

УДК 544.77

МИКРОЭМУЛЬСИИ ЛЕЦИТИНА С МАСЛОМ ГАКА И ЭФИРНЫМ МАСЛОМ КУРКУМЫ

© 2023 г. Н. М. Мурашова¹, *, Х. Т. Нгуен¹

¹Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва, 125047 Россия

*e-mail: namur_home@mail.ru

Поступила в редакцию 18.01.2023 г.

После доработки 11.02.2023 г.

Принята к публикации 11.02.2023 г.

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*). В микроэмульсию можно ввести не менее 6.5 мас. % воды при концентрации лецитина в органической фазе 20 мас. %, соотношении вазелинового масла и масла гака 1 : 1 по массе и при мольном соотношении олеиновой кислоты и лецитина от 0.2 до 0.8. Гидродинамический диаметр капель микроэмульсий составлял, в зависимости от содержания воды и лецитина, от 3 до 21 нм. Методом ИК–Фурье спектроскопии показано, что для микроэмульсии с $W = 14$ доля объемной (свободной) воды в каплях составила 36.5 мол. %, доля гидратной (связанной с полярными группами ПАВ) воды – 55.0 мол. %, доля воды, находящейся среди углеводородных цепей – 8.5 мол. %. Методом диализа на модели водорастворимого красителя Родамина С показано, что скорость его переноса из микроэмульсии в физиологический раствор составила 15.4×10^{-3} г/(м² ч); за 6 часов выделилось примерно 3.2% красителя, что позволяет разрабатывать препараты с замедленным высвобождением лекарственных веществ.

DOI: 10.31857/S0023291223600049, EDN: UUWDCO

ВВЕДЕНИЕ

Микроэмульсии являются перспективными носителями для адресной доставки лекарственных веществ. Они содержат масляную и водную фазу в сравнимых количествах, это дает возможность одновременного включения масло- и водорастворимых биологически активных веществ. Микроэмульсии образуются самопроизвольно при смешивании необходимых компонентов и при неизменном составе и температуре могут существовать неограниченно долго, что выгодно отличает их от липосом. Следствием термодинамической устойчивости микроэмульсий являются их достоинства с технологической точки зрения – возможность длительных сроков хранения, простые методы получения, хорошая воспроизводимость свойств. Чаще всего микроэмульсии разрабатываются для нанесения на кожу и слизистые оболочки и для перорального введения [1–5].

Использование высоких концентраций ПАВ является основным недостатком микроэмульсий, поскольку ПАВ могут быть токсичными. Для разработки микроэмульсий как носителей лекарственных веществ можно применять лецитин – распространенный ПАВ природного происхождения, основной липидный компонент клеточных мембран.

Однако для трехкомпонентных систем лецитин–масло–вода в области высоких концентраций лецитина характерно образование жидких кристаллов, а в области низких и средних – обратных мицелл, которые в ряде растворителей могут формировать лецитиновые органогели [6, 7]. В отсутствие соПАВ лецитин не образует на границе “масло–вода” гибкий монослой с нулевой спонтанной кривизной, что необходимо для формирования сбалансированной микроэмульсии (т.е. способной включать равные количества масла и воды). Впервые микроэмульсии лецитина в четырехкомпонентной системе соевый лецитин–1-пропанол–гексадекан–вода были описаны в статье К. Шиноды с соавторами в 1991 году [8].

В дальнейшем были описаны микроэмульсии в различных четырехкомпонентных системах, содержащих лецитин, воду, органический растворитель и соПАВ; в качестве соПАВ были рассмотрены алифатические спирты от пропанола до гексанола, *n*-пентановая и *n*-гексановая кислоты; короткоцепочечные амины, диолы, эфиры диэтиленгликоля [9, 10]. Для получения обратных микроэмульсий лецитина в изопропилмиристе в качестве биосовместимого соПАВ был предложен этиловый спирт при соотношении лецитин : эта-

нол (мас.), равном 1 : 2, 1 : 1, 2 : 1 и 3 : 1 [11]. Описаны микроэмульсии лецитина, не содержащие спирт, в системах лецитин–полиэтиленгликольолеат (Brij 96V)—изопропилмирилат–вода [12] и лецитин–полиоксиэтилен-20–сорбитанмоноолеат (Tween 80)—изопропилмирилат–вода [13]. Нами было предложено для получения микроэмульсий лецитина применять нетоксичный биосовместимый соПАВ олеиновую кислоту [14].

Микроэмульсии лецитина с различными биосовместимыми соПАВ были рассмотрены в качестве носителей лекарственных веществ. Например, были предложены микроэмульсии в системе лецитин–изопропилмирилат–*n*-пропанол–водный раствор тетракаина для его трансдермальной доставки; тип микроэмульсии зависел от соотношения лецитин : пропанол [15, 16]. Было показано, что прямая и обратная микроэмульсия, содержащая лецитин, изопропилмирилат, *n*-пропанол и водный раствор тетракаина, не индуцировала окислительный стресс и не вызывала раздражения кожи [16]. Описана микроэмульсия в системе лецитин–сорбитанмоноолеат (Span 80)—изопропилмирилат–каприлат натрия/каприловая кислота–вода для трансдермального введения лидокаина [17]. Микроэмульсия в системе лецитин–синтетические триглицериды (масло Migliol 812 N)—бутанол–вода предлагалась для трансдермального введения кетопрофена [18]. Для местного нанесения на кожу были предложены микроэмульсии в системах лецитин–этиловый или изопропиловый спирт–пропиленгликоль монокаприлат (масло Sarguol 90)—вода, содержащие такролимус [19]. Для перорального применения были разработаны обратные микроэмульсии в системе лецитин–этанол–изопропилмирилат–вода, содержащие троксерутин [11] и лецитин–Tween 80–соевое масло–вода, содержащие куркумин [20]. Для введения амфотерицина В были предложены микроэмульсии в системах лецитин–Tween 80 или Brij 96V—изопропилмирилат–вода [12, 13] и в системе лецитин–Tween 20–дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля (Captex)—вода [21].

Для получения микроэмульсий лецитина, предназначенных для медицины и косметики, можно использовать растительные и эфирные масла. В качестве носителей биологически активных веществ нами были предложены микроэмульсии “вода в масле” в системе соевый лецитин–масло авокадо–эфирное масло чайного дерева–вазелиновое масло–вода [22]. Они были успешно опробованы для создания ранозаживляющего средства, содержащего белково-пептидный экстракт из иммунокомпетентных органов свиньи [23].

В состав органической фазы микроэмульсий можно вводить растительные масла, обладающие собственной биологической активностью. Среди таких масел можно выделить масло гака (момор-

дики кохинхинской). Гак (*Momordica cochinchinensis*) — это фруктовое растение, его выращивают в странах Юго-восточной Азии. 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. Благодаря таким замечательным свойствам, плоды гака и продукты из них привлекают внимание ученых разных специальностей [24–27].

Биологическая активность масла гака может дополняться действием эфирного масла куркумы. Эфирное масло куркумы, получаемое из корневища куркумы длинной (*Curcuma longa*), содержит такие сесквитерпены, как сесквифелландрен, ар-куркумен, β-турмерон и ар-турмерон; показано, что масло куркумы обладает антиоксидантным действием [28].

Целью работы является разработка микроэмульсий в системе соевый лецитин–вазелиновое масло–масло гака–эфирное масло куркумы–вода.

ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для получения микроэмульсии были использованы соевый лецитин “Мослецитин”, содержание фосфолипидов не менее 97 мас. %, в том числе 22 мас. % лецитина (Витапром, Россия), олеиновая кислота квалификации “ч.” (Химмед, Россия), медицинское вазелиновое масло (ОАО “Казанская фармацевтическая фабрика”, Россия), масло гака (*Momordica cochinchinensis* Spreng) и эфирное масло куркумы (*Curcuma longa*) производства Ha Noi Natural Essential Oil, JSC, Вьетнам. Бидистиллированная вода была получена с помощью бидистиллятора GFL 2104 (GFL, Германия).

Для получения микроэмульсии навеску лецитина растворяли в смеси масла гака и вазелинового масла при 40°C и механическом перемешивании в закрытом сосуде в течение 1–1.5 ч, раствор охлаждали до комнатной температуры и вводили олеиновую кислоту и масло куркумы. Далее в образец добавляли необходимое количество воды и проводили ее солюбилизацию при помощи ультразвукового диспергатора УЗД 13-0.1/22 при частоте 22 кГц и мощности 26.2 Вт (для образца объемом 20 мл) в течение 1 мин. Образец охлаждали до комнатной температуры и повторяли ультразвуковую обработку до полной солюбилизации воды (обычно 3–4 раза). Контроль гомогенности образца осуществляли при комнатной температуре при помощи оптического поляризационного микроскопа “Axiostar plus” (Zeiss, Германия).

Максимальное содержание воды в образцах микроэмульсий, выраженное в виде отношения молярных концентраций воды и ПАВ $W_{кр} = C_{воды}^{max} / C_{лец}$ определяли путем внесения порций воды в образец с шагом $\Delta W = 1.0$. Параметр W рассчитывали, принимая молярную массу всех фосфолипидов в использованном лецитине равной 773, что соответствует молярной массе соевого лецитина (фосфатидилхолина).

Для определения гидродинамического диаметра капель микроэмульсии методом динамического светорассеяния использовали анализатор размера Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания). Каждое измерение проводили не менее 3 раз, расчет распределения по размеру проводился относительно числа частиц, с использованием программного обеспечения прибора. Перед измерением образец термостатировали в течение 10 мин.

ИК-спектры образцов микроэмульсий регистрировали с помощью ИК-Фурье спектрометра Nicolet 380 (Thermo Scientific, США) в Центре коллективного пользования 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 $4000-400 \text{ см}^{-1}$ с разрешением 2 см^{-1} . Для обработки спектра микроэмульсии из него вычитали полосы поглощения растворителя (смеси вазелинового масла и масла гака 1 : 1 по массе). Разложение сложной полосы валентных колебаний $\nu(\text{OH})$ в области $3000-3700 \text{ см}^{-1}$ на составляющие полосы гауссовой формы проводили в программе Origin 8.0 с помощью программного инструмента PeakAnalyzer, каждая рассчитанная полоса соответствовала определенному типу воды в микроэмульсии.

Изучение кинетики высвобождения водорастворимых веществ из микроэмульсии проводили методом диализа, на модели водорастворимого красителя Родамина С. Навеску красителя вносили в готовые образцы, концентрация красителя в них составляла 0.2 мас. %. Для солюбилизации красителя образец подвергали воздействию ультразвука с частотой 22 кГц и мощностью 26.2 Вт в течение 1 мин, а затем оставляли на сутки; контроль полноты солюбилизации красителя проводили визуально. Для диализа применялась регенерированная целлюлозная трубчатая мембрана M-Cel (Viscase, Франция) с размером пор 3.5 кДа. Размер диализного мешка составлял $5.0 \times 3.4 \text{ см}$, масса образца, помещенного в диализный мешок, была равна 5.0 г, объем физиологического раствора, в который переносился краситель — 500 мл. Диализ проводили при температуре 37°C и при постоянном механическом перемешивании принимающего раствора с скоростью 120 об./мин. Определенные концентрации Родамина С в принимающем

растворе проводилось с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США) при длине волны 553 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Была изучена солюбилизационная емкость по воде микроэмульсий в системах лецитин—олеиновая кислота—вазелиновое масло—растительное масло—масло куркумы—вода, содержащих в качестве растительного масла масло гака и предложенное ранее [22] масло авокадо. Соотношение вазелиновое масло : растительное масло было 1 : 1 по массе, концентрация эфирного масла куркумы в органической фазе составляла 4.5 мас. %, $T = 25^\circ\text{C}$. На рис. 1 представлены зависимости максимального содержания воды в микроэмульсиях (в мас. % и в виде параметра $W_{кр} = C_{воды}^{max} / C_{лец}$) от соотношения молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина ($C_{ол.к} / C_{лец}$) при содержании лецитина в органической фазе, равном 10 и 20 мас. %. Диапазон соотношений молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина от 0 до 1.2 был выбран, исходя из ранее опубликованных данных для микроэмульсий, содержавших соевый лецитин, олеиновую кислоту, додекан и воду [14].

Полученные кривые зависимостей $W_{кр}$ от $C_{ол.к} / C_{лец}$ отличаются от полученных ранее для системы лецитин—олеиновая кислота—додекан—вода [14] более пологой формой, без ярко выраженного максимума; наибольшие значения $W_{кр}$ наблюдались в диапазоне $C_{ол.к} / C_{лец}$ от 0.4 до 0.8. Максимальное содержание воды в исследованных микроэмульсиях было ниже, чем для микроэмульсий в додекане, где значение W достигало 33 (7.4 мас. % воды) при $C_{ол.к} / C_{лец} = 0.8$ и содержании лецитина в органической фазе 10 мас. %. 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 : *n*-пропанол, равном 2 : 1 [29, 30]. Это соответствует мольному соотношению соПАВ : ПАВ, равному 6.4 : 1, т.е. содержание соПАВ было примерно в 10 раз больше, чем в данной работе.

Во всем рассмотренном диапазоне соотношений $C_{ол.к} / C_{лец}$ при концентрациях лецитина в органической фазе 10 и 20 мас. % микроэмульсия, содержащая масло гака, способна солюбилизировать большее количество воды, чем микроэмульсия с маслом авокадо, которая была предложена ранее [22]. В микроэмульсию с маслом гака можно ввести не менее 6.5 мас. % воды при концентрации лецитина в органической фазе 20 мас. % и

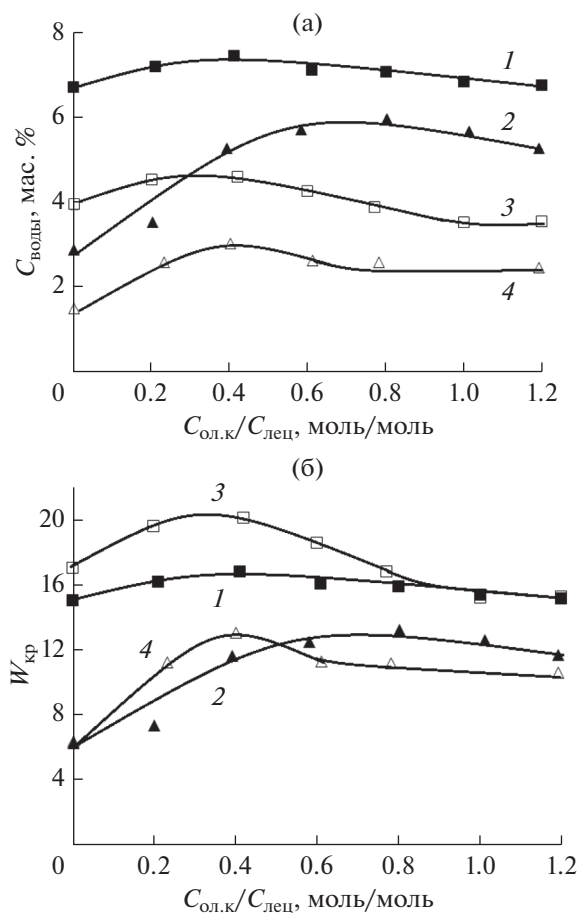


Рис. 1. Зависимость максимального содержания воды в микроэмульсиях (а – мас. %, б – $W_{\text{кр}}$) от соотношения молярных концентраций олеиновой кислоты и лецитина. Микроэмульсии содержат: 1 и 3 – масло гака, 2 и 4 – масло авокадо. Концентрация лецитина в органической фазе микроэмульсий, мас. %: 1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

значениях $C_{\text{ол.к.}}/C_{\text{лец.}}$ от 0.2 до 0.8; максимальное содержание воды наблюдается при соотношении $C_{\text{ол.к.}}/C_{\text{лец.}}$, равном 0.4.

На рис. 2 показаны результаты исследования образца микроэмульсии методом динамического светорассеяния в виде кривых распределения по интенсивности и 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 ± 0.9 нм, величина индекса полидисперсности PDI составляла 0.721, результаты трех измерений хорошо воспроизводятся. Наличие пиков в области примерно 1000 нм на кривых распределения по интенсивности объясняется, вероятно, присутствием в образце незначительных количеств пыли.

Размер капель в единицы нанометров является характерным для обратных микроэмульсий, содержащих небольшое количество воды. Например, для

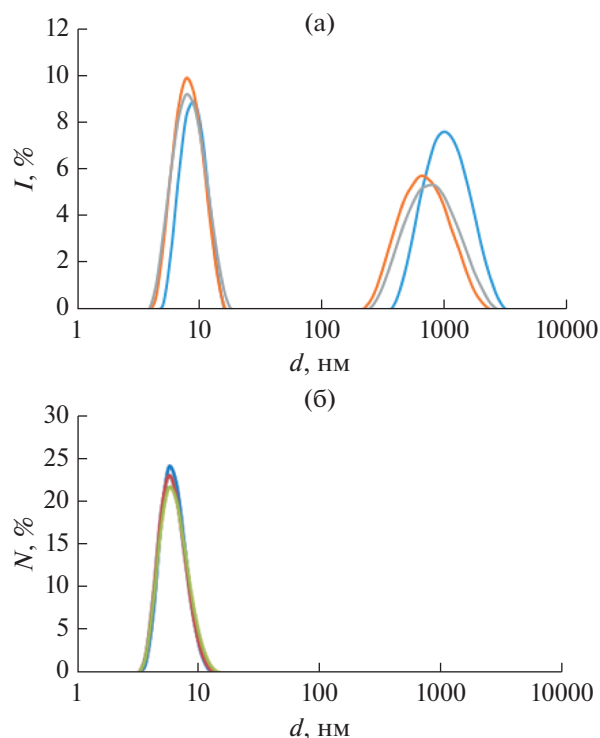


Рис. 2. Гидродинамический диаметр капель микроэмульсии (результаты трех измерений), распределение по интенсивности (I) и по числу частиц (N). Состав образца, мас. %: лецитин – 19.5; олеиновая кислота – 4.4; вазелиновое масло – 34.6; масло гака – 34.6; масло куркумы – 4.4; вода – 2.5. $T = 25^\circ\text{C}$.

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 ± 0.3 до 6.5 ± 0.1 в зависимости от мольного соотношения олеиновая кислота : лецитин [14]. 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 [31].

Чтобы доказать, что изученная система является термодинамически стабильной микроэмульсией, был определен гидродинамический диаметр капель образца после его нагревания до 60°C и охлаждения до 25°C , а также после замораживания при температуре -20°C и оттаивания (табл. 1). При нагревании до 60°C изменения цвета микроэмульсии или ее помутнения не наблюдалось. Как после нагревания и охлаждения, так и после замораживания и последующего оттаивания структура микроэмульсии восстанавливалась, размер капель практически не менялся. Такое поведение отличает полученную микроэмульсию от наноэмульсий, которые не являются термодинамически стабильными системами.

Таблица 1. Устойчивость микроэмульсии к нагреванию и замораживанию. Состав образца, мас. %: лецитин – 19.5; олеиновая кислота – 4.4; вазелиновое масло – 34.6; масло гака – 34.6; масло куркумы – 4.4; вода – 2.5

$T, ^\circ\text{C}$	25	60	25 (после нагревания до 60°C и охлаждения)	25 (после замораживания при -20°C и оттаивания)
$d, \text{нм}$	6.4 ± 0.9	5.4 ± 0.6	6.7 ± 0.9	6.2 ± 0.8

Таблица 2. Состав органической фазы микроэмульсий

N	Содержание компонентов, мас. %					$C_{\text{ол.к.}}/C_{\text{лец.}}$, моль/моль	$m_{\text{эф.м.}}/m_{\text{лец.}}$, г/г
	лецитин	олеиновая кислота	вазелиновое масло	масло гака	эфирное масло куркумы		
1	20	4.5	35.5	35.5	4.5	0.6	0.225
2	10	2.25	41.62	41.63	4.5	0.6	0.45
3	10	2.25	42.75	42.75	2.25	0.6	0.225

Была изучена зависимость гидродинамического диаметра капель от параметра $W = C_{\text{воды}}/C_{\text{лец}}$ для микроэмульсий, содержащих различные количества лецитина, олеиновой кислоты и эфирного масла куркумы. Составы органической фазы микроэмульсий приведены в табл. 2.

Зависимость гидродинамического диаметра капель от W для микроэмульсий, содержащих в органической фазе 20 мас. % лецитина при мольном соотношении олеиновой кислоты и лецитина $C_{\text{ол.к.}}/C_{\text{лец}} = 0.6$, является линейной во всем изученном диапазоне W (рис. 3, линия 1). Размер капель микроэмульсии варьируется от 3.5 до 18 нм, зависимость диаметра (d) от W описывается следующим выражением:

$$d = 0.81W + 2.91. \quad (1)$$

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 $W \approx 9$ (рис. 3, линия 2). При низких значениях W зависимость диаметра от W описывается выражением:

$$d = 0.29W + 2.37. \quad (2)$$

При $W > 9$ наклон зависимости $d(W)$ увеличивается (рис. 3, 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 (Д2ЭГФNa)–ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота (Д2ЭГФК)–декан–вода [31], содержащих относительно высокие количества Д2ЭГФК. Этот эффект объясняли двояким действием Д2ЭГФК в зависимости от ее концентрации: при низких концентрациях Д2ЭГФК 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 Д2ЭГФNa с межфазной границы в объем органической фазы, что сопровождается ростом углового коэффициента зависимости d от W [31].

Аналогичным образом можно объяснить увеличение наклона линий зависимости $d(W)$ для рассмотренных микроэмульсий (рис. 3, линия 2), если учесть, что в их состав входят два вида соПАВ–олеиновая кислота и поверхностно-активные компоненты эфирного масла куркумы, такие как β -турмерон, α -турмерон, курлон, 1,8-цинеол, молекулы которых содержат полярную “голову” и неполярный “хвост” [28]. По сравнению с микроэмульси-

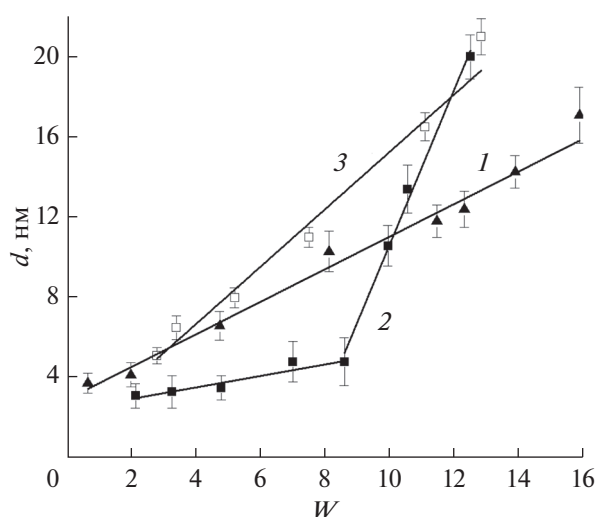


Рис. 3. Зависимость гидродинамического диаметра капель микроэмульсий от W . Состав органической фазы микроэмульсий указан в табл. 2. $T = 25^\circ\text{C}$.

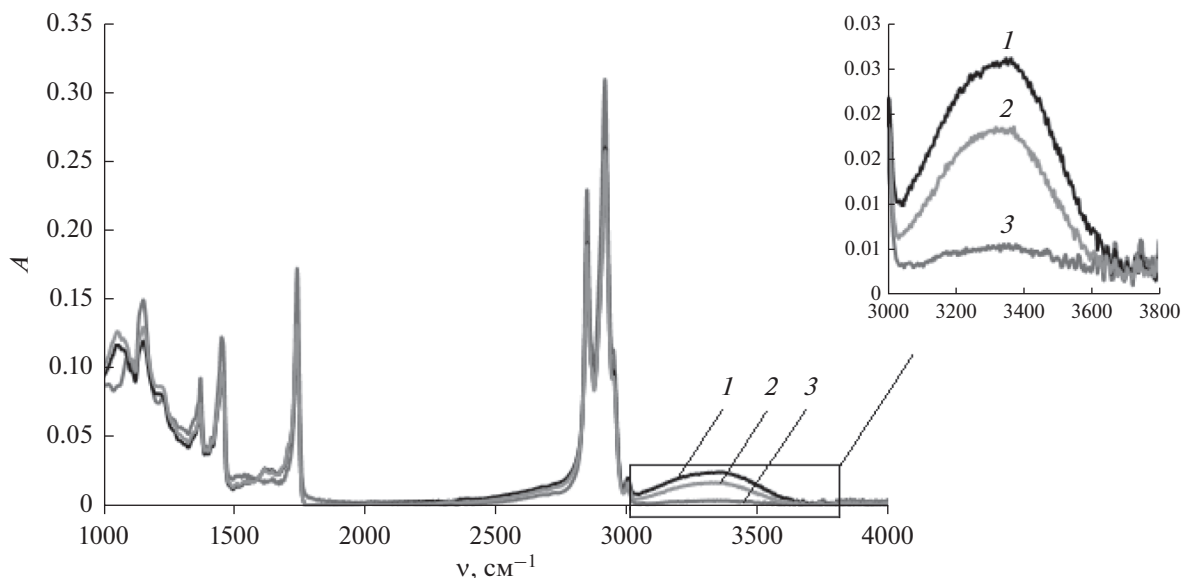


Рис. 4. Результаты ИК-Фурье спектроскопии образцов: 1 – микроэмульсии при $W = 14$; 2 – микроэмульсии при $W = 4$; 3 – смеси 1 : 1 (мас.) вазелинового масла и масла гака. Состав органической фазы микроэмульсий, мас. %: лецитин – 20; олеиновая кислота – 4.5; вазелиновое масло – 35.5; масло гака – 35.5; эфирное масло куркумы – 4.5.

ями с 20 мас. % лецитина, образцы с 10 мас. % лецитина (рис. 3, линия 2) содержали вдвое меньшее количество олеиновой кислоты, но одинаковое количество эфирного масла (табл. 2), 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 (рис. 3, линия 3), которую можно описать выражением:

$$d = 0.96W + 1.43. \quad (3)$$

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 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 [31, 32].

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 га-

ка – 35.5; эфирное масло куркумы – 4.5 (рис. 4). Исследование проводили при комнатной температуре ($\sim 25^\circ\text{C}$) при значениях W , равных 4 и 14. Для сравнения на рис. 4 также приведен ИК-спектр смеси вазелинового масла и масла гака 1 : 1 (мас.).

Полученные спектры отличаются, главным образом, широкой полосой, находящейся в интервале частот 3000–3700 cm^{-1} . По аналогии с предыдущими исследованиями обратных микроэмульсий [31, 32], 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 $3376 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ (при $W = 14$) и $3368 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ (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 ± 10 ; 3425 ± 10 ; $3570 \pm 8 \text{ cm}^{-1}$. Положения максимумов этих полос согласуются с полученными ранее для микроэмульсий бис (2-этилгексил)сульфосукцината натрия (АОТ) и ди-(2-этилгексил)фосфата натрия [31, 32]. Высоочастотная компонента $3570 \pm 8 \text{ cm}^{-1}$ была отнесена к воде, находящейся среди углеводородных цепей молекул ПАВ. Средняя компонента с частотой $3425 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 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 каплей микроэмульсии и не взаимодействующим с полярными группами ПАВ.

По аналогии с работами [31, 32] 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 Д2ЭГФNa—Д2ЭГФК—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 о ее микроэмульсионной природе и отличает от обратных мицелл.

С помощью диализа через целлюлозную мембрану было изучено высвобождение водорастворимых веществ из микроэмульсии, содержащей 20 мас. % лецитина в органической фазе и 2.5 мас. % воды ($W = 4.74$). 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 рис. 5. 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 $W_{\text{кр}}$.

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 $15.4 \times 10^{-3} \text{ г}/(\text{м}^2 \text{ ч})$; 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—масло чайного дерева—вода, там скорость была $14.3 \times 10^{-3} \text{ г}/(\text{м}^2 \text{ ч})$ [22].

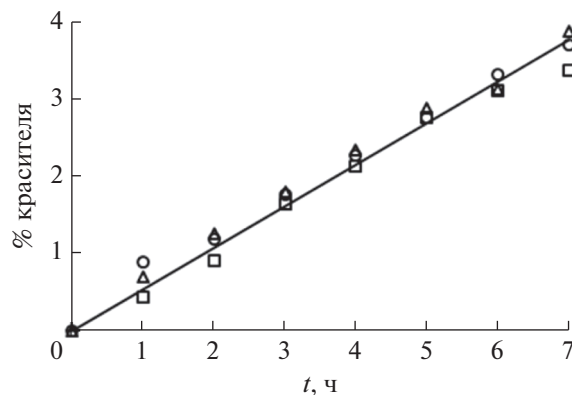


Рис. 5. Высвобождение красителя Родамина С из микроэмульсии в физиологический раствор (результаты трех параллельных экспериментов). Состав образца микроэмульсии, мас. %: лецитин — 19.5; олеиновая кислота — 4.4; вазелиновое масло — 34.6; масло гака — 34.6; масло куркумы — 4.4; вода — 2.5. $T = 37^\circ\text{C}$.

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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*). В микроэмульсии можно ввести не менее 6.5 мас. % воды при концентрации лецитина в органической фазе 20 мас. %, соотношении вазелинового масла и масла гака 1 : 1 по массе и значениях $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$ от 0.2 до 0.8; максимальное содержание воды наблюдается при $C_{\text{ол.к}}/C_{\text{лец}}$, равном 0.4. В зависимости от концентрации воды и лецитина, гидродинамический диаметр каплей микроэмульсий изменяется в диапазоне от 3 до 21 нм; показана линейная зависимость диаметра от W . Как после нагревания до 6°C и охлаждения, так и после замораживания при -20°C и последующего оттаивания структура микроэмульсии восстанавливалась, размер каплей практически не менялся. Методом ИК-Фурье спектроскопии показано, что для микроэмульсии с $W = 14$ доля объемной

(свободной) воды в каплях составила 36.5 мол. %, доля гидратной (связанной с полярными группами ПАВ) воды – 55.0 мол. %, доля воды, находящейся среди углеводородных цепей, – 8.5 мол. %. Полученные обратные микроэмульсии характеризуются низкой скоростью высвобождения водорастворимых веществ: скорость переноса водорастворимого красителя Родамина С из микроэмульсии через диализную мембрану в физиологический раствор составила 15.4×10^{-3} г/(м² ч); за 6 ч выделилось примерно 3.2% красителя.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fanun M.* Microemulsions as delivery systems // *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. 2012. V. 17. № 5. P. 306–313. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2012.06.001>
2. *Lawrence M.J., Rees G.D.* Microemulsion-based media as novel drug delivery systems // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012. V. 64. P. 175–193. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.018>
3. *Callender S.P., Mathews J.A., Kobernyk K., Wettig S.D.* Microemulsion utility in pharmaceuticals: implications for multi-drug delivery // *International Journal of Pharmaceutics*. 2017. V. 526. № 1–2. P. 425–442. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.005>
4. *Shukla T., Upmanyu N., Agrawal M. et al.* Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. V. 108. P. 1477–1494. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.021>
5. *Szumała P., Macierzanka A.* Topical delivery of pharmaceutical and cosmetic macromolecules using microemulsion systems // *International Journal of Pharmaceutics*. 2022. V. 615. P. 121488. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121488>
6. *Angelico R., Ceglie A., Colafemmina G. et al.* Phase behavior of the lecithin/water/isooctane and lecithin/water/decane systems // *Langmuir*. 2004. V. 20. № 3. P. 619–631. <https://doi.org/10.1021/la035603d>
7. *Мурашова Н.М., Юртов Е.В.* Лецитиновые органо-гели как перспективные функциональные наноматериалы // *Российские нанотехнологии*. 2015. Т. 10. № 7–8. С. 5–14.
8. *Shinoda K., Araki M., Sadaghiani A. et al.* Lecithin-based microemulsions: phase behavior and microstructure // *Journal of Physical Chemistry*. 1991. V. 95. № 2. P. 989–993.
9. *Aboofazeli R., Lawrence C.B., Wicks S.R., Lawrence M.J.* 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, polyethylene glycol alkyl ester or alcohol as cosurfactant // *International Journal of Pharmaceutics*. 1994. V. 111. № 1. P. 63–72. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)90402-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)90402-2)
10. *Aboofazeli R., Patel N., Thomas M., Lawrence M.J.* Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions. IV. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-alcohol and oil: the influence of oil // *International Journal of Pharmaceutics*. 1995. V. 125. № 1. P. 107–116. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)00125-3](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)00125-3)
11. *Xu M., Yu Q., Zhao Q. et al.* Development and *in vitro/in vivo* evaluation of water-in-oil microemulsion formulation for the oral delivery of troloxerutin // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016. V. 42. № 2. P. 280–287. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1047849>
12. *Brime B., Moreno M.A., Frutos G. et al.* Amphotericin B in oil-water lecithin-based microemulsions: formulations and toxicity evaluation // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2002. V. 91. № 4. P. 1178–1185. <https://doi.org/10.1002/jps.10065>
13. *Moreno M.A., Ballesteros M.P., Frutos P.* Lecithin-based oil-in-water microemulsions for parenteral use; pseudoternary phase diagrams, characterization and toxicity studies // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2003. V. 92. № 7. P. 1428–1437. <https://doi.org/10.1002/jps.10412>
14. *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. V. 21. № 5. P. 635–645. <https://doi.org/10.1002/jsde.12170>
15. *Changez M., Varshney M., Chander J., Dinda A.M.* Effect of the composition of lecithin/*n*-propanol/isopropyl myristate/water microemulsions on barrier properties of mice skin for transdermal permeation of tetracaine hydrochloride: *in vitro* // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2006. V. 50. № 1. P. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2006.03.018>
16. *Changez M., Chander J., Dinda A.M.* Transdermal permeation of tetracaine hydrochloride by lecithin microemulsion: *in vivo* // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2006. V. 48. № 1. P. 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2006.01.007>
17. *Yuan J.S., Ansari M., Samaan M., Acosta E.M.* Linker-based lecithin microemulsions for transdermal delivery of lidocaine // *International Journal of Pharmaceutics*. 2008. V. 349. № 1–2. P. 130–143. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.07.047>
18. *Paolino D., Ventura C.A., Nistico S. et al.* Lecithin microemulsions for the topical administration of ketoprofen: percutaneous adsorption through human skin and *in vivo* human skin tolerability // *International Journal of Pharmaceutics*. 2002. V. 244. № 1–2. P. 21–31.
19. *Savic V., Todosijevic M., Ilic T. et al.* Tacrolimus loaded biocompatible lecithin-based microemulsions with improved skin penetration: Structure characterization and *in vitro/in vivo* performances // *International Journal of Pharmaceutics*. 2017. V. 529. № 1–2. P. 491–505. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.036>
20. *Lin C.-C., Lin H.-Y., Chi M.-H. et al.* Preparation of curcumin microemulsions with food-grade soybean oil/lecithin and their cytotoxicity on the HepG2 cell

- line // Food Chemistry. 2014. V. 154. P. 282–290.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.012>
21. Pestana K.C., Formariz T.P., Franzini C.M. et al. Oil-in-water lecithin-based microemulsions as a potential delivery system for amphotericin B // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2008. V. 66. № 2. P. 253–259.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.06.016>
22. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Костюченко М.Ю. и др. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ // Российские нанотехнологии. 2019. Т. 14. № 1–2. С. 69–75.
23. Basov A., Fedulova L., Vasilevskaya E. et al. Sus Scrofa immune tissues as a new source of bioactive substances for skin wound healing // Saudi Journal of Biological Sciences. 2021. V. 28. № 3. P. 1826–1834.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.12.028>
24. Do T.V.T., Fan L., Suhartini W., Girmatsion M. Gac (*Momordica cochinchinensis* Spreng) fruit: A functional food and medicinal resource // Journal of Functional Foods. 2019. V. 62. P. 103512.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103512>
25. Mai H.C., Debaste F. Gac (*Momordica cochinchinensis* (Lour) Spreng.) oil // Fruit Oils: Chemistry and Functionality. Edt. Ramadan M.F. Springer Nature Switzerland AG, 2019. P. 377–395.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-12473-1_18
26. Abdulqader A., Ali F., Ismail A., Esa N.M. Gac (*Momordica cochinchinensis* Spreng.) fruit and its potentiality and superiority in health benefits // Journal of Contemporary Medical Science. 2018. V. 4. №. 4. P. 179–186.
<https://doi.org/10.22317/jcms.v4i4.476>
27. Chuyen H.V., Nguyen M.H., Roach P.D. et al. Gac fruit (*Momordica cochinchinensis* Spreng.): a rich source of bioactive compounds and its potential health benefits // International Journal of Food Science and Technology. 2015. V. 50. P. 567–577.
<https://doi.org/10.1111/ijfs.12721>
28. Ivanović M., Makoter K., Razboršek M.I. Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of essential oils and crude extracts of four characteristic zingiberaceae herbs // Plants. 2021. V. 10. № 3. P. 501.
<https://doi.org/10.3390/plants10030501>
29. Amiri-Rigi A., Abbasi S. Extraction of lycopene using a lecithin-based olive oil microemulsion // Food Chemistry. 2019. V. 272. P. 568–573.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.08.080>
30. Jalali-Jivan M., Abbasi S. Novel approach for lutein extraction: food grade microemulsion containing soy lecithin and sunflower oil // Innovative Food Science and Emerging Technologies. 2020. V. 66. P. 102505.
<https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102505>
31. Мурашова Н.М., Полякова А.С., Юртов Е.В. Влияние ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты на свойства микроэмульсии в системе ди-(2-этилгексил)фосфат натрия–ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота–декан–вода // Коллоид. журн. 2018. Т. 80. № 5. С. 541–550.
32. Valero M., Sanchez F., Gomez-Herrera C., Lopez-Cornejo P. Study of water solubilized in AOT/*n*-decane/water microemulsions // Chemical Physics. 2008. V. 345. P. 65–72.
<https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2008.01.048>