсии в физиологический раствор. Состав образца микроэмульсии, мас. %: лецитин – 19,5; олеиновая кислота – 4,4; вазелиновое масло – 34,6; масло гака – 34,6; масло куркумы – 4,4; вода – 2,5.  $T = 37^\circ\text{C}$ .

Зависимость процента выделившегося красителя от времени имеет линейный характер. Это может объясняться малым количеством (не более 4,5%) выделившегося вещества, т.е. были получены только начальные участки кинетических кривых. Проводить эксперименты, занимающие несколько суток, было нецелесообразно, поскольку при длительном поступлении воды из внешней среды в микроэмульсию возможно ее разрушение, если содержание воды превысит  $W_{кр}$ .

Была рассчитана скорость переноса вещества по формуле  $V = m/(tS)$ , где  $m$  – масса выделившегося вещества,  $t$  – промежуток времени,  $S$  – площадь поверхности, через который идет диализ. Скорость переноса водорастворимого красителя из обратной микроэмульсии составила  $15,4 \times 10^{-3}$  г/(м<sup>2</sup>·ч); за 6 ч выделилось примерно 3,2% Родамина С. Эти результаты близки к полученным ранее данным для переноса Родамина С из аналогичной обратной микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода, для этой микроэмульсии скорость была  $14,3 \times 10^{-3}$  г/(м<sup>2</sup>·ч) [109].

Таким образом, 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*). Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий с маслом гака линейно зависит от  $W$ , 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 структура микроэмульсии восстанавливалась, размер капель практически не менялся. Методом ИК-Фурье спектроскопии показано, что для микроэмульсии с  $W=14$  доля объемной (свободной) воды в каплях составила 36,5 мольных %, доля гидратной (связанной с полярными группами ПАВ) воды – 55,0 мол.%, доля воды, находящейся среди углеводородных цепей – 8,5 мол.%. Была определена область существования микроэмульсии при соотношении  $C_{ол.к}/C_{лец} = 0,6$  и массовом соотношении

вазелиновое масло:масло гака, равном 1:1; максимальное содержание воды 13,3 мас.% было при 45 мас.% лецитина.

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

## **3.2 Влияние растительных масел на свойства микроэмульсий лецитина**

### **3.2.1 Физические свойства растительных масел**

Растительные масла представляют собой сложные эфиры глицерина и жирных кислот. В состав триглицеридов растительных масел входят преимущественно насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, в зависимости от вида растения и климатических условий места производства их содержание меняется. В работе, кроме масла гака, были изучены еще 4 вида растительных масел, в том числе 2 вида из группы травяных растительных масел (соевого и подсолнечного, как и масло гака) и 2 вида из группы древесных растительных масел (оливкового и кокосового). На основе обобщения данных из раздела 1.3, жирнокислотный состав и температура плавления этих растительных масел представлены в таблице 23.

По физическим свойствам рассмотренные в работе масла представляют собой вязкие жидкости, с плотностью около 0,92-0,93 г/см<sup>3</sup>, коэффициент преломления 1,45-1,47 и вязкость при 25°С в пределах 0,05-0,06 Па·с.

Таблица 23 - Основные жирные кислоты растительных масел.

Наименование жирной кислоты	Масло гака	Соевое масло	Подсолнечное масло	Кокосовое масло	Оливковое масло
Капроновая (C6:0)				0,4—0,6	
Каприловая (C8:0)				5,8—10,2	
Каприновая (C10:0)				4,5—7,5	
Стеариновая (C18:0)	6,9-7,8	2,4—2,5	2,7—6,5	2,5—4,0	0,5—5,0
Лауриновая (C12:0)			до 0,1	43,0—51,0	
Миристиновая (C14:0)	0,4-0,6	до 0,2	до 0,2	16,0—21,0	0,0—0,05
Арахидиновая (C20:0)		0,1—0,6	0,1—0,5	до 0,5	0,0—0,6
Пальмитиновая (C16:0)	25,0-34,9	8,0—13,3	5,0—7,6	7,5—10,0	7,5—20,0
Бегеновая (C22:0)		0,3—0,7	0,3—1,5	до 0,5	0,0—0,2
Лигноцериновая (C24:0)		до 0,4	до 0,5	до 0,5	0,0—0,2
Гадолеиновая (C20:1)		до 0,3	до 0,3	до 0,5	0,0—0,4
Олеиновая (C18:1)	40,6-48,3	17,7—26,1	14,0—39,4	5,0—10,0	55,0—83,0
Эруковая (C22:1)		до 0,3	до 0,3	до 0,5	
Пальмитолеиновая (C16:1)	0,2-0,4	до 0,2	до 0,3	0,2—1,5	0,3—3,5
Линолевая (C18:2)	15,6-18,3	49,8—57,1	48,3—74,0	1,0—2,5	3,5—21,0
Линоленовая (C18:3)	0,3-0,8	5,5—9,5	до 0,3	до 0,5	
Докозодиеновая (C22:2)			до 0,3		
Температура плавления, °С	+10...+12	-20...-23	-18...-20	+22...+29	-6

Масло гака имеет характерный красный цвет плодов гака, кокосовое масло — молочно-белое, а все остальные три масла — светло-желтые.

По химическому составу, кокосовое масло имеет самое высокое содержание насыщенных жирных кислот – более 80%, оливковое масло имеет содержание мононенасыщенных кислот от 60 до более 80%. Соевое и подсолнечное масла имеют относительно схожий состав с содержанием полиненасыщенных жирных кислот 60-70%. Масло гака имеет примерно одинаковое содержание насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот - около 40%. Содержание олеиновой кислоты в порядке убывания: оливковое масло (55-83%), масло гака (40-48%), подсолнечное масло (14-39%), соевое масло (18-26%). наконец, кокосовое масло (5-10%). Соотношение насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в маслах представлено в виде диаграммы на рисунке 27.

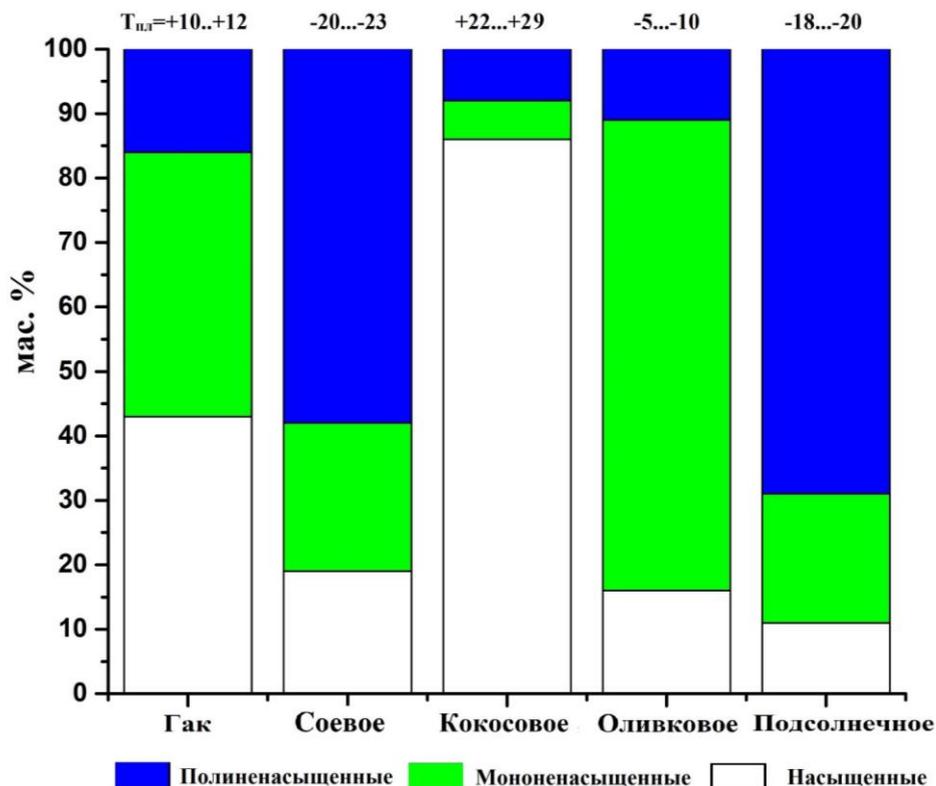


Рисунок 27 - Соотношение насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в использованных маслах.

Можно увидеть влияние этих компонентов на физические свойства этих растительных масел, например на температуру плавления (рисунок 27). Самое высокое содержание насыщенных жиров наблюдается у масел с самой высокой температурой плавления: у кокосового масла (в среднем около 25°C), за ним следует масло гака (12°C). Остальные масла с низким содержанием насыщенных жирных кислот (меньше 10%) все имеют температуру плавления ниже 0°C.

Соевый лецитин также имеет определенный жирнокислотный состав (таблица 4) и примерно следующее соотношение насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (%): 15; 11; 74. Можно предположить, что разные жирные кислоты в составе триглицеридов растительных масел могут влиять на свойства микроэмульсий лецитина и можно попробовать найти корреляцию между жирнокислотным составом масел, их свойствами и свойствами микроэмульсий лецитина с этими маслами.

### **3.2.2 Влияние олеиновой кислоты на солюбилизационную емкость микроэмульсий лецитина с растительными маслами**

Олеиновая кислота используется в качестве необходимого соПАВ в микроэмульсии лецитина с растительным маслом [109]. Это мононенасыщенная кислота, обычно встречающаяся в состав триглицеридов растительных масел. Жирные кислоты являются одними из наиболее популярных усилителей проникновения, используемых в составе систем трансдермальной доставки лекарств [133]. Они также широко используются в качестве адъювантов в косметических и фармацевтических препаратах, поскольку большинство жирных кислот имеют то преимущество, что являются эндогенными компонентами кожи человека. Известно, что жирные кислоты проникают в гидрофобные хвосты липидного бислоя рогового слоя, нарушая их упаковку, повышая их текучесть и, как следствие, снижая диффузионное

сопротивление проникающим веществам. Различные типы жирных кислот по-разному влияют на процесс транспорта лекарств через кожу [134].

В предыдущих исследованиях максимальное количество воды, содержащейся в образцах, достигалось при определенном соотношении олеиновой кислоты и лецитина в зависимости от составов [109,125]. Поэтому мы продолжили изучать влияние соотношения  $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$  на солубилизационную емкость по воде микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода. Результаты исследования представлены на рисунке 28 в виде зависимости максимального содержания воды в мас.% от соотношения молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина.

Видно, что молярное соотношение олеиновая кислота/лецитин практически не оказало влияния на солубилизационную емкость микроэмульсий с кокосовым и подсолнечным маслом, которые содержат мало остатков олеиновой кислоты. Для микроэмульсий с этими же маслами наблюдается самая низкая солубилизационная емкость по воде как для образцов с 10, так и с 20 % лецитина в органической фазе (кривые 4 и 5 на рисунке 28). Для микроэмульсий с маслами гака, соевого и оливкового максимальная солубилизационная емкость по воде достигается при соотношении  $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$ , равном 0,4-0,6. Для этих масел наблюдается более высокая солубилизационная емкость по воде: при концентрации лецитина в органической фазе 20 мас.% микроэмульсии могут включать до примерно 5,5 мас % воды при использовании соевого масла, до примерно 6 мас.% для оливкового масла и до примерно 7,5 мас.% для масла гака. Аналогичные кривые, полученные ранее для микроэмульсий с маслом авокадо (рисунок 20), лежат примерно посередине между кривыми для масла гака и соевым маслом.

В целом получается, что различные растительные масла влияют как на форму кривой зависимости максимального содержания воды в микроэмульсии от  $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$ , делая ее более пологой или с более выраженным максимумом, так и на значение  $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$  при котором наблюдается этот максимум. Однако,

различия составляют единицы мас.% по содержанию воды и десятые доли по значениям  $C_{ол.к}/C_{лец}$ . Поэтому все рассмотренные масла можно использовать для получения микроэмульсий лецитина.

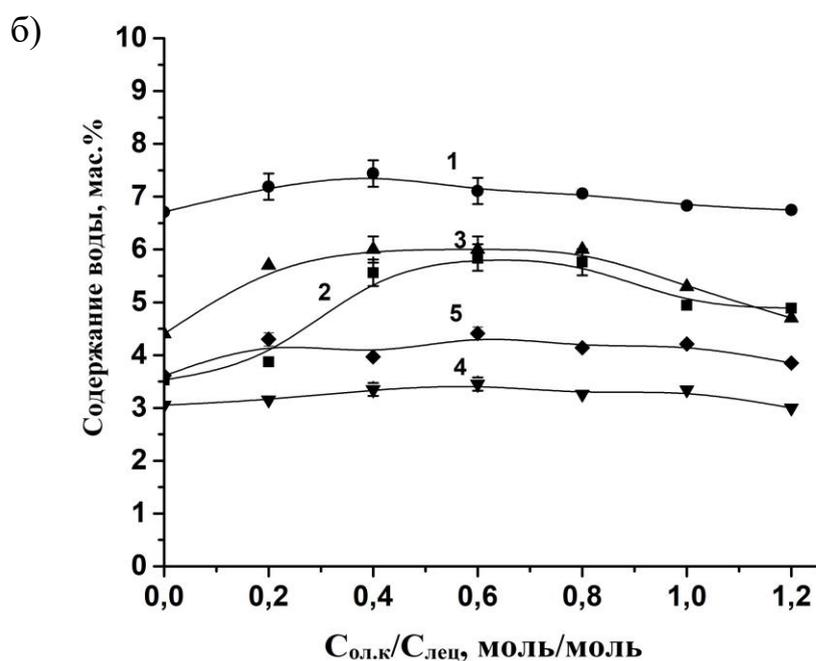
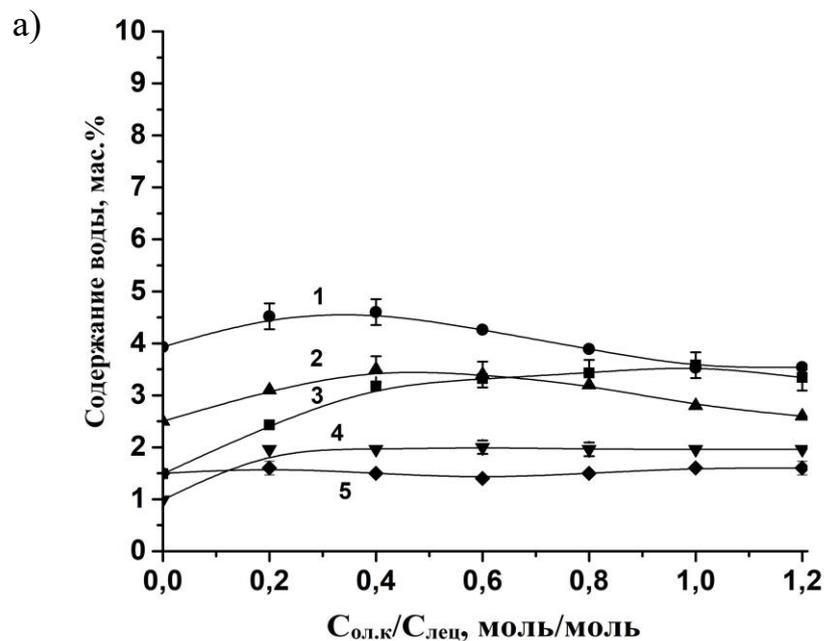


Рисунок 28 - Максимальное содержание воды для микроэмульсий с различными маслами: 1 – гака, 2 –оливковое, 3 – соевое, 4 – подсолнечное масло, 5 – кокосовое. Состав органической фазы: лецитин а – 10 мас.%, б – 20 мас.%, - смесь вазелинового масла и растительного масла (1:1 мас.) – олеиновая кислота – эфирное масло куркумы (4,5 мас.%).  $T = 25^{\circ}\text{C}$ .

Для дальнейших экспериментов по определению области существования были выбраны составы с соотношением  $C_{\text{ол.к.}}/C_{\text{лец}}$ , равным 0,6.

### 3.2.3 Влияние масел на область существования микроэмульсии

Максимально возможное содержание воды в микроэмульсиях в различными растительными маслами определяли методом титрования водой, аналогично определению области существования микроэмульсии с маслом гака. Мольное соотношение олеиновой кислоты и лецитина было 0,6; отношение вазелинового и растительного масла равно 1; концентрация эфирного масла куркумы составляла 4,5 мас. % (до добавления воды). Полученные области существования показаны на рисунке 29.



Рисунок 29 - Области существования МЭ с маслами: 1 - масло гака, 2 - соевое масло, 3 - оливковое масло, 4 - кокосовое масло 5 - подсолнечное масло. Состав органической фазы:  $C_{\text{ол.к.}}/C_{\text{лец}} = 0,6$ ;  $m_{\text{вазел}}/m_{\text{раст}} = 1$ ; масло куркумы – 4,5 мас. %.

$T = 25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Видно, что форма области существования микроэмульсий для всех изученных масел одинаковая. Форма микроэмульсионной области расположена вдоль оси «Лецитин+олеиновая кислота - Масла» и почти схожа с формой микроэмульсионной области в системе лецитин - изопропилмиристенат – н-гексановая кислота – вода и ряде других систем лецитин – масло – соПАВ – вода [110,135].

Полученные результаты (рисунок 29) сходны с проведенными ранее исследованиями по ширине области существования микроэмульсий с различным соотношением  $C_{ол.к}/C_{лец}$  (рисунок 28). Микроэмульсии, содержащие масла с низким количеством мононенасыщенных жирных кислот (кокосовое и подсолнечное масло) имеют более узкую область существования по воде, чем микроэмульсии, содержащие масла с большим количеством мононенасыщенных кислот (масла гака, соевое и оливковое).

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.**

#### **3.2.4 Состояние воды в каплях микроэмульсии с различными маслами**

В дополнение к микроэмульсии с маслом гака, методом ИК-Фурье спектроскопии были исследованы образцы микроэмульсий с оливковым и соевым маслами. Их состав (мас. %): лецитин – 18,8; олеиновая кислота – 4,3; вазелиновое масло – 33,4; растительное масло – 33,4; эфирное масло куркумы – 4,3 и вода – 6,0. Исследование проводили при комнатной температуре (~25°C). Были получены спектры, аналогичные представленному для микроэмульсий с маслом гака (рисунок 25). Результаты расчета количества воды разных типов в каплях микроэмульсий представлены на рисунке 30 и в таблице 24.

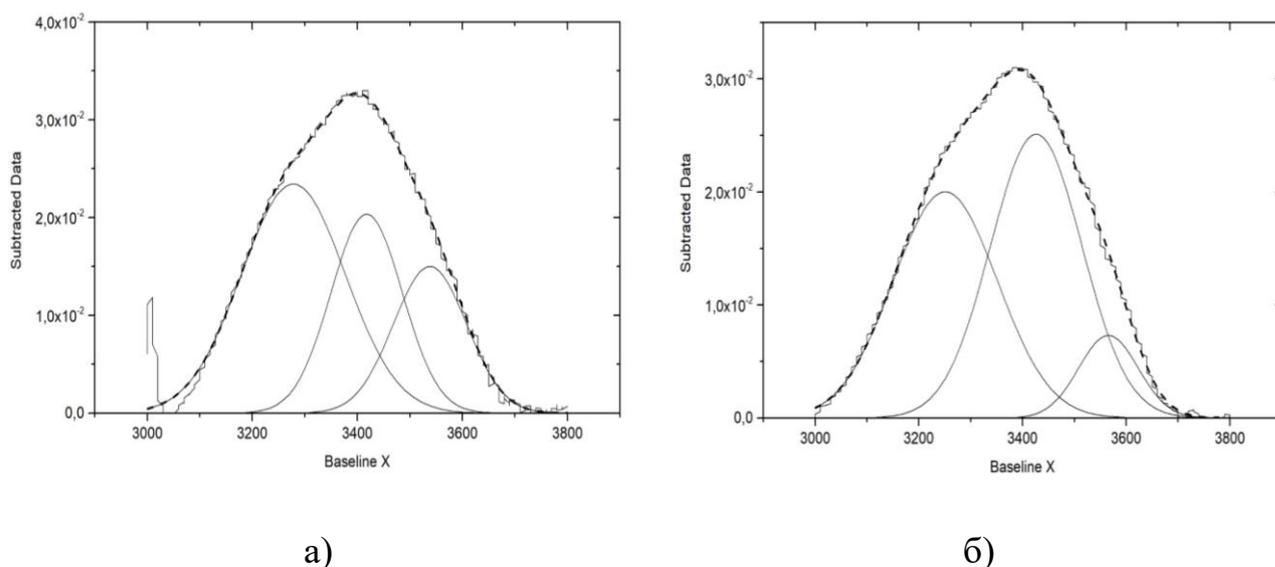


Рисунок 30 - Расчет количества воды разных типов на основе данных ИК-Фурье спектроскопии для микроэмульсий с маслами: а – оливкового, б – соевого.

Таблица 24 - Типы воды в каплях микроэмульсий с различными маслами: 1 – гака; 2 – оливковое; 3 – соевое. Расчет на основе данных ИК-Фурье спектроскопии.

Масло в составе микроэмульсии	Мольный % воды разных типов		
	Объемная	Гидратная	Вода среди углеродных «хвостов»
Гака	64,3	30,2	5,5
Оливковое	48,8	29,1	22,1
Соевое	43,2	47,8	9,0

Таким образом, во всех изученных образцах присутствовала как объемная, так и гидратная вода, что характерно для микроэмульсий. При одинаковом содержании компонентов, доля воды разных типов может отличаться для микроэмульсий с разными маслами.

### 3.2.5 Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий с различными маслами

Было интересно установить, насколько сильно влияют растительные масла на размер капель микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – воды. Методом динамического светорассеяния был определен гидродинамический диаметр капель образцов микроэмульсий с различными растительными маслами при  $T = 25^{\circ}\text{C}$ . Были также исследованы микроэмульсии после нагревания до  $60^{\circ}\text{C}$  и охлаждения до  $25^{\circ}\text{C}$ , и после замораживания при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  и оттаивания при комнатной температуре (таблица 25). Состав образцов был следующий (мас.%): лецитин – 19,5; олеиновая кислота – 4,4; вазелиновое масло – 34,6; растительное масло – 34,6; эфирное масло куркумы – 4,4; вода – 2,5.

Таблица 25 - Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий с различными растительными маслами (нм).

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

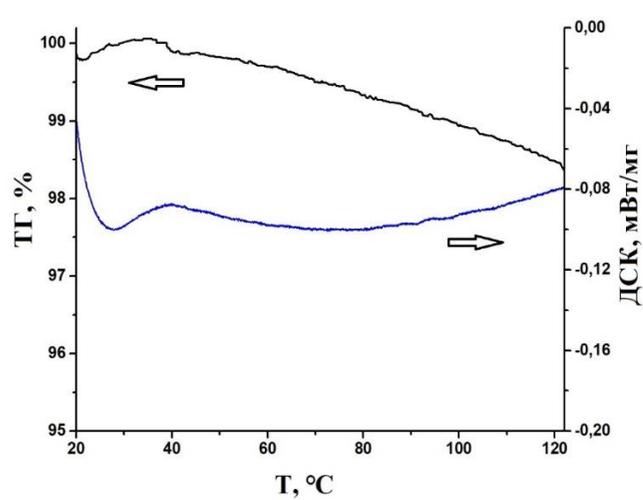
При нагревании до  $60^{\circ}\text{C}$  изменения цвета микроэмульсий или их помутнения не наблюдалось. Как после нагревания и охлаждения, так и после замораживания и последующего оттаивания структура микроэмульсий восстанавливалась, размер капель менялся незначительно (таблица 25). Таким

образом, все изученные системы являются термодинамически стабильными микроэмульсиями. Видно, что размеры капель воды в изученных микроэмульсиях находятся в диапазоне 6-10 нм, при нагревании до 60°C наблюдается незначительное снижение гидродинамического диаметра.

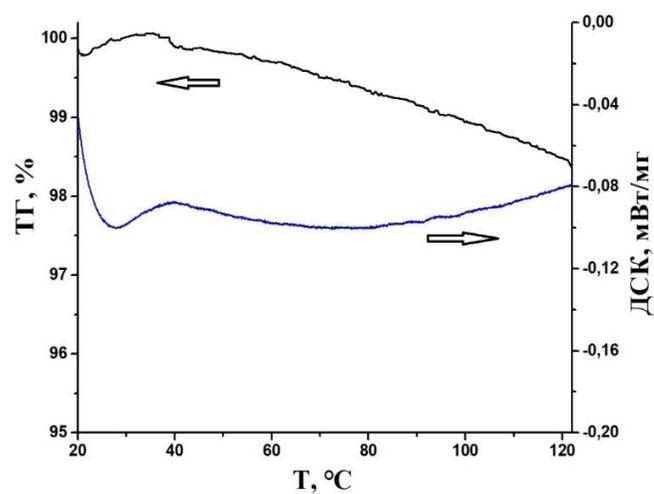
Как видно из таблицы 25, гидродинамический диаметр капель микроэмульсий незначительно зависит от типа масла. Это связано с тем, что физические свойства масел относительно схожи, разница обусловлена разницей в содержании типов жирных кислот, содержащихся в маслах. В микроэмульсии с маслом гака капли достигают наименьшего размера ( $6,4 \pm 0,9$  нм) по сравнению с другими маслами.

### **3.2.6 Термическая устойчивость микроэмульсий с различными маслами**

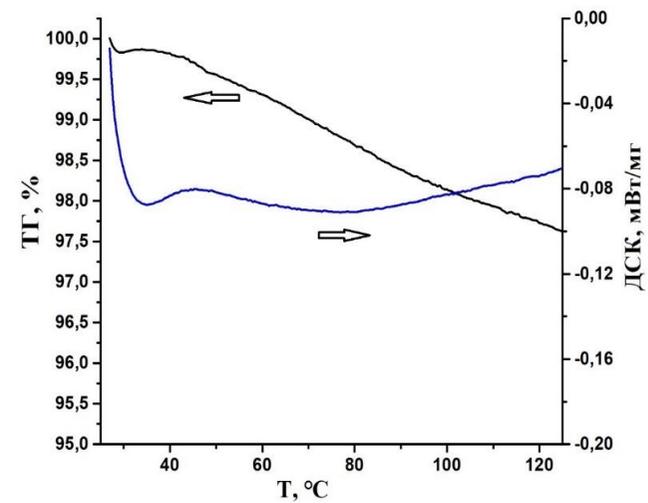
Термическая устойчивость микроэмульсий была проанализирована методом синхронного термического анализа, т.е. сочетания дифференциальной сканирующей калориметрии с термогравиметрией. Интервал температур был выбран от комнатной до 125 °C. Состав образцов был следующий (мас.%): лецитин – 9,8; вазелиновое масло – 39,7; растительное масло – 39,7; масло куркумы - 4,4; олеиновая кислота - 4,4; вода – 2,0. Результат анализа показан на рисунке 31. Исследование проводилось с микроэмульсиями, содержащими масла гака и кокосовое. Это два типа масел с наиболее различающимися жирнокислотными составами и свойствами; в отличие от других использованных масел, масло кокоса при комнатной температуре твердое. Для сравнения был также проведен анализ микроэмульсии с соевым маслом.



а)



б)



в)

Рисунок 31 - Результаты термического анализа микроэмульсий, содержащих масла: а) гака, б) кокосовое, в) соевое. Состав образцов (мас.%) : лецитин – 9,8; вазелиновое масло – 39,7; растительное масло – 39,7; масло куркумы - 4,4; олеиновая кислота - 4,4; вода – 2,0.

При нагревании образцов микроэмульсий от комнатной температуры до 125 °С фазовые переходы и химические реакции отсутствуют. Плавная потеря массы образцов наблюдается при повышении температуры до 125 °С, она составляет 1,5-2,5 мас.%, остаточная масса для образцов с маслом гака и кокоса была 98,5 %, для образца с соевым маслом – 97,5 %. Это изменение массы объясняется испарением из образцов воды (2,0 %) и компонентов эфирного масла куркумы. Потеря примерно 1 % массы происходит при нагревании до 65 °С. Отметим, что при нагревании микроэмульсии до 60 °С изменения цвета, помутнения или расслаивания не наблюдалось, размер капель менялся незначительно (таблица 25).

Таким образом, разработанные микроэмульсии с растительными маслами стабильны в интервале температур от 25 до 65 °С. Значит, она устойчива при температуре человеческого тела, и ее можно транспортировать и хранить без специальных охлаждающих установок в жаркую погоду. Такая возможность хранения и транспортировки микроэмульсий является их важным преимуществом по сравнению с другими наноструктурами, например с липосомами.

### **3.2.7 Вязкость микроэмульсий с различными маслами**

Вязкость является важным технологическим параметром, который может влиять на условия получения и использования препаратов на основе микроэмульсий. Высокая вязкость может затруднять процесс введения биологически активных веществ в микроэмульсию и фасовки готового средства на основе микроэмульсии.

Результаты исследования вязкости методом ротационной вискозиметрии в диапазоне скоростей сдвига 100-1000 с<sup>-1</sup> для образца микроэмульсии с маслом гака показаны на рисунке 32. Для всех изученных микроэмульсий при

скоростях сдвига в сотни  $\text{с}^{-1}$  вязкость практически не зависит от скорости сдвига, они ведут себя как ньютоновские жидкости.

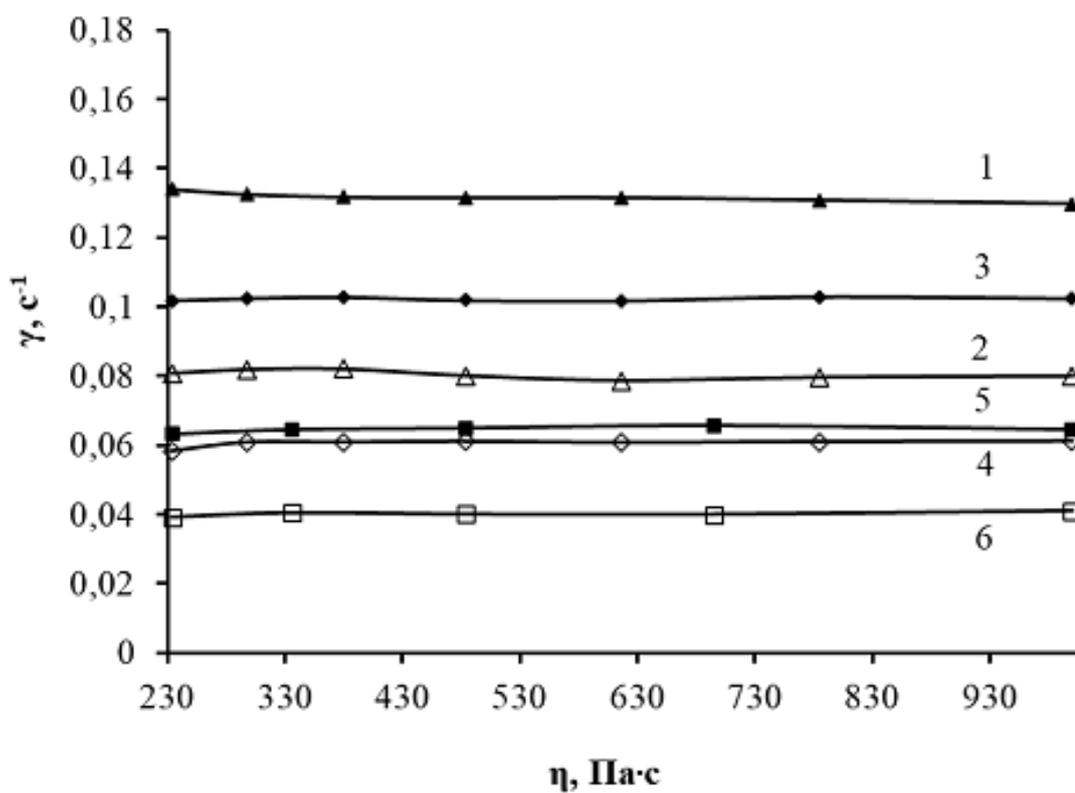


Рисунок 32 - Вязкость ( $\gamma$ ) при различных скоростях сдвига ( $\eta$ ) микроэмульсий в системе лецитин – олеиновая кислота ( $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,6$ ) - смесь вазелинового масла и масла гака 1:1 (мас.) – масло куркумы (4,4 мас. %) – вода (2 мас. %), содержащих в органической фазе 20 (линии 1,2) и 10 мас.% лецитина (линии 3,4), а также масла гака (линии 5,6) при температуре 25 (линии 1,3,5) и 37°C (линии 2,4,6).

В таблица 26 обобщены полученные данные по вязкости разработанных микроэмульсий и использованных растительных масел при двух температурах – 25°C (температура хранения) и 37°C (температура тела). Вязкость исследованных микроэмульсий примерно в 1,5 – 2,0 раза выше вязкости масел, в целом она незначительно зависит от типа масла.

Таблица 26 - Вязкость (при скорости сдвига  $1000 \text{ с}^{-1}$ ) микроэмульсий 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. %).

Т, °С	С <sub>лец.</sub> , %	Вязкость микроэмульсии, 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

### 3.2.8 Скорость высвобождения Родамина С из микроэмульсий с различными маслами

Одним из наиболее важных свойств микроэмульсий как средств доставки лекарственных веществ является скорость высвобождения этих веществ. В качестве модели водорастворимого лекарственного вещества был выбран краситель Родамин С. Ранее эта модель использовалась для оценки скорости высвобождения водорастворимых веществ из обратной микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода [109]. Влияние масел на скорость освобождения Родамина С из микроэмульсий (его концентрация была 0,2 мас. %) было изучено методом диализа через целлюлозную мембрану, аналогично эксперименту с микроэмульсиями, содержащими масло гака (рисунке 26). Состав органической фазы микроэмульсий (мас. %): 20% лецитина,  $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,6$ ; масло куркумы – 4,5 %. Микроэмульсии с маслами гака и кокоса содержали

по 2,5 мас.% воды, с подсолнечным и оливковым маслами - по 1,25 мас.% воды. Полученные результаты показаны на рисунке 33.

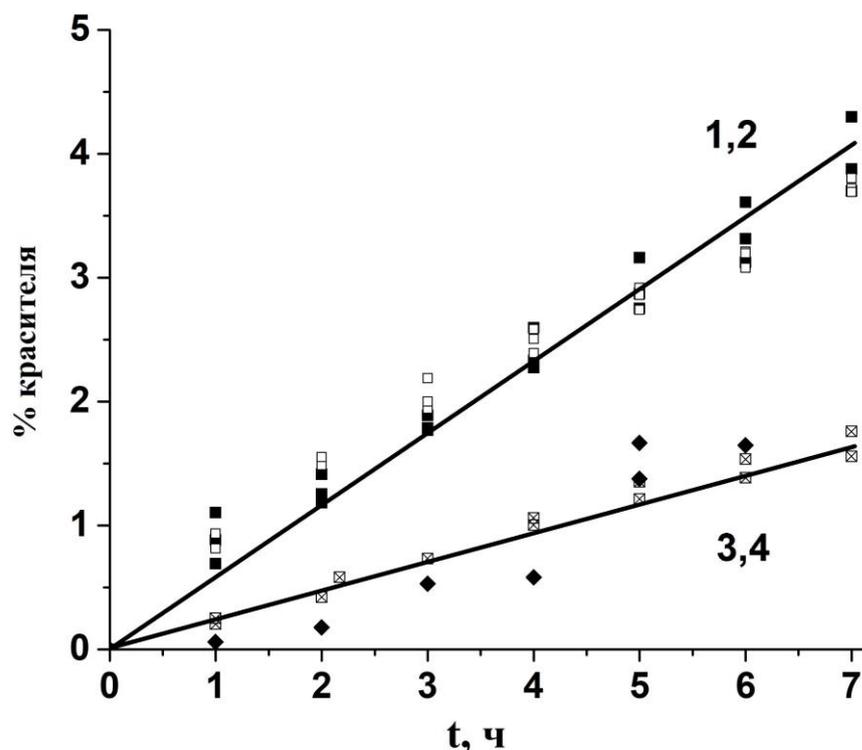


Рисунок 33 - Скорость высвобождения Родамина С из микроэмульсий лецитина на основе растительных масел: 1 – гака, 2 – кокосовое, 3 – подсолнечное, 4 – оливковое.

Зависимость процента выделившегося красителя от времени для всех изученных микроэмульсий носит линейный характер. Процент выделившегося красителя небольшой, это начальные участки кривых высвобождения. Эксперименты по более длительным срокам высвобождения не проводились, поскольку при многочасовом эксперименте есть риск значительного изменения состава микроэмульсии за счет поступления в нее воды из принимающей среды.

Согласно проведенным линиям, была рассчитана скорость высвобождения красителя, полученные данные представлены в таблице 27. Микроэмульсии, содержащие одинаковое количество воды, имеют примерно одинаковую скорость высвобождения водорастворимого красителя. При этом

для микроэмульсий с 2,5 % воды скорость высвобождения Родамина С была в 2,8 раза выше, чем для микроэмульсий с 1,25 % воды.

Таблица 27 - Высвобождение Родамина С из микроэмульсий с различными маслами. Состав органической фазы микроэмульсий: 20 мас.% лецитина,  $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}} = 0,6$ ; масло куркумы – 4,5 мас.%.  $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

	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

### 3.2.9 Анализ влияния растительных масел на свойства микроэмульсий

На основе полученных данных можно проанализировать влияние различных растительных масел на свойства микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное мало – эфирное масло куркумы – вода. Состав и свойства масел и свойства микроэмульсий обобщены в таблице 28.

Использованные растительные масла в основном состоят из триглицеридов жирных кислот со схожими углеродными цепями (C16:0, C18:1, C18:2), их физические свойства (плотность, коэффициент преломления, вязкость) схожи. Поэтому свойства изученных микроэмульсий, содержащих различные растительные масла, были похожими.

Таблица 28 - Сравнение свойств масел и микроэмульсий на их основе

Масла	Гака	Соевое	Коко- совое	Оливко- вое	Подсол- нечное
Насыщенные жирные кислоты, %	<b>43</b>	16	<b>86</b>	14	11
Мононенасыщенные жирные кислоты, %	<b>41</b>	23	6	<b>73</b>	20
Полиненасыщенные жирные кислоты, %	16	<b>58</b>	2	11	<b>69</b>
Плотность, г/см <sup>3</sup>	0,932	0,930	0,921	0,917	0,92
Коэффициент преломления	1,466	1,472	1,452	1,465	1,472
Вязкость масла при 25°С, Па·с	0,065	0,048	0,047	0,067	0,054
Вязкость микроэмульсии с 20% лецитина при 25°С, Па*с	0,130	0,109	0,076	0,080	0,116
$W_{кр\max}$ для 20% лецитина при $C_{ол.к}/C_{лец}$	<b>16,8 при 0,4 (7,4 масс.%)</b>	13,0 при 0,6 (5,9 масс.%)	9,6 при 0,6 (4,4 масс.%)	19,2 при 0,4 (9,2 масс.%)	16,6 при 0,6 (8,0 масс.%)
Максимальное содержание воды, мас.% при $C_{ол.к}/C_{лец} = 0,6$ (при содержании лецитина)	<b>13,3 мас.% (при 45% лецитина)</b>	11,4 мас.% (при 50% лецитина)	5,3 мас.% (при 50% лецитина)	9,5 мас.% (при 50% лецитина)	6,8 мас.% (при 40% лецитина)
Гидродинам. диаметр капель при 25 °С, нм	6,2±0,8	14,5±0,6	7,5±0,9	8,1±0,5	10,5±0,5

Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий, их вязкость и скорость высвобождения водорастворимого красителя незначительно зависят от типа масла. Наиболее широкая область существования по воде была у микроэмульсий с маслом гака и соевым. Эти масла имеют наиболее сбалансированный жирнокислотный состав (рисунок 27), в то время как в кокосовом, оливковом и подсолнечном преобладает один какой-либо вид жирнокислотных остатков. Можно предположить, что использование растительных масел с относительно равномерным распределением

насыщенных, моновенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот приведет к получению микроэмульсий с наиболее широкой областью существования.

На основе полученных результатов были предложены следующие составы микроэмульсий с растительными маслами для медицинского применения (таблица 29). При выборе составов руководствовались следующими критериями:

- Количество воды в микроэмульсии должно быть примерно 2-4 мас.% (чем больше воды, тем выше скорость высвобождения водорастворимого вещества (рисунок 33), но количество воды не должно быть близким к границе области существования микроэмульсии (рисунок 29).
- Желательно не использовать высокие концентрации лецитина и олеиновой кислоты (содержание лецитина не выше 30 мас.%), т.к. высокое содержание ПАВ ведет к удорожанию композиции.

Таблица 29 - Рекомендуемые составы микроэмульсий с растительными маслами для медицинского применения, мас.%.

Масло	Гака	Оливко- вое	Соевое	Подсол- нечное	Кокосо- вое
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	3,4-4,5	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

### **3.3 Методика получения микроэмульсий с растительными маслами в лабораторном масштабе**

#### **3.3.1 Разработка технологической схемы 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. Ранее все образцы микроэмульсий получали в небольших количествах – по 10 или по 20 г, с использованием магнитной мешалки с подогревом, методика описана в разделе 2.2.1. Для получения больших количеств (разовое производство 100 г продукта) была разработана технологическая схема получения микроэмульсии в системе лецитин – вазелиновое масло – растительное масло - эфирное масло куркумы – вода в лабораторном масштабе. Методика предусматривает использование простого и широко распространенного оборудования, такого как реактор с подогревом и лопастной мешалкой. Схема получения микроэмульсии представлена на рисунке 34.

Согласно разработанной методике, производится последовательное добавление компонентов микроэмульсии в масляный раствор лецитина. Процесс получения микроэмульсии в лабораторном масштабе (разовое производство 100 г продукта) включает следующие основные операции.

#### **1. Растворение лецитина в масле.**

В стеклянный стакан, содержащий навеску лецитина, наливают необходимое количество растительного и вазелинового масла. Растворение лецитина в смеси масел производится при температуре  $50 \pm 1$  °С при помощи лопастной мешалки при скорости 300 об/мин, внутренний диаметр стакана 64 мм, диаметр мешалки 58 мм. Контроль полноты растворения – визуально, по исчезновению частиц твердой фазы. Продолжительность операции составляет 2-3 часа, в зависимости от крупности гранул лецитина.

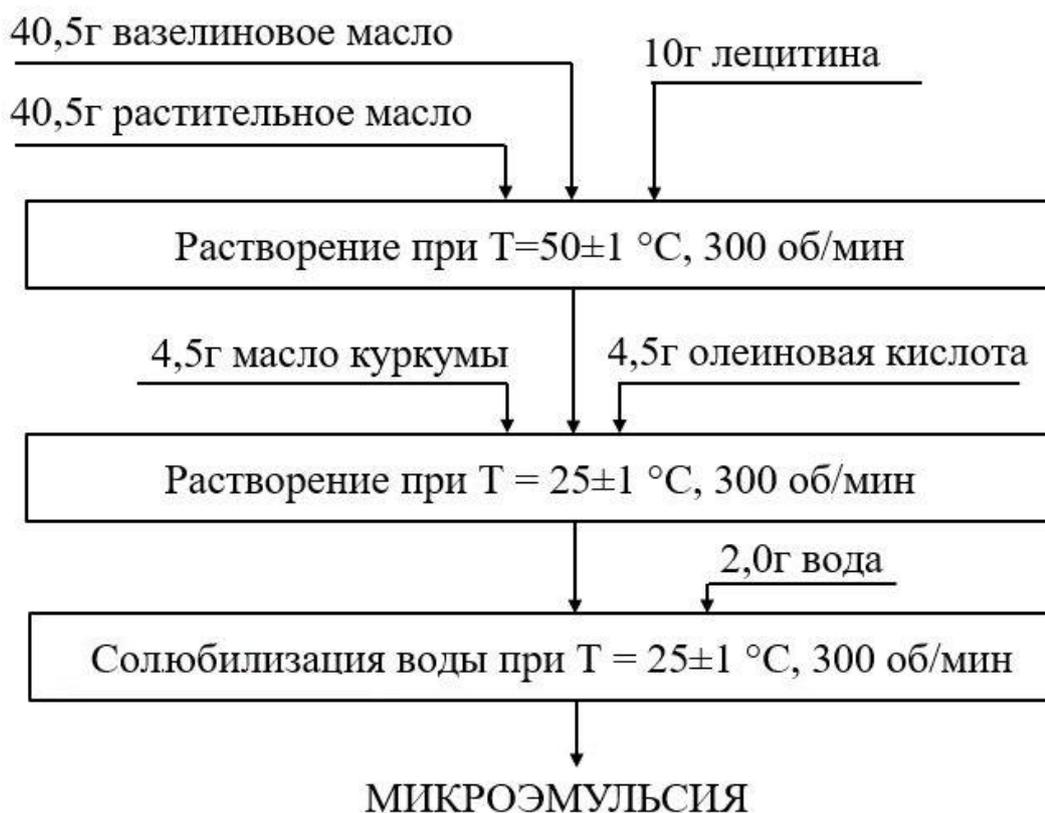


Рисунок 34 - Технологическая схема получения микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло куркумы – вода (разовое производство 100 г продукта).

2. Растворение олеиновой кислоты и эфирного масла куркумы в масляном растворе лецитина.

Растворение олеиновой кислоты и эфирного масла куркумы в масляном растворе лецитина производится при комнатной температуре ( $25\pm 1$  °C) при перемешивании со скоростью 300 об/мин при помощи лопастной мешалки. Комнатная температура требуется из-за склонности олеиновой кислоты и компонентов эфирного масла к окислению при повышенных температурах, а также для предотвращения испарения компонентов эфирного масла. Продолжительность операции составляет 0,1 часа.

3. Солюбилизация воды в масляной фазе.

В стакан, содержащий раствор лецитина и олеиновой кислоты в маслах, добавляют воду. Вместо воды можно использовать водный раствор биологически активных веществ. Солюбилизация воды производится при

перемешивании со скоростью 300 об/мин при помощи лопастной мешалки при комнатной температуре ( $25 \pm 1$  °C). Процесс проводят до полного исчезновения капель воды и образования однородного оптически прозрачного образца микроэмульсии. Контроль полноты солубилизации – визуально и при помощи оптической микроскопии. Продолжительность операции составляет 4-5 часов.

Готовую микроэмульсию фасуют и упаковывают в стеклянные или пластмассовые баночки. Потери компонентов и готового продукта при получении 100 г микроэмульсии составили 2,0 г.

Для того, чтобы облегчить масштабирование разработанной методики, был рассчитан критерий Рейнольдса для перемешивания лопастной мешалкой. Для расчета критерия Рейнольдса использовали формулу:

$$Re = nd^2/\nu \quad (6)$$

где  $n$  - частота вращения вала мешалки,  $c^{-1}$ ;  $d$  - размер лопастей перемешивающего устройства, м;  $\nu$  - кинематическая вязкость перемешиваемой среды,  $m^2/c$ . Полученное значение  $Re = 1120$  указывает на то, что поток находится в области переходного режима между ламинарным и турбулентным.

Ускорить процесс растворения и снизить затраты времени на получение микроэмульсии можно при увеличении поверхности контакта между растворителем и растворяемым веществом за счет турбулентности. Однако следует отметить, что при более высоких значениях  $Re$  может возникать большее количество вихрей и турбулентных потоков, что в свою очередь может вызвать повышенное трение и тепловые потери, а также увеличить вероятность разрушения лабильных молекул, например компонентов эфирного масла. Увеличение скорости перемешивания и переход в турбулентный режим может также вызвать разбрызгивание микроэмульсии при ее получении. Поэтому увеличение скорости перемешивания выше 300 об/мин не желательно.

Разработанная методика была опробована для получения микроэмульсий, содержащих соевое масло и масло гака. Полученные по описанной схеме образцы микроэмульсии были проанализированы методом динамического светорассеяния, результаты представлены на рисунке 35.

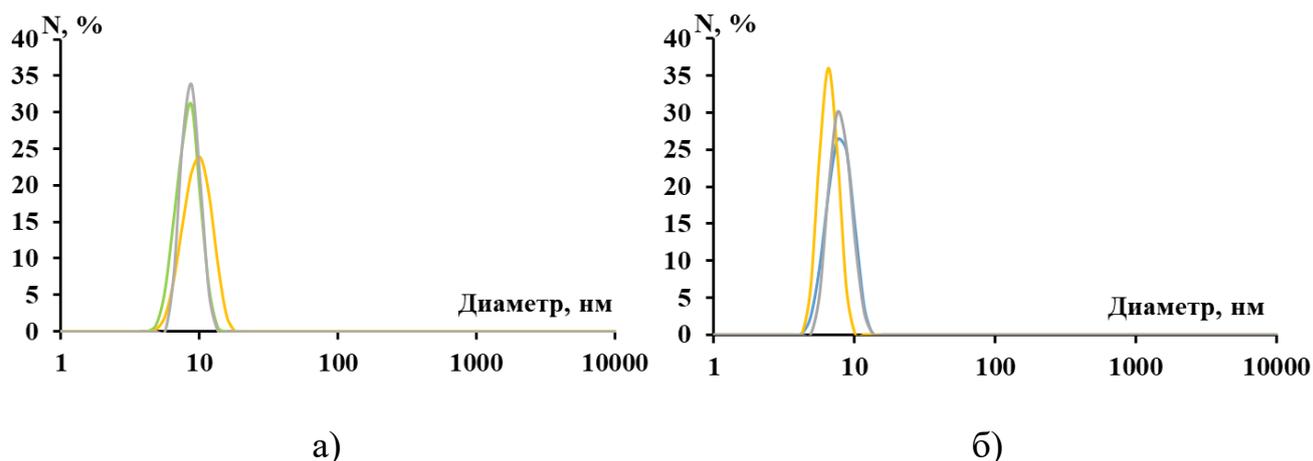


Рисунок 35 - Гидродинамический диаметр (результаты трех измерений) образцов микроэмульсий, полученных по разработанной методике.

Микроэмульсии содержат: а - масло гака, б - соевое масло.

Согласно данным динамического светорассеяния, гидродинамический диаметр капель полученных микроэмульсий был  $9 \pm 2$  нм, частиц и капель микронных размеров в образце обнаружено не было, результаты трех измерений хорошо воспроизводятся. Вязкость микроэмульсии с соевым маслом незначительно зависела от скорости сдвига и в диапазоне скоростей сдвига  $1,0-100 \text{ с}^{-1}$  составляла  $0,11 \text{ Па}\cdot\text{с}$  при  $T=25 \text{ }^\circ\text{C}$  и  $0,06 \text{ Па}\cdot\text{с}$  при  $T=37 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Таким образом, разработана простая и легко масштабируемая методика получения микроэмульсий лецитина с растительными маслами. Свойства микроэмульсий, полученных согласно разработанной методике, рассчитанной на разовое получение 100 г образца, не отличаются от свойств микроэмульсий, полученных по описанной ранее методике [109,126], рассчитанной на получение 10 г микроэмульсии.

### 3.3.2 Сравнение микроэмульсий на основе лецитина, полученного от разных производителей

Одна из трудностей в процессе исследования микроэмульсий лецитина состоит в том, что основные ингредиенты, такие как лецитин или растительное масло, имеют природное происхождение, их качество зависит от производителя

(качества исходного сырья или особенностей процесса производства). Поэтому в данной работе были проведены исследования влияния видов лецитина, полученного разных производителей, на возможность образования микроэмульсии и ее свойства. Судя по внешнему виду, все использованные в работе виды лецитина представляют собой мелкие частицы разного размера и цвета, содержание фосфолипидов в которых, по заявлению производителей, колеблется в пределах 95-98% (таблица 30).

Таблица 30 - Состав лецитина от различных производителей и возможность получения микроэмульсий. Состав образца, мас. %: лецитин - 20; вазелиновое масло – 35,5; масло гака – 35,5; олеиновая кислота – 4,5; куркумы – 4,5.

	Мослецитин «Витапром»	Соевый лецитин «Гуру»	Soy lecithin «Парусник»	Lecigran M «Плеза»
Содержание фосфолипидов, мас. %	Не менее 95	97	97	Не менее 97
Получение микроэмульсии	Да	Да	Да	Да
Солюбилизационная емкость по воде, мас. %	6,2±0,3	5,7±0,3	5,6±0,3	5,6±0,3

На основе всех четырех рассмотренных видов соевого лецитина (фосфолипидных концентратов) удалось получить микроэмульсии. В таблице 30 представлены результаты исследований солюбилизационной емкости по воде для образцов микроэмульсий со следующим составом органической фазы (мас. %): 10% лецитина;  $C_{олеи}/C_{лец} = 0,6$ ; массовое соотношение вазелинового масла и масла гака 1 : 1; 4,5 мас. % масла куркумы.

Результаты исследования вязкости и гидродинамического диаметра капель в микроэмульсиях представлены в таблицах 31 и 32. Состав органической фазы микроэмульсий был следующий (мас. %): 20% лецитина;  $C_{олеи}/C_{лец} = 0,6$ ; массовое соотношение вазелинового масла и масла гака (или

масла кокоса) 1 : 1; 4,5 мас.% масла куркумы. Содержание воды в проанализированных образцах микроэмульсий было 2 мас.%.

Таблица 31 - Вязкость при скорости сдвига  $1000 \text{ с}^{-1}$  микроэмульсий на основе лецитина от различных производителей. Состав образцов (мас. %): лецитин – 19,5; олеиновая кислота – 4,4; вазелиновое масло – 34,6; масло гака – 34,6; масло куркумы – 4,4; вода 2,0.

Вязкость, Па·с	Мослецитин «Витапром»		Соевый лецитин «Гуру»		Soy lecithin «Парусник»		Lecigran M «Плеза»	
	гака	кокоса	гака	кокоса	гака	кокоса	гака	кокоса
при T = 25°C	0,123	0,086	0,117	0,083	0,114	0,082	0,116	0,086
при T = 37°C	0,080	0,052	0,080	0,052	0,080	0,052	0,080	0,052

Таблица 32 - Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий на основе лецитина от различных производителей. Состав образцов (мас. %): лецитин – 19,5; олеиновая кислота – 4,4; вазелиновое масло – 34,6; масло гака – 34,6; масло куркумы – 4,4; вода 2,0. T = 25°C

Производитель	Мослецитин «Витапром»	Соевый лецитин «Гуру»	Soy lecithin «Парусник»	Lecigran M «Плеза»
Гидродинамический диаметр, нм	7,5±0,7	8,2±0,5	8,8±0,5	9,2±0,6

Таким образом, установлено, что влияние соевого лецитина, полученного от разных производителей на солубилизационную емкость, вязкость и гидродинамический диаметр капель микроэмульсий невелико. Изученные микроэмульсии являются устойчивыми к смене сырья, что является их важным технологическим преимуществом.

#### 4 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ПАВ	- Поверхностно-активное вещество
соПАВ	- Дополнительное поверхностно-активное вещество
ПЭГ	- Полиэтиленгликоль
МЭ	- Микроэмульсия
ЖК	- Жидкие кристаллы
В/М	- Вода-в-масле
М/В	- Масло-в-воде
ГЛБ	- Гидрофильно-липофильный баланс
БАВ	- Биологически активные вещества
W	- Отношение молярной концентрации воды к молярной концентрации поверхностно-активного вещества
$C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$	- Отношение молярная концентрации олеиновой кислоты к молярной концентрации лецитина

**СПИСОК 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., Мезина Е.Д., Юртов Е.В. // Российские нанотехнологии. – 2019. – Т.14. – С. 69-75.
2. **Zipfel, P.F.** From magic bullets to modern therapeutics: Paul Ehrlich, the german immunobiologist and physician coined the term 'complement' / Zipfel, Peter F. // Molecular Immunology. – 2022. – № 150, – P. 90-98.
3. **Strebhardt, K.** Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress / Strebhardt K. // Nature Reviews Cancer. – 2008. – № 8. – P. 473-480.
4. **Кулакова, И.И.** Направленный транспорт лекарственных средств: от идеи до внедрения: Учебно-методическое пособие / Кулакова И.И., Лисичкин Г.В., Яковлев Р.Ю., Селезневю Н.Г. – Рязань: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – 2018. – 104с.
5. Ред. **Алф Лампрехт**, Нанолекарства. Концепции доставки лекарств в нанонауке : пер. с англ. / Алф Лампрехт. – М. : Научный мир. – 2010. – С.230.
6. **Grazú, V.** Nanocarriers as Nanomedicines: Design Concepts and Recent Advances / Grazú V., Moros M., Sánchez-Espinel C. // Frontiers of Nanoscience. – 2012. – V. 5, – № 4, – P. 337-340.
7. **Nayak A.K.** Drug delivery: present, past, and future of medicine / Amit K. Nayak, Syed A. Ahmad, Sarwar Beg, Tahseen J. Ara // Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery. – 2018. – P.255-282.
8. **Petros, R.A.** Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic application / Robby A. Petros, Joseph M. DeSimone. // Nature reviews | Drug discovery. – 2010. – V. 9, – P. 615-627.
9. **Lata, S.** Role of nanotechnology in drug delivery / Sneha Lata // International Journal of Nanotechnology and Nanoscience. – 2017. – № 5. – P.1-29.

10. **Thareja, A.K.** In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery / Thareja, Akhlesh K. & Jain Suresh // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. – 2019. – V. 47, – №.1, – P. 524-539.
11. **Мурашова, Н.М.** Динамика научных публикаций по применению наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ / Мурашова Н. М., Трофимова Е.С., Юртов Е.В. // *Нанотехнологии*. – 2019. – Т.12, – № 1. – С. 24-38.
12. **Couvreur, P.** Nanoparticles in drug delivery: Past, present and future / Couvreur P. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2013. – V. 65 – № 1, – P. 21-23.
13. **Флоров, Ю.Г.** Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы : Учебник для вузов / Флоров Ю.Г. – М: Химия, 1988. – 464 с.
14. **Алексеев, К.В.** Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ / Алексеев К.В. // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2009. – Т.16, – №2, – С.17-20.
15. **Русанов, А.И.** Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ / Русанов А.И. – СПб: Химия, 1992. – 280 с.
16. **Фридрихсберг, Д.А.** Курс коллоидной химии: Учеб. для вузов / Фридрихсберг Д.А. – Л. Химия, 1984. – 368 с.
17. **Суздаев, И.П.** Нанотехнология: физико - химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов / Суздаев И.П. – М.: КомКнига, 2006. – 368 с.
18. **Safari, J.** Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design: A review / Safari J. // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2014. – V.18. – № 2, – P. 85-99.
19. **Li T.** Smart Liposomes for Drug Delivery / Li T. // *Smart Nanoparticles for Biomedicine*. – 2018. – P. 31-47.
20. **Барсуков, Л.И.** Липосомы / Барсуков Л.И. // *Соровский образовательный журнал*. – 1998. – V. 10. – P. 2-9.

21. **Lehner, R.** Intelligent nanomaterials for medicine: carrier platforms and targeting strategies in the context of clinical application / Lehner R. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2013. – V. 9. – № 6, – P.742-757.
22. **Краснопольский, Ю.М.** Технологии и перспективы использования липосомальных лекарственных препаратов в клинической практике / Краснопольский Ю.М., Григорьева А.С., Кацай А.Г и др. // *Российские нанотехнологии*. – 2017. – Vol. 12, – №7-8, – P. 132-141.
23. **Allen, T.M.** Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications / Allen T.M. // *Advanced drug delivery reviews*. – 2013. – V. 65, – № 1, – P. 36-48.
24. **Lopez-Berestein, G.** Liposomal Amphotericin B for treatment of systemic fungal infections in patients with cancer: a preliminary study / Lopez-Berestein G. // *Journal of Infectious Diseases*. – 1985. – Vol. 151. – № 4, – P.704-710.
25. **Барышников, А.Ю.** Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов / Барышников А.Ю. // *Вестник РАМН*. – 2012. – № 3. – С.23-31.
26. **Madrigal-Carballo, S.** Biopolymer coating of soybean lecithin liposomes via layer-by-layer self-assembly as novel delivery system for ellagic acid / Madrigal-Carballo S. // *Journal of Functional Foods*. – 2010. – V. 2, – № 2, – P. 99-106.
27. **Stone, N.R.H.** Liposomal Amphotericin B (AmBisome): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Direction / Neil R.H. Stone, Tihana B., Rahuman S., William H. // *Drugs*. – 2016. – № 76. – P. 485-500.
28. **Pérez-López, M.E.** Role of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in the treatment of relapsing ovarian cancer / María Eva Pérez-López. et al. // *Anticancer Drugs*. – 2007. – P. 611-617.
29. РЛС: Регистр лекарственных средств России, Келикс ® (Caelyx®): сайт. Москва, 2015 –.– URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/keliks-24987> (Дата обращения: 23/4/2024).

30. РЛС: Регистр лекарственных средств России, Амбизом® (Ambisome): сайт. Москва, 2019 – URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/ambizom-7668> (Дата обращения: 23/4/2024)
31. **Sagiri, S.S.** Organogels as matrices for controlled drug delivery / Sagiri S.S. // A Review on the Current State. – 2014. – V. 12, – P. 47-72.
32. **Юртов, Е.В.** Лецитиновые органогели в углеводородном масле / Юртов Е.В., Мурашова Н.М. // Коллоидный журнал. – 2003. – Т. 1. – С. 124-128.
33. **Satapathy, D.** Sunflower-oil-based lecithin organogels as matrices for controlled drug delivery / Satapathy D. // Journal of Applied Polymer Science. – 2013. – V. 129, – № 2, – P. 585-594.
34. **Scartazzini, R.** Organogels from lecithins / Scartazzini R. // The Journal of Physical Chemistry. – 1988. – V. 92, – P. 829-833.
35. **Мурашова, Н.М.** Лецитиновые органогели как перспективные функциональные наноматериалы / Мурашова Н.М., Юртов Е.В. // Российские нанотехнологии. – 2015. – Т. 10. – № 7-8, – С. 5-14.
36. **Esposito, C.L.** Organogels, promising drug delivery systems: an update of state-of-the-art and recent application / Esposito C.L. // Journal of Controlled Release. – 2018. – V. 271. – P. 1-20.
37. **Браун, Г.** Жидкие кристаллы и биологические структуры / Браун Г. – Москва: МИР, 1982. – 198с.
38. **Holmberg, K.** Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry / Krister Holmberg – John Wiley & Sons Ltd, 2001. – P. 299-300.
39. **Müller-Goymann, C.C.** Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration / Müller-Goymann C.C. // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2004. – V. 58. – №2. – P.343-356.
40. **Tilcock, C.** Lipid polymorphism / Tilcock C. // Chemistry and Physics of Lipids. – 1986. – V. 40. – №2-4. – P.109-125.

41. **Мурашова, Н.М.** Получение и свойства жидких кристаллов в системе фосфолипиды-вазелиновое масло-вода / Мурашова Н.М., Юртов Е.В., Кузнецова Е.А. // Химическая технология. – 2013. – V. 8. – P. 492-498.
42. **Холмберг, К.** Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах / К. Холмберг, Б. Йёнссон, Б. Кронберг, Б. Линдман. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 528с.
43. **Fanun, M.** Microemulsions: properties and applications / Fanun, Monzer. – Surfactant science series, 2008. – V. 144. – 566p.
44. **Munir, R.** Microemulsion: promising and novel system for drug delivery / Rabia Munir, Haroon Khalid Syed, Sajid Asghar, Ikram Ullah Khan, Akhtar Rasul, Muhammad Irfan and Ammara. // Journal of Toxicological & Pharmaceutical Sciences. – 2017. – P.128-134.
45. **Fanun, M.** Microemulsions as delivery systems / Monzer Fanun // Current Opinion in Colloid & Interface Science. – 2012. – V. 17, – P. 306-313.
46. **Date, A.** Parenteral microemulsion: An overview / Date A. // International Journal of Pharmaceutics. – 2008. – V. 355, – № 1-2, – P. 19-30.
47. **Djordjevic, L.** In vitro release of diclofenac dithylamine from caprylocaproyl macrogolglycerides based microemulsions / Djordjevic, Ljiljana // International Journal of Pharmaceutics. – 2005. – V. 296. – № 1-2, – P. 73-79.
48. **Arpa, M.D.** Novel Microemulsion Containing Benzocaine and Fusidic Acid Simultaneously: Formulation, Characterization, and In Vitro Evaluation for Wound Healing / Muhammet Davut Arpa et al. // AAPSPharmSciTech. – 2024. – P. 25-53.
49. **Mujahid, R.** Unravelling the stability and interaction site of ofloxacin in O/W microemulsion by physicochemical characterization, NMR and cyclic voltammetry / Rafia Mujahid et al. // Journal of Molecular Liquids. – 2024. – № 402, 124647.
50. **Buyan, R.** Surfactant effects on lipid-based vesicles properties / Buyan R. // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – V. 107, – №5, – P. 1237-1246.
51. **Ажгихин, И.С.** Технология лекарств / Ажгихин И.С. – М: Медицина, 2000. – 440 с.

52. **Jiao, J.** Polyoxyethylated nonionic surfactants and their applications in topical ocular drug delivery / Jiao J. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2008. – V. 60. – № 15. – P. 1663-1673.
53. **Eduardo, J.** Potential therapeutic applications of biosurfactants / Eduardo J. // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2013. – V. 34. – № 12, – P. 667-675.
54. **Пантюхин, А.В.** Современные аспекты использования природных поверхностно активных веществ в фармацевтической технологии / Пантюхин А.В. // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2012. – Т. 17. – № 4, – С. 228-234.
55. **Hauss, D.J.** Oral lipid-based formulations / Hauss D.J. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2007. – V. 59. – № 7. – P. 667-676.
56. **Szuhaj, B.F.** Phospholipids: Properties and Occurrence / Szuhaj B.F. // *In the Encyclopedia of Food and Health*. – 2016. – P.360-364.
57. **Singh, R.P.** Phospholipids: unique carriers for drug delivery systems / Singh R.P. // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2017. – V. 39, – P. 166-179.
58. **Изравелашвили, Дж.** Межмолекулярные и поверхностные силы / Изравелашвили Дж. – М: Научный мир, 2011. – 456с.
59. **Van Hoogevest, P.** The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients / Van Hoogevest P. // *European journal of lipid science and technology*. – 2014. – V. 116. – № 9. – P.1088-1107.
60. **Комов, В.П.** Биохимия: Учеб. для вузов / Комов В.П. Москва : Дрофа, 2006. – 639 с.
61. **Анисимов, А.А.** Основы биохимии : Учебник / Анисимов А.А. – Издательство "Высшая школа", 1986. – 551 с.
62. **Singh, R. P.** Phospholipids: unique carriers for drug delivery systems / Singh R. P., Gangadharappa H. V., Mruthunjaya K. // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2017. – Vol. 39, – P.166-179.
63. **Щипунов, Ю.А.** Самоорганизующиеся структуры лецитина / Щипунов Ю.А. // *Успехи химии*. – 1997. – Т.66, – №4, – С.328-352.

64. **Li, J.** A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems / Li J. // Asian journal of pharmaceutical sciences. – 2015. – V. 10. – № 2, – P. 81-98.
65. LECIPRO: lecipro.com, LeciPOW™ & LeciOIL™: сайт. Москва, 2021 –.– URL: <https://lecipro.com/en/2021/11/22/soy-lecithin-production-flow-chart> (дата обращения 10/4/2024).
66. **van Nieuwenhuyzen, W.** Production and Utilization of Natural Phospholipids / Willem van Nieuwenhuyzen. // Polar lipids. Biology, Chemistry and Technology. – 2015. – P. 245-276.
67. **DeNavarre, M.G.** Oils and fats, the historical cosmetics / DeNavarre M.G. // Journal of the American oil Chemists's Society. – 1978. – № 37, – P. 435-437.
68. **Cerone, M.** A brief Journey into the History of and Future Sources and Uses of Fatty Acids / Michela Cerone, Terry K. Smith. // Frontiers in Nutrition. – 2021. – V. B. – P. 1-15.
69. **Gunstone, F.D.** Vegetable Oils in Food Technology Composition, Properties and Uses / Gunstone, Frank D. – A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2011. – 347p.
70. **Mihai, A.L.** Nutritional potential of some cold pressed vegetable oils in terms of fatty acids / Adriana Laura Mihai. // Current Trends in Natural Sciences. – 2020. – V. 8, – № 17, – P. 104-116.
71. **Fornasari, C.H.** Efficiency of the use of solvents in vegetable oil extraction at oleaginous crops / Fornasari, Carlos Henrique // Renewable and Sustainable Energy Reviews. – 2017. – V. 80. – P. 121-124.
72. **Willems, P.** Hydraulic pressing of oilseeds: Experimental determination and modeling of yield and pressing rates / Willems P. // Journal of Food Engineering. – 2008. – V. 89, – № 1. – P. 8-16.
73. **Cao, W.** Preparation of biodiesel from soybean oil using supercritical methanol and co-solvent / Weiliang Cao // Fuel. – 2005. – V. 84. – № 4. – P. 347-351.
74. **Hamm, W.** Trends in edible oil fractionation / Hamm W. // Trends in Food Science & Technology. – 1995. – V. 6. – № 4, – P. 121-126.

75. **Chemat, F.** Extraction. Steam Distillation / Chemat F. // Reference Module in Chemistry. Molecular Sciences and Chemical Engineering. – 2015. – P. 1-12.
76. **Peng, X.** Recent advances of kinetic model in the separation of essential oils by microwave-assisted hydrodistillation / Xiaojin Peng, Ning Liu, Mingxia Wang, et al. // Industrial Crops and Products. – 2022 – Vol. 187. URL: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.115418> (дата обращения: 04.04.2023)
77. **Xiang, F.** Vegetable oil: Classification, quality analysis, nutritional value and lipidomics applications / Fei Xiang, Cai-xia Ding, Miao Wang, et al. // Food chemistry. – 2024. – № 439. URL: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.138059> (дата обращения: 04.04.2023).
78. **Ribeiro, A.R.** Challenges and opportunities on vegetable oils derived systems for biomedical applications / Ana R. Ribeiro, Simone S. Silva, Rui L. Reis. // Biomaterials advances. – 2022. – №134. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2022.112720> (дата обращения: 04.04.2023).
79. **Vu Ngoc Lo.** Genus Curcuma: Plant, chemical composition / Vu Ngoc Lo, Pham Thi Anh Tuyet// Pharmaceutical magazine. – 1997. – V. 2. – № 2. – P. 2-8.
80. **Tayyem, R.F.** Curcumin Content of Turmeric and Curry Powders / Reema F. Tayyem, Dennis D. Heath, Wael K. Al-Delaimy, Cheryl L. Rock // Nutrition and cancer. – 2006. – V. 55. – P. 126-131.
81. **Lestari, M.L.A.D.** Curcumin / Maria L.A.D. Lestari, Gunawan Indrayanto // in Profile of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Elsevier Inc. – 2014. – P. 113-204.
82. **Takemoto, Y.** Inhaled turmerones can be incorporated in the organs via pathways different from oral administration and can affect weight-gain of mice / Takemoto, Yuki; Kishi, et al. // Scientific Reports. – 2022. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-15168-9> (дата обращения: 04.04.2023).
83. **Obulesu, M.** Health benefits of turmeric: Emphasis on anticancer activity. Turmeric and Curcumin for Neurodegenerative Diseases / Obulesu, Magisetty // Academic Press. – 2021. – P. 3–18.

84. **Kuttan, R.** An evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, and antinociceptive activities of essential oil from *Curcuma longa*. L / Kuttan, Ramadasan; Liju, Vijayastelrber; Jeena, Kottarapat. // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2011. – P.526-531.
85. **Xiang, H.** Phytochemical profiles and bioactivities of essential oils extracted from seven *Curcuma* herbs / Xiang, Hongping; Zhang, Lanyue; et al. // *Industrial Crops and Products*. – 2018. – P. 298–305.
86. **Dosoky, N.** Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of *Curcuma* Species | Dosoky, Noura; Setzer, William. // – *Nutrients*. – 2018. – № 10 (9). – P. 1196.
87. **Vuong, L.T.** *Momordica cochinchinensis* Spreng, (gac) fruit carotenoids reevaluated / Vuong L.T, Franke A., Custer L., Murphy S.P. // *Journal of Food Composition and Analysis*. – 2006. – V. 19. – № 6-7. – P. 664-668.
88. **Kha, T.C.** Gac Fruit: Nutrient and Phytochemical Composition, and Options for Processing / Tuyen C. Kha, Minh H. Nguyen, Paul Daniel Roach et al. // *Food Reviews International*. – 2013. –V. 29. – № 1. – P. 92-106.
89. **Thi, V.T.D.** Gac (*Momordica cochinchinensis* Spreng) fruit: A functional food and medicinal resource / Thi V. T. D., Liuping F., Wildan S., Mogos G.// *Journal of Functional Foods*. – 2019. – V. 62. – 103512.
90. **Tinrat, S.** Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of *Momordica cochinchinensis* spreng (gac fruit) ethanolic extract / S. Tinrat, S. Akkarachaneeyakorn, C. Singhapol // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2014. – V. 5. – № 8. – P. 3163-3169.
91. **Mai, H.C.** Chapter 18: Gac (*Momordica cochinchinensis* (Lour) Spreng.) oil / Huynh Cang Mai and Frederic Debaste – in M. F. Ramadan (ed.), *Fruit oils: Chemistry and Functionality*, Springer Nature Switzerland, 2019. – P. 377-395.
92. **Ngoc T.T.M.** Microencapsulation of Gac oil in chitosan bead / Ta Thi Minh Ngoc et al. // *Journal of Science and Technology*. – 2016. – V. 54. – P. 451-457.
93. **Mai H.C.** Evaluation of Conditions Affecting Properties of Gac (*Momordica Cochinchinensis* Spreng) oil-loaded solid Lipid Nanoparticles (SLNs) Synthesized

- Using High-Speed Homogenization Process / Huynh Cang mai et al. // *Processes*. – 2019. – V. 7. – № 90. – P. 11.
94. **Kappally, S.** Coconut oil - a review of potential applications/ Shijna Kappally, Arun Shirwaikar, Annie Shirwaikar// *Hygeia: journal for drugs and medicines*. – 2015. – V. 7. – № 2. – P. 34-41.
95. **Marina, A.M.** Chemical Properties of Virgin Coconut oil / A.M. Marina, Y.B. Che Man, S.A.H Nazimah, I. Amin. // *Journal of the American Oil Chemists's Society*. – 2009. –V. 86. – P. 301-307.
96. **Al-Edresi, S.** Formulation and stability of whitening VCO-in-water nano-cream/ Sarmad Al-Edresi, Saringat Baie. // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2009. – V. 373. – № 1-2. – P.174-178.
97. **Rukmini, A.** Formulation and stability of water-in-virgin coconut oil microemulsion using ternary food grade nonionic surfactants/ A. Rukmini, S. Raharjo, P. Hastuti, S. Supriyadi // *International Food Research Journal*. – 2012. – V. 19. – № 1. – P. 259-264.
98. **Clemente, T.E.** Soybean Oil: Genetic Approaches for Modification of Functionality and Total Content/ Tom E.Clemente, Edgar B. Cahoon. // *Plant Physiology*. – 2009. – V. 151. – № 3. – P.1030-1040.
99. **Chi-Ho, L.** Studies on Application of Soybean Fatty Acid for Development of Cosmetic Formulation / Lee Chi-Ho, Shin Young-Hee, Lee Une-Hyang // *Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 1990. – V. 20. – №2. – P. 55-64.
100. **Aloisio, C.** Development and Characterization of a Biocompatible Soybean Oil-Based Microemulsion for the Delivery of Poorly Water-Soluble Drug / Caroling Aloisio, Marcela R. Longhi, Anselmo Gomes De Oliveira // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – V. 104. – №10. – P. 3535-3543.
101. **Ma, Q.** Incorporation of soybean oil improves the dilutability of essential oil microemulsions / Qiumin Ma, Qixin Zhong // *Food Research International*. – 2015. – Vol. 71. – P. 118-125.
102. **Boskou, D.** Olive Oil: Chemistry and Technology / Dimitrios Boskou – New York: AOCS Publishing, 2006. – 288p.

103. **Jimenez-Lopez, C.** Bioactive Compounds and Quality of Extra Virgin Olive Oil / Cecilia Jimenez-Lopez et al. // *Foods*. – 2020. – V. 9. – № 8. – P. 1014.
104. **Giovacchino, L.D.** Influence of olive processing on virgin olive oil quality / Luciano Di Giovacchino, Simona Sestili, Daria Di Vincenzo // *European Journal of Lipid Science and Technology*. – 2002. – V. 104, – P. 587-601.
105. **Lupi, F.R.** Olive oil and hyperthermal water bigels for cosmetic uses / Lupi F.R. et al. // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2015. – V. 459. – P. 70-78.
106. **Kyriazi, A.** Development and characterization of a digestion model based on olive oil microemulsions / Aggeliki Kyriazi et al. // *European Journal of Lipid Science and Technology*. – 2013. V. 115. – P. 601-611.
107. **Gunstone, F.** *Vegetable Oils in Food Technology: Composition, Properties and Uses: Sunflower oil* / Frank Gunstone – Blackwell Publishing Ltd, 2011. – 337p.
108. **Garces, R.** Current advances in sunflower oil and its applications / Rafael Garces et al. // *Lipid Technology*. – 2009. – V. 21. – № 4. – P. 79-82.
109. **Jajali-Jivan, M.** Novel approach for lutein extraction: Food grade microemulsion containing soy lecithin & sunflower oil / Mehdi Jajali-Jivan, Soleiman Abbasi. // *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. – 2020. – V. 66. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102505> (дата обращения: 04.04.2023).
110. **Aboofazeli, R.** Investigations into the formation and characterization of phospholipid MEs. IV. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water- lecithin-alcohol and oil; the influence of oil / R. Aboofazeli, N. Patel, M. Thomas, M.J. Lawrence. // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1995. – V. 125. – P.107-116.
111. **Yuan, J.S.** Linker-based lecithin microemulsions for transdermal / Jessica S. Yuan, Maham Ansari, Micheline Samaan, Edgar J. Acosta. // *International journal of pharmaceutics*. – 2008.– № 349. – P.130-143.
112. **Yuan, J.S.** Extended release of lidocaine from linker-based lecithin microemulsions / Jessica S. Yuan, Edgar J. Acosta // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2009. – V. 368. – P.63-71.

113. **Abbasi, S.** Food grade microemulsion systems: Canola oil/lecithin:n-propanol/water / Soleiman Abbasi, Mohsen Radi. // Food chemistry. – 2016. – V. 194. – P. 972-979.
114. **Lin, C-C.** Preparation of curcumin microemulsions with food-grade soybean oil/lecithin and their cytotoxicity on the HepG2 cell line / Chuan-Chuan Lin et al. // Food Chemistry. – 2014. – Vol. 154. – P. 282-290.
115. **Amiri-Rigi, A.** Extraction of lycopene using a lecithin-based olive oil microemulsion / Atefeh Amiri-Rigi, Soleiman Abbsi. // Food Chemistry. – 2019. – Vol. 272. – P. 568-573.
116. **Мурашова, Н.М.** Микроэмульсии лецитина как носители лекарственных веществ / Мурашова Н.М. // Коллоидной журнал. – 2023. – Т.85. – №5. – С. 629-640.
117. **Войткевич, С.А.** Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии / Войткевич С.А. – М.: Пищевая промышленность, 1999. – 32С.
118. **Kha, T.C.** Effect of Drying Pre-treatments on the Yield and Bioactive Content of Oil Extracted from Garc Aril / Kha T.C, Nguyen M.H, Roach P.D., Stathopoulos C.E. // International Journal of Food Engineering. – 2014. – V. 10. – № 1. – P. 103-112.
119. **Visioli, F.** An overview of pharmacology of olive oil and its active ingredients / Francesco Visioli, Alberto Davalos, María-Carmen López de Las Hazas, et al.// The British Pharmacological Society. – 2020. – V. 177. – P. 1316-1330.
120. **Raß, M.** Virgin sunflower oil / Raß, M., Schein, C., Matthäus, B. // European Journal of Lipid Science and Technology. – 2008. –V. 110. – P. 618-624.
121. **Патент РФ № 2620250.** Композиция на основе лецитина. RU2016123390А : заявл. 14.6.2016 : опубл. 23.5.2017 / Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Юртов Е.В.; заявитель, патентобладатель «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева». – 12с.
122. **Cavanagh, H.M.C.** Lavender essential oil: a review / Heather M.A. Cavanagh, Jenny M. Wilkinson. // Australian Infection Control. – 2005. – V. 10, – № 1, – P. 35-37.

123. **Schmitt, S.** Comparative study on the in vitro human skin permeation of monoterpenes and phenylpropanoids applied in rose oil and in form of neat single compounds / S. Schmitt, U. Schaefer, F. Sporer, J. Reichling // *Pharmazie*. – 2010. – V. 65. – P. 102-105.
124. **Erosh, Y.** Tea tree oil: a promising essential oil / Erosh Y., Sunil K., Sheefali M., Sarita K., Rekha R. // *Journal of Essential Oil Research*. – 2017. – V. 29. – P. 201-213.
125. **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. – Vol. 21. – № 5. – P. 635-645.
126. **Мурашова, Н.М.** Микроэмульсии в системах с лецитином и олеиновой кислотой для медицинского применения / Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Гагуева Л.А. // *Российские нанотехнологии*. – 2023. – Т. 18. – № 2. – С. 253-259.
127. **Amiri-Rigi, A.** Extraction of lycopene using a lecithin-based olive oil microemulsion / Amiri-Rigi A., Abbasi S. // *Food Chemistry*. – 2019. – V. 272. – P. 568-573.
128. **Jalali-Jivan, M.** Novel approach for lutein extraction: food grade microemulsion containing soy lecithin and sunflower oil / Jalali-Jivan M., Abbasi S. // *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. – 2020. – V. 66. – 102505.
129. **Мурашова, Н.М.** Влияние ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты на свойства микроэмульсии в системе ди-(2-этилгексил)фосфат натрия-ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота-декан-вода / Мурашова Н.М., Полякова А.С., Юртов Е.В. // *Коллоидный журнал*. – 2018. – Т. 80, – № 5, – С. 541-550.
130. **Ivanović, M.** Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of essential oils and crude extracts of four characteristic zingiberaceae herbs / Ivanović M., Makoter K., Razboršek M.I. // *Plants*. – 2021. – V. 10. – № 3. – P. 501.
131. **Valero, M.** Study of water solubilized in AOT/n-decane/water microemulsions / Valero M., Sanchez F., Gomez-Herrera C., Lopez-Cornejo P. // *Chemical Physics*. – 2008. – V. 345. – P. 65-72.

132. **Быковский, С.Н.** Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации : Научно – практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н. и др. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.
133. **Oh, H.J.** Effects of vehicles and enhancers on transdermal delivery of melatonin / Oh H. J., Oh Y. K., Kim C. K. // *Int. J. Pharm.* – 2021. – № 212. – P. 63-71.
134. **Golden, G.M.** Role of stratum corneum lipid fluidity in transdermal drug flux / Golden G. M., Mckie J. E., Potts R. O. // *J. Pharm. Sci.* – 1987. – № 76, – P. 25-28.
135. **Aboofazeli, R.** Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. III. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water - lecithin - isopropyl myristate and either an alkanolic acid, amine, alkanediol or alcohol as cosurfactan / Aboofazeli R., Lawrence C.B., Wicks S.R., Lawrence M.J. // *International Journal of Pharmaceutics.* – 1994. – V. 111. – № 1. – P. 63-72.