

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

На правах рукописи



Трофимова Екатерина Сергеевна

**Микроэмульсии на основе лецитина
для медицинского применения**

02.00.11 – Коллоидная химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2020

Работа выполнена на кафедре наноматериалов и нанотехнологии Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева.

Научный руководитель кандидат химических наук, доцент кафедры наноматериалов и нанотехнологии Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева **Мурашова Наталья Михайловна**

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук, профессор **Матвеев Владимир Николаевич** ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», профессор кафедры коллоидной химии химического факультета

Доктор химических наук, доцент **Шкинев Валерий Михайлович** ФГБУН Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории концентрирования

Кандидат химических наук, доцент **Киенская Карина Игоревна** ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», доцент кафедры коллоидной химии

Защита состоится «22» декабря 2020 г. в 16 часов 30 минут на заседании диссертационного совета РХТУ.02.01 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале (ауд. 443).

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

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

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета РХТУ.02.01
к.х.н., доцент



Мурашова Н.М.

Общая характеристика работы

Актуальность работы

Разработка систем направленной доставки лекарственных веществ является одним из перспективных направлений применения наноструктурированных материалов для медицины. В качестве носителей для трансдермальной доставки лекарственных веществ могут выступать самоорганизующиеся наноструктуры фосфолипидов - лецитиновые органогели, жидкие кристаллы и микроэмульсии. Данные структуры – лиофильные коллоидные системы, они образуются самопроизвольно при смешивании компонентов и могут сохраняться неограниченно долго при условии неизменности химического состава и температуры. Наноматериалы для медицины на основе лецитина и других фосфолипидов обладают такими достоинствами, как биосовместимость, возможность солюбилизации биологически активных веществ с сохранением их активности, способность ускорять транспорт через кожу.

Известно, что в тройных системах лецитин – масло – вода существуют обратные мицеллы, а микроэмульсии не образуются. Для получения микроэмульсий на основе лецитина необходимо введение соПАВ. Чтобы разработать микроэмульсию для медицинского применения, нужно найти нетоксичные, биосовместимые соПАВ и органические растворители.

Цель работы

Целью работы является разработка новой микроэмульсионной системы на основе лецитина для медицинского применения, содержащей биосовместимые компоненты.

Для достижения цели необходимо найти решение следующих **задач**:

1. Изучить влияние соПАВ – олеиновой кислоты на физико-химические свойства системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода, в том числе ширину области существования органогеля или микроэмульсии, вязкость, гидродинамический диаметр агрегатов, структурный переход от геля из обратных цилиндрических мицелл к обратной микроэмульсии.

2. Изучить влияние замены высокоочищенного лецитина на фосфолипидный концентрат и додекана на масла, пригодные для медицинского применения, на область существования и свойства микроэмульсии лецитина, содержащей олеиновую кислоту.

3. Разработать состав и методику получения микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения, определить основные характеристики полученной микроэмульсии – вязкость, размер капель, температурную стабильность,

солубилизационную емкость по отношению к водо- и маслорастворимым лекарственным веществам, скорость высвобождения водорастворимых биологически активных веществ.

Научная новизна работы

Впервые изучен структурный переход от лецитиновых органогелей к микроэмульсии в присутствии биосовместимого соПАВ - олеиновой кислоты. Показано, что низкое содержание олеиновой кислоты ($[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] < 0,1$) в системе лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода приводит к расширению области существования и снижению вязкости органогелей лецитина. При высоком содержании олеиновой кислоты ($[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] > 0,6$) в системе существует обратная микроэмульсия, с вязкостью порядка 0,01 Па·с, электропроводностью менее 0,11 См/м и размером капель менее 10 нм.

На фазовой диаграмме системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода установлена область существованиями обратной микроэмульсии при соотношении $[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] = 0,8$ и, для сравнения, лецитиновых органогелей при соотношении $[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] = 0,1$, при $T = 25^\circ\text{C}$.

Установлено, что замена органического растворителя в микроэмульсии в системе лецитин – олеиновая кислота – органический растворитель – вода с додекана на смесь вазелинового масла, масла авокадо и масла чайного дерева, приводит к незначительному снижению максимально возможного содержания воды в микроэмульсии; максимум солубилизационной емкости наблюдается при соотношениях $[\text{олеиновая кислота}]:[\text{лецитин}] = 0,6-0,8$.

Методом диализа показано, что скорость переноса водорастворимого красителя в физиологический раствор при $T = 37^\circ\text{C}$ из обратной микроэмульсии составила $14,3 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч), что выше, чем из обратной эмульсии ($9,9 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч)), и из ламеллярных жидких кристаллов на основе лецитина ($6,0 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч)).

Практическая значимость

Разработан и запатентован состав микроэмульсии на основе лецитина для трансдермальной доставки биологически активных веществ, содержащей фосфолипидный концентрат - 14,3-23,3 мас.%, вазелиновое масло - 29,6-34,7 мас.%, олеиновую кислоту - 5,0-7,1 мас.%, жирное растительное масло - 29,6-34,7 мас.%, эфирное растительное масло - 1,4-5,7 мас.% и воду, и разработана методика получения такой микроэмульсии.

Разработанная микроэмульсия может служить основой для медицинских средств с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ, содержащих

водорастворимые биологически активные вещества в концентрациях в десятые доли мас.%, а маслорастворимые - в концентрациях в единицы мас.%.

Показана возможность создания ранозаживляющего средства на основе разработанной микроэмульсии.

Положения, выносимые на защиту

1. Структурный переход от обратных цилиндрических мицелл к обратной микроэмульсии при повышении концентрации олеиновой кислоты в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода; микроэмульсия существует при мольном соотношении [олеиновая кислота]:[лецитин] $>0,6$.

2. Состав микроэмульсии на основе лецитина для медицинского применения, содержащей в качестве соПАВ олеиновую кислоту, а также вазелиновое масло, жирное растительное масло, эфирное растительное масло и воду, и основные свойства разработанной микроэмульсии.

Личный вклад

Автор непосредственно принимал участие в разработке и планировании исследования, выполнении экспериментов, (кроме опытов *in vivo*), анализе и интерпретации результатов, и формулировании выводов. Подготовка материалов для публикации проводилась совместно с научным руководителем.

Апробация работы

Основные результаты работы были представлены на X, XII, XIII, XIV Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2014», «МКХТ-2016», «МКХТ-2017», «МКХТ-2018» (Москва, 2014 г., 2016 г., 2017 г., 2018 г.); Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Химическая технология функциональных наноматериалов» (Москва, 26 – 27 ноября 2015 г.); VII, VIII Конференции Нанотехнологического общества России (Москва, 2016 г., 2017 г.); Международной конференции со школой и мастер-классами для молодых учёных «Химическая технология функциональных наноматериалов» (Москва, 30 ноября – 1 декабря 2017); V International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics (Санкт - Петербург, 10-14 сентября 2018 г.); Научно – практической конференции «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ», (Москва, 25 мая 2018 г.); Международной конференции "Экстракция и мембранные методы в разделении веществ", посвященной 90-летию со дня рождения академика Пурина Б.А. (Москва, 3 декабря 2018 г.); Научно-практической конференции

«Состояние и перспективы развития технологии материалов современной энергетики и наноматериалов» (Москва, 19 апреля 2019 г).

Публикации

По результатам работы опубликовано 3 статьи в журналах, входящих в международные базы данных, 1 патент РФ и 13 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, 4 глав и библиографического списка. Работа содержит 165 страниц, 35 таблиц, 54 рисунка. Библиографический список содержит 167 наименований.

Основное содержание работы

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

В первой главе представлен обзор и анализ литературных данных по выбранной тематике. Проанализирована динамика научных публикаций по наноструктурам для адресной доставки лекарственных веществ. Полученные результаты подтверждают актуальность выбранного направления исследований. Описаны самоорганизующиеся наноструктуры поверхностно-активных веществ, такие как мицеллы, микроэмульсии, лиотропные жидкие кристаллы, и их применение в медицине и косметике, коллоидно-химические свойства лецитина – природного, биосовместимого ПАВ. Особое внимание уделено микроэмульсиям на основе лецитина как носителям для доставки биологически активных веществ.

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

В третьей главе представлены полученные экспериментальные данные и их обсуждение.

В разделе 3.1 обоснован выбор олеиновой кислоты в качестве соПАВ. Олеиновая кислота содержит двойную связь и является *цис*-изомером, она обладает изогнутым углеводородным «хвостом». Можно ожидать, что в присутствии олеиновой кислоты будет изменяться упаковочный параметр и снижаться жесткость монослоя молекул лецитина на границе масло – вода, что должно способствовать образованию микроэмульсии.

В разделе 3.2 проанализировано влияние олеиновой кислоты на физико-химические свойства системы лецитин – олеиновая кислота - додекан – вода. Изучено влияние олеиновой кислоты на верхнюю по воде границу однофазной области ($W_{кр}=[H_2O_{max}]:[лецитин]$) при 25°C (рис. 1).

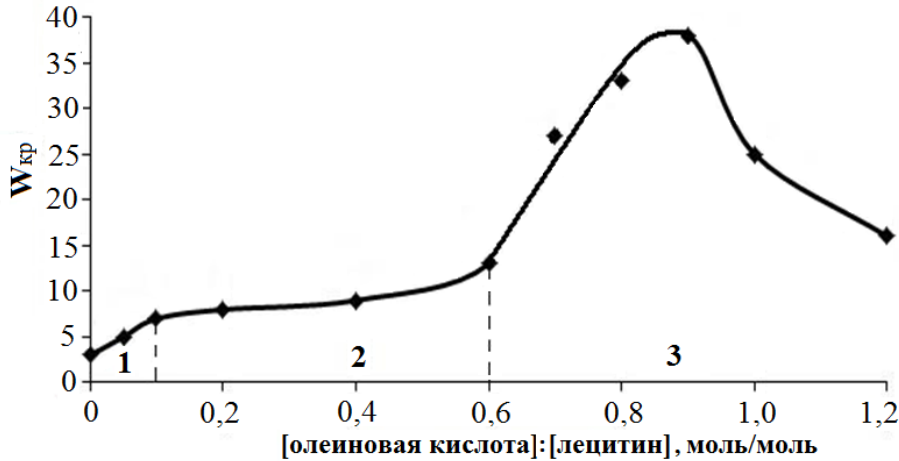


Рисунок 1. Граница однофазной области (геля или микроэмульсии) в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан– вода. $C_{лец}=10$ мас.%, $T=25^{\circ}C$. 1-низкие значения $W_{кр}$, высокая вязкость; 2-низкие значения $W_{кр}$, низкая вязкость; 3-высокие значения $W_{кр}$, низкая вязкость.

Показано, что при соотношении концентраций олеиновой кислоты и лецитина $a=[олеиновая\ кислота]:[лецитин]$ менее 0,1 наблюдается рост $W_{кр}$ от 3 до 7 при повышении концентрации соПАВ. Образцы обладают высокой и средней вязкостью и представляют собой лецитиновый органогель, состоящий из длинных цилиндрических переплетенных между собой мицелл. При соотношениях концентраций олеиновой кислоты и лецитина от 0,1 до 0,6 наблюдается незначительный рост $W_{кр}$ с повышением концентрации соПАВ. Это переходная область между областями 1 и 3. Третья область соотношений концентраций олеиновой кислоты и лецитина от 0,6 до 1,2, где значения $W_{кр}$ для изученных образцов больше 15. Образцы обладают низкой вязкостью, характерной для микроэмульсий. При увеличении концентрации соПАВ наблюдается сначала значительное расширение однофазной области до $W_{кр}=38$, что соответствует содержанию воды 8,4 мас.% при $a=0,9$, а потом снижение $W_{кр}$.

Показано, что межфазное натяжение между водой и раствором лецитина и олеиновой кислоты в додекане при соотношении $[олеиновая\ кислота]:[лецитин]=0,8$ достигает сверхнизких значений (менее 10^{-2} Н/м), что свидетельствует об образовании микроэмульсии. В исследованных для сравнения системах олеиновая кислота в додекане – вода и лецитин в додекане – вода сверхнизкие значения межфазного натяжения не достигаются.

Была построена тройная фазовая диаграмма для соотношений 0,8 и 0,1 (рис. 2). Для соотношения 0,8 наблюдается широкая область однофазной микроэмульсии с максимальным содержанием воды 16,8 мас.%. Соотношение 0,1 характеризует область существования лецитинового органогеля с максимальным содержанием воды 3,7 мас.%.

Чтобы определить структуру полученных микроэмульсий, исследовали их электропроводность. Во всем исследуемом диапазоне концентраций воды электропроводность незначительно возрастала при повышении содержания воды. Значения электропроводности составляют величины от 0,1 до 1,1 мкСм/см при W от 28 до 32. При меньших значениях W значения электропроводности находились ниже предела обнаружения прибора. Такие значения удельной электропроводности характерны для обратной микроэмульсии.

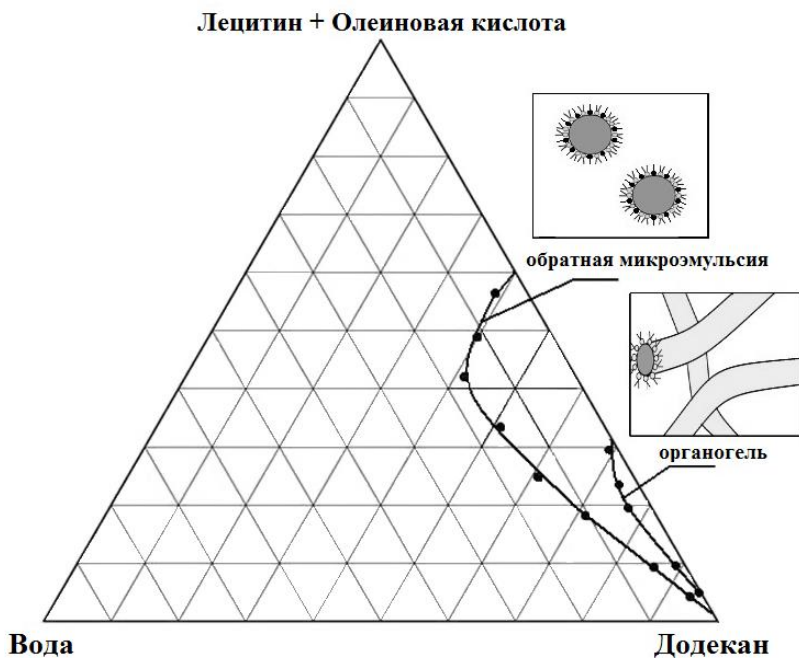


Рисунок 2. Фазовая диаграмма системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при соотношениях [олеиновая кислота]:[лецитин]=0,8 (обратная микроэмульсия) и 0,1 (органогель). $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Изучено влияние содержания олеиновой кислоты на вязкость системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода при различных соотношениях [олеиновая кислота]:[лецитин] при одинаковом значении $W=5,0$ (рис.3). Для сравнения на этом же графике приведена кривая течения органогеля без олеиновой кислоты при $W=2,0$ (линия 1).

Все исследованные образцы представляют собой неньютоновские жидкости, их вязкость снижается с увеличением скорости сдвига. В зависимости от содержания олеиновой кислоты значения вязкости исследованных образцов изменяются на несколько порядков - от десятков Па·с для органогеля без олеиновой кислоты до сотых и тысячных долей Па·с для микроэмульсии при $a=0,8$ и $a=0,9$.

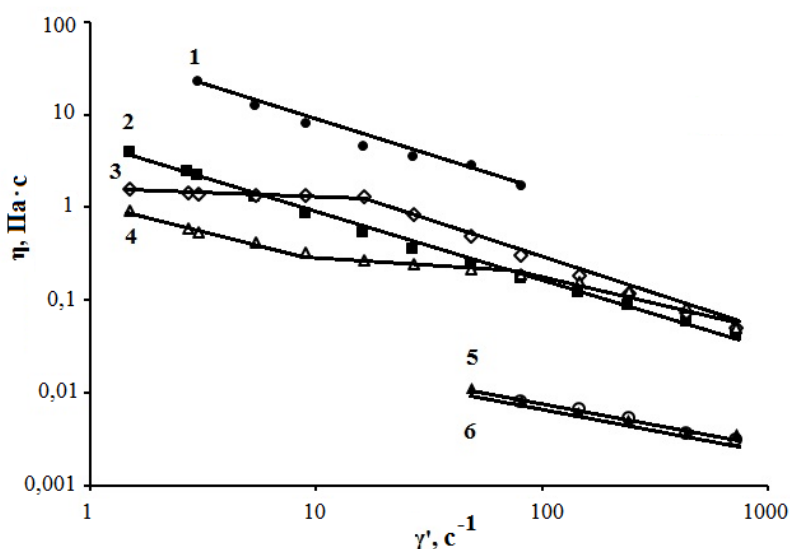


Рисунок 3. Кривые течения образцов в системе лецитин–олеиновая кислота–додекан–вода с различным соотношением [олеиновая кислота]:[лецитин]: 1 – 0,0 (W=2,0); 2 – 0,1; 3 – 0,2; 4 – 0,4; 5 – 0,8; 6 – 0,9 (W=5,0).

Можно предположить, что с ростом содержания олеиновой кислоты происходит разрушение пространственной структуры органогеля и постепенный переход к микроэмульсии. Для образцов микроэмульсии при $a=0,8$ и $a=0,9$ вязкость при высоких скоростях сдвига становится сопоставима по порядку величин с вязкостью растворителя – додекана.

С помощью метода динамического светорассеяния было проанализировано влияние концентрации олеиновой кислоты на структуру и гидродинамический диаметр агрегатов (гибких цилиндрических мицелл или капель микроэмульсии) в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода (табл.1).

Во всех образцах присутствовали только агрегаты нанометрового размера, микрочастицы не обнаружены. Из данных, представленных в таблице 1 видно, что значения гидродинамического диаметра для образцов с высоким содержанием олеиновой кислоты, соответствующих области 3 (область микроэмульсии), существенно ниже, чем для образцов с низким содержанием соПАВ, соответствующих области органогеля.

Таблица 1.

Значения гидродинамического диаметра капель в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода

[олеиновая кислота]:[лецитин]	0,0	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
Гидродинамический диаметр капель при W=5,0, нм	11,5±5,5 (при W=2,0)	9,1±0,5	10,1±0,1	10,1±0,1	8,3±0,5	6,5±0,1	5,1±0,3	5,6±0,1

Можно предположить, что введение олеиновой кислоты до соотношения $a \leq 0,4$ не приводит к значительному изменению формы агрегатов – мицеллы остаются цилиндрическими, но более короткими. Наблюдаемое снижение вязкости гелей при повышении количества олеиновой кислоты можно объяснить уменьшением прочности пространственной сети геля за счет снижения длины цилиндрических мицелл. При дальнейшем росте концентрации соПАВ форма агрегатов все больше приближается к сферической, пространственная сеть распадается, и в итоге образуется микроэмульсия.

В разделе 3.3 изучено влияние замены компонентов системы на подходящие для медицинского применения. Показано, что замена высокоочищенного лецитина Lipoid S100 ($C_{\text{лец}} = 96$ мас.%) на более дешевый фосфолипидный концентрат «Acros Organics» ($C_{\text{лец}} = 22$ мас.%) приводит к сужению области существования микроэмульсии. При этом максимальное значение $W_{\text{кр}}$ для системы с лецитином «Acros Organics» равно 19, что характерно для микроэмульсий.

Была определена солюбилизационная емкость системы по воде при таких органических растворителях, как вазелиновое масло, масло авокадо, смесь вазелинового масла и эфирного масла чайного дерева, смесь вазелинового масла, масла авокадо и эфирного масла чайного дерева при соотношениях [олеиновая кислота]: [лецитин] от 0 до 1,2 (рис. 4).

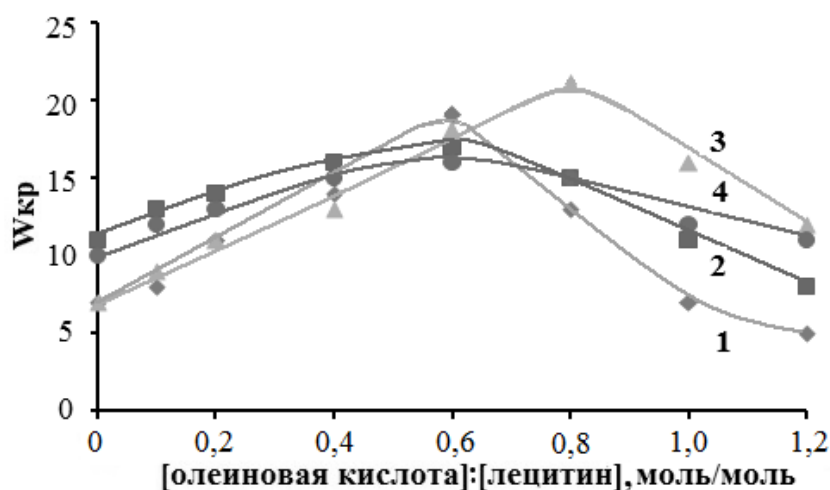


Рисунок 4. Зависимость $W_{\text{кр}}$ от соотношения [олеиновая кислота]:[лецитин]. Органический растворитель: 1- додекан, 2 - вазелиновое масло, 3 - смесь вазелинового масла и масла чайного дерева, 4- смесь вазелинового масла, масла авокадо и масла чайного дерева. $T=25^{\circ}\text{C}$, лецитин «Acros Organics», $C_{\text{лец}} = 10$ мас.%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что замена додекана на смесь органических растворителей приводит к незначительному снижению солюбилизационной емкости системы. Максимум солюбилизационной емкости наблюдается при соотношениях [олеиновая кислота]:[лецитин]=0,6-0,8. Введение эфирного масла чайного дерева в

систему расширяет область существования микроэмульсии, приводит к повышению солюбилизационной емкости по воде. Это можно объяснить тем, что эфирное масло чайного дерева играет роль еще одного соПАВ, так как имеет в своем составе монотерпеновые спирты, например, терпинен-4-ол. Они могут встраиваться в монослой ПАВ, увеличивая его гибкость (рис. 5), что способствует образованию микроэмульсии.



Рисунок 5. Схема расположения компонентов в микроэмульсии состава лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – эфирное масло чайного дерева – вода.

С помощью метода динамического светорассеяния было проанализировано влияние замены органического растворителя на размер агрегатов в системе лецитин – олеиновая кислота – органический растворитель – вода. Установлено, что во всех исследованных системах значения гидродинамического диаметра находятся в нанометровой области, агрегаты микронных размеров отсутствуют. Значения гидродинамического диаметра капель для образцов составили от 7 до 28 нм.

В разделе 3.4 описан разработанный и запатентованный состав микроэмульсии для трансдермальной доставки биологически активных веществ, методика ее получения и основные свойства.

Установлено, что область существования гомогенной микроэмульсии в системе фосфолипидный концентрат - вазелиновое масло - масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – олеиновая кислота - вода соответствует следующему соотношению компонентов: фосфолипидный концентрат - 14,3-23,3 мас.%, вазелиновое масло - 29,6-34,7 мас.%, олеиновую кислоту - 5,0-7,1 мас.%, жирное растительное масло - 29,6-34,7 мас.%, эфирное растительное масло - 1,4-5,7 мас.% и воду, Оптимальное мольное соотношение [олеиновая кислота]:[лецитин] составляет 0,7–0,9.

Гидродинамический диаметр капель микроэмульсии содержащей 18,7 мас.% фосфолипидного концентрата, 32,0 мас.% вазелинового масла, 32,1 мас.% масла авокадо, 6,5 мас.% олеиновой кислоты, 4,2 мас.% масла чайного дерева, 6,5 мас.% воды, составляет

17±2 нм. Значения вязкости микроэмульсии при низких скоростях сдвига лежат в диапазоне 0,11-0,12 Па·с.

Установлено, что система лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – эфирное масло чайного дерева - вода остается термически стабильной пределах 25 – 45°C, микроэмульсионная структура сохраняется (табл.2).

Таблица 2.

Зависимость гидродинамического диаметра капель микроэмульсии от температуры

Температура, °С, и другие условия	25	37	45	37 (после нагревания до 45 °С)	25 (через 23 дня после получения)
Средний гидродинамический диаметр капель, нм	17,0±2,0	16,0±0,5	135±15,0	11,0±3,0	16,0±2,0

Термогравиметрический анализ системы показал, что потеря массы при нагревании до 95°C составляет менее 0,3 мас.%. Заметное изменение массы приходится на температуру более 95°C, которое объясняется испарением воды и компонентов эфирного масла чайного дерева из образцов.

Чтобы проверить возможность использования микроэмульсии на основе лецитина в качестве носителя лекарственных веществ, была определена ее солюбилизационная ёмкость по отношению к биологически активным веществам с различными физико-химическими свойствами. Показано, что система может солюбилизировать 9,9 мас.% маслорастворимого токоферола ацетата и 0,21 мас.% и 0,50 мас.% водорастворимых аскорбиновой кислоты и глюкозы, соответственно. Это объясняется тем, что в изученной микроэмульсии объем масляной фазы существенно превышает объем водной фазы. Таким образом, в микроэмульсию можно вводить водорастворимые биологически активные вещества в концентрациях в десятые доли мас.%, а маслорастворимые - в концентрациях в единицы мас.%.

В разделе 3.5 описано высвобождение водорастворимого вещества из нано- и микроструктурированных сред с похожим составом – разработанной обратной микроэмульсии, обратной эмульсии и ламеллярных жидких кристаллов лецитина. Для изучения кинетики высвобождения водорастворимых лекарственных веществ была использована модельная система: перенос водорастворимого красителя Родамина С из

образца через диализную мембрану в физиологический раствор при температуре принимающей среды $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Для диализа была использована целлюлозная трубчатая мембрана Cellu-Sep (MFPI, США) с размером пор 3,5 кДа. Концентрация красителя в образцах составляла 0,2 мас. %.

Изучение кинетики высвобождения проводили из образцов:

- микроэмульсии состава (мас. %): лецитин 19,1; вазелиновое масло 32,6; масло авокадо 32,6; олеиновая кислота 6,7; масло чайного дерева 4,2; вода 4,8.

- эмульсии состава (мас. %): лецитин 16,1; масло авокадо 27,4; вазелиновое масло 27,4; масло чайного дерева 3,5; олеиновая кислота 5,7; вода 20,0;

- ламеллярных жидких кристаллов состава (мас. %): лецитин 70,0; масло авокадо 10,0; масло чайного дерева 5,0; вода 15,0.

Средний гидродинамический диаметр капель составил для микроэмульсии 43 ± 7 нм и для эмульсии $3,4 \pm 0,2$ мкм. Ламеллярная структура жидких кристаллов в системе лецитин– растительные масла - вода, предложенных ранее для трансдермальной доставки биологически активных веществ (патент RU № 2623210), была подтверждена методом поляризационной микроскопии.

Результаты по высвобождению красителя из микроэмульсии и эмульсии (средние значения по трем экспериментам) представлены на рис.6.

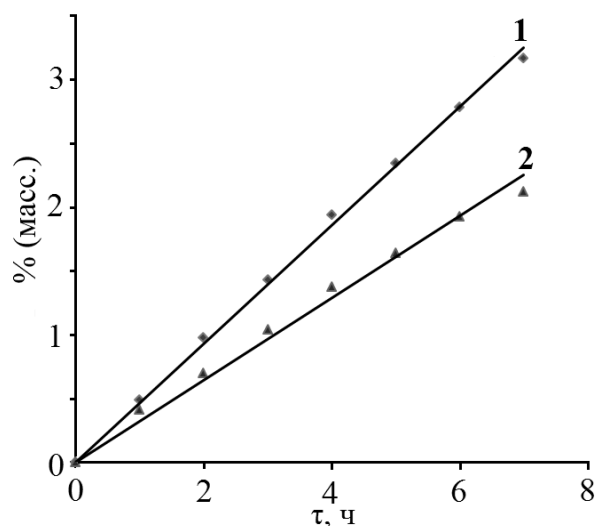


Рисунок 6.
Высвобождение красителя Родамина С (процент выделившегося вещества) в физиологический раствор из 1 – микроэмульсии; 2 – эмульсии. $T=37^\circ\text{C}$.

Скорость высвобождения красителя из микроэмульсии и эмульсии составила $14,3 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч) и $9,9 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч), соответственно, то есть из наноструктурированной системы высвобождение идет примерно в 1,5 раза быстрее, чем из микроструктурированной.

Далее сравнили высвобождение красителя из двух наноструктурированных систем – микроэмульсии и жидких кристаллов. Полученные данные по высвобождению красителя

из микроэмульсии и жидких кристаллов (средние значения по трем опытам) представлены на рис. 7.

Скорость переноса красителя в физиологический раствор из микроэмульсии составила $14,3 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч), из жидких кристаллов – $6,0 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч).

Меньшая скорость высвобождения Родамина С из жидких кристаллов по сравнению с обратной микроэмульсией объясняется их более высокой вязкостью; изучение кривых течения показало, что вязкость жидких кристаллов выше вязкости микроэмульсий более чем в 100 раз. Например, вязкость жидких кристаллов при скорости сдвига $3,0 \text{ с}^{-1}$ составила 126 Па·с, а микроэмульсии – 0,284 Па·с.

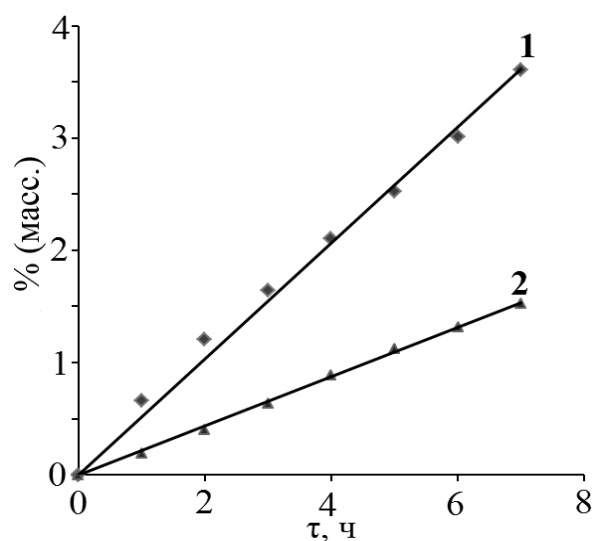


Рисунок 7. Высвобождение красителя Родамина С (процент выделившегося вещества) в физиологический раствор из: 1 – микроэмульсии; 2 – жидких кристаллов. T=37 °C.

Таким образом, из трех рассмотренных систем с похожим составом и разной структурой, для микроэмульсии была получена самая высокая скорость высвобождения водорастворимого вещества. За 7 часов из жидкокристаллического носителя выделилось 1,5%, из эмульсии – 2,1%, из микроэмульсии – 3,6% красителя Родамина С. Это свидетельствует о преимуществе разработанной микроэмульсионной системы по сравнению с аналогами.

Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанную обратную микроэмульсию в системе лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода для создания препаратов с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ.

В разделе 3.6 описано получение опытной партии образцов на основе микроэмульсии лецитина и оценка их ранозаживляющего действия. Опытные образцы микроэмульсий, содержащие 19,1 мас.% лецитина, 6,7 мас.% олеиновой кислоты, 32,5 мас.% вазелинового масла, 32,5 мас.% масла авокадо, 4,2 мас.% эфирного масла чайного

дерева и 5 мас.% водной фазы, были переданы в Экспериментальную клинику – лабораторию биологически активных веществ животного происхождения ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем имени В.М. Горбатова» РАН. Сотрудниками лаборатории Л.В. Федуловой и Е.Р. Василевской было предложено использовать в качестве активного вещества с ранозаживляющим и иммуностимулирующим действием белково-пептидный водный экстракт из иммунокомпетентных органов свиньи с концентрацией белка 20 г/л.

Исследования ранозаживляющего действия полученных образцов были проведены на мышах, для оценки эффективности была использована модель плоскостных ран. Исследование было проведено на трех группах мышей: 1 группа - негативный контроль – включала мышей, которые не получали лечение; 2 группа - МЭ-1 – мыши, получающие лечение микроэмульсией лецитина без белково-пептидного экстракта; 3 группа – МЭ-2 – мыши, получающие лечение микроэмульсией лецитина, которая включала белково-пептидный экстракт (табл. 3). Исследуемые образцы наносили животным в течение 8 суток.

Таблица 3.

Результаты исследования ранозаживляющего действия образцов микроэмульсии

Тип микроэмульсии	МЭ-1	МЭ-2
Водная фаза	Дистиллированная вода	Белково-пептидный экстракт, концентрация белка 20 г/л
Размер капель, нм	21±3	44±2
Прочность рубца по сравнению с контролем, % (через 8 суток после нанесения раны)*	197±15	282±12

*Контроль принят за 100%

Таким образом, показано ранозаживляющее действие разработанной микроэмульсии и возможность включения в микроэмульсию веществ белково-пептидной природы с сохранением их ранозаживляющей активности.

В четвертой главе представлены выводы по работе.

Выводы

1. Показано, что в системе лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода рост концентрации олеиновой кислоты приводит к расширению однофазной области, снижению вязкости и уменьшению гидродинамического диаметра, что объясняется

переходом от обратных цилиндрических мицелл к каплям обратной микроэмульсии, которая существует при мольном соотношении [олеиновая кислота]:[лецитин] $>0,6$. Образование микроэмульсии подтверждается сверхнизким межфазным натяжением на границе вода – раствор лецитина и олеиновой кислоты в додекане при соотношении [олеиновая кислота]:[лецитин] $=0,8$.

2. На фазовой диаграмме системы лецитин – олеиновая кислота – додекан – вода определена область существования обратной микроэмульсии при соотношении [олеиновая кислота]:[лецитин] $=0,8$, и для сравнения, лецитиновых органогелей при соотношении [олеиновая кислота]:[лецитин] $=0,1$. Максимальное содержание воды в микроэмульсии составило 16,8 мас. %.

3. Показано, что замена додекана на масла, пригодные для медицинского применения, приводит к незначительному снижению солюбилизационной емкости системы по воде, максимум солюбилизационной емкости наблюдается при соотношениях [олеиновая кислота]:[лецитин] $=0,6-0,8$. При этом образуется микроэмульсия с размером капель 21 – 28 нм.

4. Разработан и запатентован состав микроэмульсии для трансдермальной доставки биологически активных веществ, содержащей фосфолипидный концентрат - 14,3-23,3 мас.%, вазелиновое масло - 29,6-34,7 мас.%, олеиновую кислоту - 5,0-7,1 мас.%, жирное растительное масло - 29,6-34,7 мас.%, эфирное растительное масло - 1,4-5,7 мас.% и воду, и методика ее получения. В микроэмульсию можно вводить водорастворимые биологически активные вещества в концентрациях в десятые доли мас.%, а маслорастворимые - в концентрациях в единицы мас. %.

5. Показано, что скорость переноса водорастворимого красителя в физиологический раствор из микроэмульсии составила $14,3 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч), из эмульсии $9,9 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч), из ламеллярных жидких кристаллов на основе лецитина – $6,0 \cdot 10^{-3}$ г/(м²·ч).

6. Показана возможность включения в микроэмульсию веществ белково-пептидной природы с сохранением их ранозаживляющей активности.

Основное содержание работы изложено в следующих работах:

1. Murashova N. M., Prokopova L. A., Trofimova E. S., Yurtov E. V. Effects of oleic acid and phospholipids on the formation of lecithin organogel and microemulsion // Journal of Surfactants and Detergents. 2018. Vol. 21. № 5. P. 635–645. (Web of Science, Scopus)

2. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Костюченко М.Ю., Мезина Е.Д., Юртов Е.В. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Российские нанотехнологии. 2019. Т.14. № 1–2. С. 69–75. (Scopus)

3. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Юртов Е.В. Динамика научных публикаций по применению наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ // Наноиндустрия. 2019. Т.12. № 1 (87). С.24-38. (Chemical Abstracts)

Патент:

4. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Юртов Е.В. Композиция на основе лецитина. Патент RU № 2620250 (Россия) от 14.06.2016. Опубликовано 23.05.2017 Бюл. № 15.

Тезисы докладов на международных и российских конференциях:

5. Прокопова Л.А., Степанова Е.С. (Трофимова Е.С.), Бизюкова А.Н., Мурашова Н.М. Влияние растительных масел на образование лецитиновых органогелей и жидких кристаллов в системе лецитин - вазелиновое масло - вода // Успехи в химии и химической технологии. 2014. Т. 28. № 6 (155). С. 64-66.

6. Трофимова Е.С., Мурашова Н.М. Микроэмульсии лецитина для медицинского применения / Химическая технология функциональных наноматериалов. Сб. трудов всероссийской молодёжной конференции с международным участием (РХТУ им. Д.И. Менделеева, 26-27 ноября 2015 года). Под ред. чл.-корр. РАН Е.В. Юртова. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2015. С. 207–209.

7. Трофимова Е.С., Костюченко М.Ю., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы для медицинского применения // Сборник тезисов VII ежегодной конференции Нанотехнологического общества России (Москва, 2 марта 2016 г.). М.: Общероссийская общественная организация «Нанотехнологическое общество России», 2016. С. 182-184.

8. Трофимова Е.С., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Микроэмульсия на основе лецитина // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXX. № 12 (181). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2016. С. 12-14.

9. Трофимова Е.С., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Наноструктурированные органогели и микроэмульсии в системах лецитин - олеиновая кислота - алифатические углеводороды - вода / Сборник тезисов VIII ежегодной конференции Нанотехнологического общества России. 2017. С 163-165.

10. Трофимова Е.С., Костюченко М.Ю., Лаврентьева А.И., Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Кинетика высвобождения лекарственных веществ из жидких кристаллов и

микроэмульсии лецитина // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXI. № 13 (194). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2017. С. 10-12.

11. Трофимова Е.С., Мурашова Н.М. Микроэмульсии лецитина для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Химическая технология функциональных наноматериалов. Сборник материалов международной конференции со школой и мастер-классами для молодых ученых. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2017. С. 271-273.

12. Trofimova E.S., Murashova N.M., Yurtov E.V. Effect of oleic acid on the formation of lecithin-based microemulsion // Book of Abstracts of the V International Conference on Colloid Chemistry and Physicochemical Mechanics. September 10-14, 2018. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. P. 199-200.

13. Трофимова Е.С., Мурашова Н.М. Микроэмульсия лецитина для трансдермальной доставки биологически активных веществ // Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ: сборник научных трудов. Вып. 190 / Под общ. редакцией А.Е. Коваленко. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2018. С.118-120.

14. Трофимова Е.С., Мезина Е.Д., Ломакина Д.Д., Новикова А.Д., Мурашова Н.М. Микроэмульсии и жидкие кристаллы фосфолипидов для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXII. № 10 (206). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2018. С. 50-52.

15. Трофимова Е.С., Мурашова Н.М. Реологические свойства системы лецитин - олеиновая кислота - додекан - вода // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXII. № 10 (206). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2018. С. 53-55.

16. Трофимова Е.С., Мезина Е. Д., Мурашова Н.М. Исследование высвобождения лекарственных веществ из микроэмульсии методом диализа / Экстракция и мембранные методы в разделении веществ: тезисы докладов международной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика Б.А. Пурина / Под. ред. чл.-корр. РАН Е.В. Юртова. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2018. С. 141.

17. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Юртов Е.В. Самоорганизующиеся наноструктуры лецитина для медицинского применения // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXIII, №1 (211). М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2019. С. 81-82.