

## ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОЭМУЛЬСИЙ И ЖИДКИХ КРИСТАЛЛОВ В СИСТЕМАХ С ЛЕЦИТИНОМ И РАСТИТЕЛЬНЫМИ МАСЛАМИ

Н.М. Мурашова, Х.Т. Нгуен, Е.К. Шарапова

Наталья Михайловна Мурашова (ORCID 0000-0003-1284-5302)\*, Хю Тунг Нгуен, Екатерина Константиновна Шарапова

Кафедра Наноматериалов и нанотехнологии, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва, Российская Федерация, 125047

E-mail: namur\_home@mail.ru \*, ng.huutung27@gmail.com, kate.dronova@ya.ru

*Разработаны методы получения обратных микроэмульсий и ламеллярных жидких кристаллов в системах с лецитином и растительными маслами, учитывающие сходство этих самоорганизующихся наноструктур и возможность применения одинакового оборудования и технологических операций. Для получения микроэмульсий предложено растворить лецитин в смеси вазелинового и растительного масла при температуре 50 °С, и затем последовательно добавлять в масляный раствор лецитина сначала эфирное масло и олеиновую кислоту, а затем воду при комнатной температуре. Для получения жидких кристаллов предложено параллельно растворять половину лецитина в масле при температуре 60 °С, а другую половину лецитина диспергировать в воде при комнатной температуре, и затем проводить смешивание водной и масляной части при комнатной температуре. При получении микроэмульсий и жидких кристаллов можно использовать одинаковое оборудование – реактор с мешалкой и подогревом. Оба метода позволяют вводить в состав композиции водорастворимые биологически активные вещества, неустойчивые к нагреванию, поскольку введение воды или водного раствора происходит при комнатной температуре. Полученная по разработанному методу микроэмульсия в системе лецитин – олеиновая кислота - вазелиновое масло – соевое масло – эфирное масло куркумы - вода имела гидродинамический диаметр капель  $10 \pm 2$  нм, вязкость порядка десятых долей Па·с, была устойчива в диапазоне температур от комнатной до 65 °С. Жидкие кристаллы в системе лецитин – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода обладали ламеллярной структурой, их вязкость значительно снижалась при увеличении скорости сдвига и составляла сотни и тысячи Па·с в диапазоне скоростей сдвига  $0,1 - 10 \text{ с}^{-1}$ ; отсутствовали фазовые переходы и интенсивное испарение каких-либо компонентов при нагревании от комнатной температуры до 60 °С. Полученные результаты могут стать основой для масштабирования процессов получения микроэмульсий и жидких кристаллов в системах с лецитином и растительными маслами до опытно-промышленного уровня.*

**Ключевые слова:** обратные микроэмульсии, ламеллярные жидкие кристаллы, лецитин, растительные масла, эфирные масла, наноструктурированные носители лекарственных веществ

## OBTAINING MICROEMULSIONS AND LIQUID CRYSTALS IN SYSTEMS WITH LECITHIN AND VEGETABLE OILS

N.M. Murashova, H.T. Nguyen, E.K. Sharapova

Nataliya M. Murashova (ORCID 0000-0003-1284-5302)\*, Huu Tung Nguyen, Ekaterina K. Sharapova

Department of Nanomaterials and Nanotechnology, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya sq., 9, Moscow, 125047, Russia

E-mail: namur\_home@mail.ru \*, ng.huutung27@gmail.com, kate.dronova@ya.ru

*Methods have been developed for obtaining reverse microemulsions and lamellar liquid crystals in the systems with lecithin and vegetable oils, taking into account the similarity of these self-organizing nanostructures and the possibility of using the same equipment and technological*

*operations. To obtain microemulsions, it is proposed to dissolve lecithin in a mixture of vaseline oil and vegetable oil at a temperature of 50 °C, and then sequentially add essential oil and oleic acid, and then water, to the oil solution of lecithin at room temperature. To obtain liquid crystals, it is proposed to simultaneously dissolve half of the lecithin in oil at a temperature of 60 °C, and disperse the other half of the lecithin in water at room temperature, and then mix the water and oil parts at room temperature. When obtaining microemulsions and liquid crystals, you can use the same equipment - a reactor with a stirrer and heating. Both methods make it possible to introduce into the composition water-soluble biologically active substances that are unstable to heating, since the introduction of water or an aqueous solution occurs at room temperature. The microemulsion obtained by the developed method in the system lecithin - oleic acid - vaseline oil - soybean oil - turmeric essential oil - water had a hydrodynamic diameter of droplets  $10 \pm 2$  nm, a viscosity of the order of tenths of Pa·s. It was stable in the temperature range from room temperature to 65 °C. Liquid crystals in the system lecithin - avocado oil - tea tree essential oil - water had a lamellar structure. Their viscosity significantly decreased with the growth of shear rate and amounted to hundreds and thousands of Pa·s in the shear rate range of 0.1 -  $10$  s<sup>-1</sup>. There were no phase transitions and intensive evaporation of any components during heating from room temperature to 60 °C. The results obtained can become the basis for scaling up the processes of preparation of microemulsions and liquid crystals in systems with lecithin and vegetable oils to a pilot industrial level.*

**Key words:** reverse microemulsions, lamellar liquid crystals, lecithin, vegetable oils, essential oils, drug nanocarriers

**Для цитирования:**

Мурашова Н.М., Нгуен Х.Т., Шарапова Е.К. Получение микроэмульсий и жидких кристаллов в системах с лецитином и растительными маслами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2023. Т. 66. Вып. 9. С. 96–103. DOI: 10.6060/ivkkt.20236609.6768.

**For citation:**

Murashova N.M., Nguyen H.T., Sharapova E.K. Obtaining microemulsions and liquid crystals in systems with lecithin and vegetable oils. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 9. P. 96–103. DOI: 10.6060/ivkkt.20236609.6768.

**ВВЕДЕНИЕ**

Самоорганизующиеся наноструктуры поверхностно-активных веществ (ПАВ), такие как микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы, являются перспективными носителями для адресной доставки лекарственных веществ. Поскольку они содержат водную и масляную фазу, их достоинством является возможность одновременного включения как водо- так и маслорастворимых биологически активных веществ. Чаще всего микроэмульсии и жидкие кристаллы разрабатываются для перорального введения и для нанесения на кожу и на слизистые оболочки, их предлагают для создания препаратов местного действия и для трансдермального введения лекарственных веществ [1-5].

Микроэмульсии – термодинамически устойчивые дисперсии масла и воды, содержащие капли нанометрового размера, стабилизированные поверхностно-активным веществом (веществами). Микроэмульсии оптически прозрачны, они изотропны на макроуровне, но являются гетерогенными системами на уровне нанометров. Размер капель микроэмульсий составляет единицы и десятки

нм, для обратных микроэмульсий он обычно линейно возрастает с увеличением мольного соотношения воды и ПАВ [6]. Лиотропные жидкие кристаллы – это термодинамически устойчивые упорядоченные наноструктуры, возникающие в смеси поверхностно-активных веществ с одним или несколькими растворителями. В отличие от липосом, микроэмульсии и жидкие кристаллы образуются самопроизвольно при смешивании необходимых компонентов, и при неизменном составе и температуре могут существовать неограниченно долго. Следствием термодинамической стабильности являются их достоинства с точки зрения технологии – простые методы получения, зависимость свойств только от состава системы и их независимость от условий смешивания компонентов, возможность длительных сроков хранения, хорошая воспроизводимость свойств. Серьезным недостатком микроэмульсий и лиотропных жидких кристаллов является высокая концентрация ПАВ. Для их широкого использования в медицине необходим подбор нетоксичных биосовместимых компонентов.

Для разработки носителей лекарственных веществ можно применять наноструктуры леци-

тина – распространенного ПАВ природного происхождения, основного липидного компонента клеточных мембран [7]. Носители лекарственных веществ в форме микроэмульсий и жидких кристаллов лецитина обладают такими достоинствами, как биосовместимость, возможность солюбилизации биологически активных веществ с сохранением их активности, способность ускорять транспорт через кожу. В последнее время описан целый ряд примеров использования микроэмульсий и жидких кристаллов лецитина как носителей водо- и маслорастворимых биологически активных веществ [8-12].

Для получения микроэмульсий и жидких кристаллов лецитина можно использовать растительные и эфирные масла, пригодные для нанесения на кожу, и доступные по цене коммерческие препараты лецитина, в том числе фосфолипидные концентраты с содержанием лецитина 22 мас. %. Были разработаны композиции для использования в медицине и косметике в форме обратных микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – вазелиновое масло – растительное масло – эфирное масло – вода и в виде ламеллярных жидких кристаллов в системах лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода [13-17]. Качественный состав этих систем обладает определенным сходством: они содержат лецитин (в виде фосфолипидного концентрата), воду, растительное и эфирное масло, а различная структурная организация обеспечивается различиями в их количественном составе и наличием или отсутствием олеиновой кислоты. Олеиновая кислота входит в состав микроэмульсий в качестве второго ПАВ (соПАВ), ее присутствие обеспечивает переход от обратных цилиндрических мицелл к обратной микроэмульсии с размером капель в несколько нм, способной солюбилизировать до 17 мас. % воды [18]. Методы получения микроэмульсий и жидких кристаллов должны обладать определенным сходством, для их производства может применяться одинаковое оборудование.

Целью работы является разработка методов получения обратных микроэмульсий и ламеллярных жидких кристаллов в системах с лецитином и растительными маслами, учитывающих сходство этих самоорганизующихся наноструктур и возможность применения одинакового оборудования и технологических операций.

#### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для получения микроэмульсий и жидких кристаллов использовали соевый лецитин «Мосле-

цитин» (ООО «Витапром», Россия), который содержит 97 мас. % фосфолипидов, в том числе 22 мас. % фосфатидилхолина (лецитина), олеиновая кислота квалификации «ч» («Химмед», Россия), медицинское вазелиновое масло (ОАО «Казанская фармацевтическая фабрика», Россия), масло авокадо *Persea gratissima* и масло чайного дерева *Melaleuca alternifolia* (ООО «Ботаника», Россия), соевое масло (Cj Cheiljedang, Республика Корея), масло куркумы *Curcuma longa* (Ha Noi Natural Essential Oil, JSC, Вьетнам). Дистиллированная вода была получена стандартным методом.

Гидродинамический диаметр капель микроэмульсии определяли методом динамического светорассеяния с помощью анализатора размера частиц Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания) при  $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Перед измерением образец термостатировали в течение 20 мин, измерения повторяли не менее трех раз.

Наличие ламеллярной жидкокристаллической структуры определяли с помощью поляризационного оптического микроскопа «AxioStar plus» (Zeiss, Германия) при комнатной температуре.

Измерение динамической вязкости образцов проводили при помощи ротационного вискозиметра (реометра) Haake Viscotester iQ, измерительное устройство типа «коаксиальные цилиндры» CC25 DIN/Ti при возрастании скорости сдвига. Перед измерением образец термостатировали в течение 15 мин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия и термогравиметрический анализ образцов проводились параллельно на синхронном термическом анализаторе STA 449 F5 Jupiter («Netzsch – Geratebau GmbH», Германия). Образцы нагревали от 25 до 130  $^{\circ}\text{C}$  при скорости нагрева 1 К/мин. Результаты обрабатывались с помощью программного обеспечения прибора.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

##### *Обратные микроэмульсии*

Метод получения обратных микроэмульсий в системах лецитин – олеиновая кислота – смесь масел – вода был разработан на примере микроэмульсии, содержащей соевое масло и эфирное масло куркумы. Эфирное масло куркумы, получаемое из корневища куркумы длиной *Curcuma longa*, содержит такие секвитерпены, как  $\beta$ -турмерон и  $\alpha$ -турмерон, а также полифенол куркумин, обладающий противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [19, 20]. Микроэмульсии в системе лецитин – Tween 80 – соевое масло – вода,

содержащие куркумин, предлагались для его перорального введения [21]. Состав образца микроэмульсии был следующий (масс. %): лецитин – 9,8; вазелиновое масло – 39,7; соевое масло – 39,7; масло куркумы – 4,4; олеиновая кислота – 4,4; вода – 2,0.

Технологическая схема получения микроэмульсии в системе лецитин – вазелиновое масло – соевое масло – эфирное масло куркумы – вода представлена на рис. 1. Согласно разработанному методу, производится последовательное добавление компонентов микроэмульсии в масляную фазу. Процесс получения микроэмульсии в лабораторном масштабе (разовое производство 100 г препарата) включает следующие основные операции.

#### 1. Растворение лецитина в масле.

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

#### 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 ( $25 \pm 1$  °С) 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 ч.

#### 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 ( $25 \pm 1$  °С). Процесс проводят до полного исчезновения капель воды и образования однородного оптически прозрачного образца микроэмульсии. Контроль полноты солюбилизации – визуально и при помощи оптической микроскопии. Продолжительность операции составляет 4-5 ч.

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

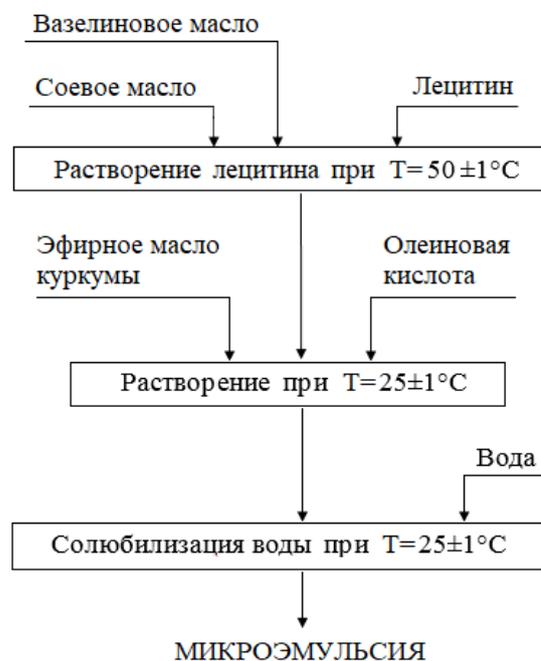


Рис. 1. Технологическая схема получения микроэмульсии  
Fig. 1. Technological scheme of the microemulsion obtaining

Согласно данным динамического светорассеяния, гидродинамический диаметр капель полученной микроэмульсии был  $10 \pm 2$  нм, частиц и капель микронных размеров в образце обнаружено не было, результаты трех измерений хорошо воспроизводятся. Такой размер капель является характерным для обратных микроэмульсий [6]. Вязкость микроэмульсии незначительно зависела от скорости сдвига и в диапазоне скоростей сдвига  $1,0-100$  с<sup>-1</sup> составляла  $0,11$  Па·с при  $T = 25$  °С и  $0,06$  Па·с при  $T = 37$  °С.

Термическая устойчивость полученной микроэмульсии была проанализирована методом синхронного термического анализа, т.е. сочетания дифференциальной сканирующей калориметрии с термогравиметрией (рис. 2). Интервал температур был выбран от комнатной до 130 °С.

При нагревании образца микроэмульсии от комнатной температуры до 130 °С фазовые переходы и химические реакции отсутствуют. Потеря примерно 1 % массы происходит при нагревании до 65 °С. Плавная потеря массы образца, которая наблюдается при повышении температуры до 130 °С, составляет 2,5 масс. %, остаточная масса была 97,5%. Это изменение массы объясняется испарением из образца воды (2 масс. %) и компонентов

эфирного масла чайного дерева. При нагревании образца микроэмульсии до 60 °С изменения цвета, помутнения или расслаивания не наблюдалось. Таким образом, разработанная микроэмульсия стабильна в интервале температур 25-65 °С. Значит, она устойчива при температуре человеческого тела, и ее можно транспортировать и хранить без специальных охлаждающих установок в жаркую погоду.

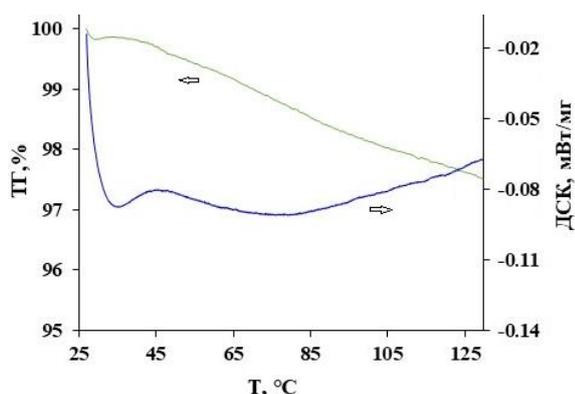


Рис. 2. Результаты термического анализа микроэмульсии. Состав образца (мас. %): лецитин – 9,8; вазелиновое масло – 39,7; соевое масло – 39,7; масло куркумы – 4,4; олеиновая кислота – 4,4; вода – 2,0

Fig. 2. Results of the thermal analysis of the microemulsion. Sample composition (wt. %): lecithin - 9.8; vaseline oil - 39.7; soybean oil - 39.7; turmeric oil - 4.4; oleic acid - 4.4; water - 2.0

#### Ламеллярные жидкие кристаллы

Методика получения ламеллярных жидких кристаллов в системах лецитин – смесь масел – вода была разработана на примере композиции, содержащей масло авокадо и эфирное масло чайного дерева. Масло чайного дерева обладает антибактериальными и ранозаживляющими свойствами, основным бактерицидным компонентом является терпинен-4-ол [22]. Ранее ламеллярные жидкие кристаллы в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода были успешно опробованы в качестве основы для ранозаживляющего средства [14, 15]. Состав образца жидких кристаллов был следующий, масс. %: лецитин – 70,0; масло авокадо – 10,0; масло чайного дерева – 5,0; вода – 15,0.

Технологическая схема получения жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода представлена на рис. 3. Согласно разработанному методу, производится параллельное приготовление масляной и водной части и затем их смешивание. Процесс получения жидких кристаллов в лабораторном масштабе (разовое производство 100 г препарата) включает следующие основные операции.

#### 1. Растворение лецитина в масле авокадо.

В стеклянный стакан, содержащий половину от необходимого количества лецитина, наливают нужное количество масла авокадо. Растворение лецитина в масле производится при температуре  $60 \pm 1$  °С при перемешивании со скоростью 500 об/мин при помощи лопастной мешалки. Контроль полноты растворения – визуально, по исчезновению частиц твердой фазы. Время проведения процесса составляет 6-8 ч в зависимости от крупности гранул лецитина.

#### 2. Растворение эфирного масла чайного дерева в масляном растворе лецитина.

Растворение эфирного масла чайного дерева в масляном растворе лецитина производится при комнатной температуре ( $25 \pm 1$  °С) при перемешивании со скоростью 300 об/мин при помощи лопастной мешалки. Комнатная температура требуется из-за склонности компонентов эфирного масла к окислению и испарению при повышенных температурах. Продолжительность операции составляет 0,1 ч.

#### 3. Диспергирование лецитина в воде.

В стеклянный стакан, содержащий другую половину лецитина, наливают необходимое количество воды. Вместо воды можно использовать водный раствор биологически активных веществ. Диспергирование лецитина в воде производится при температуре  $25 \pm 1$  °С при перемешивании со скоростью 500 об/мин при помощи лопастной мешалки. Контроль полноты диспергирования – визуально, по исчезновению частиц твердой фазы и образованию однородной кашицеобразной массы. Время проведения процесса составляет 2-4 ч в зависимости от крупности гранул лецитина.

#### 4. Смешивание водной и масляной части.

В стеклянный стакан, содержащий смесь лецитина и воды, переносят раствор лецитина в масле авокадо и масле чайного дерева. Смешивание водной и масляной фазы производится при комнатной температуре ( $25 \pm 1$  °С) при перемешивании со скоростью 500 об/мин при помощи лопастной мешалки до образования однородного образца жидких кристаллов. Контроль полноты смешивания фаз и образования жидких кристаллов – визуально и при помощи оптической поляризационной микроскопии. Время проведения процесса 1 ч.

Готовые жидкие кристаллы фасуют и упаковывают в стеклянные или пластмассовые баночки или в тубики. Потери компонентов при получении 100 г жидких кристаллов составили 3,0 г.

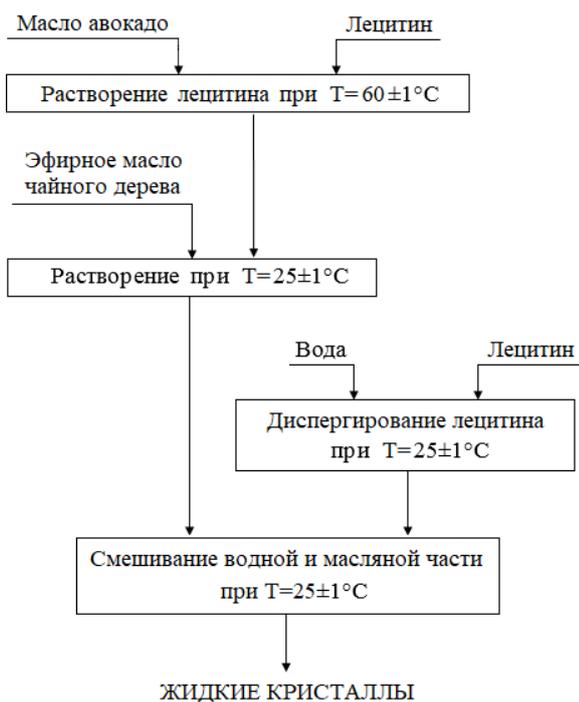


Рис. 3. Технологическая схема получения жидких кристаллов  
Fig. 3. Technological scheme of the liquid crystals obtaining

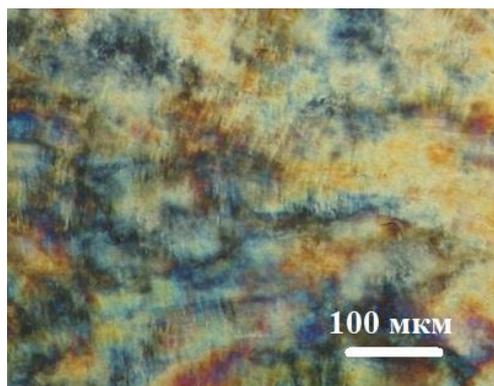


Рис. 4. Микрофотография текстуры образца, содержащего, мас. %: лецитин – 70,0; масло авокадо – 10,0; масло чайного дерева – 5,0; вода – 15,0.  $T=25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , скрещенные поляризаторы  
Fig. 4. Microphotograph of texture of the sample containing, wt. %: lecithin – 70.0; avocado oil – 10.0; tea tree oil – 5.0; water – 15.0.  $T=25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , crossed polarizers

Согласно данным поляризационной оптической микроскопии (рис. 4), текстура полученного образца соответствовала ламеллярным жидким кристаллам [16, 23]. Вязкость жидких кристаллов значительно снижалась при возрастании скорости сдвига; в диапазоне скоростей сдвига  $0,1 - 10\text{ c}^{-1}$  она составляла сотни и тысячи Па·с при температуре 25 и  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Например, при  $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$  при скоростях сдвига  $0,12$  и  $1,09$  и  $10,0\text{ c}^{-1}$  вязкость была  $2577$ ,  $127$  и  $65\text{ Па}\cdot\text{с}$  соответственно, при  $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$  при тех же скоростях сдвига –  $755$ ,  $193$  и  $36\text{ Па}\cdot\text{с}$ . Такие значения вязкости и ее зависимость от скорости сдвига характерны для ламеллярных жидких

кристаллов в системах лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода [16, 17].

Чтобы определить границы термической стабильности разработанного жидкокристаллического носителя и выявить возможные фазовые переходы, полученный образец был исследован методом синхронного термического анализа (рис. 5). Интервал температур был выбран от комнатной до  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

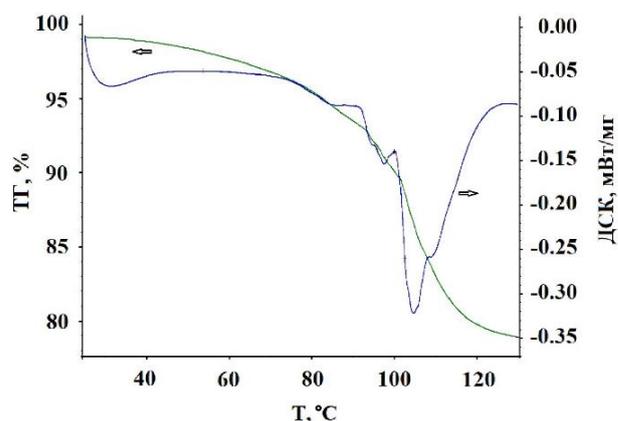


Рис. 5. Результаты термического анализа жидких кристаллов. Состав образца (мас. %): лецитин - 70, масло авокадо – 10, масло чайного дерева – 5, вода – 15

Fig. 5. Results of the thermal analysis of the liquid crystals. Sample composition (wt. %): lecithin - 70; avocado oil - 10; tea tree oil - 5; water - 15

По мере повышения температуры потеря массы связана с испарением воды и компонентов эфирного масла чайного дерева. Интенсивная потеря массы образца (более 1%) начинается после  $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , аналогично данным, полученным для микроэмульсии. Остаточная масса равна  $78,91\%$ , что указывает на то, что испарились вода и часть компонентов масел. На ДСК-кривой обнаружены 4 пика: первый при  $T = 73,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , второй при  $T = 92,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ , третий при  $T = 95,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ , четвертый при  $T = 101,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Очевидно, четвертый пик при  $T = 101,2\text{ }^{\circ}\text{C}$  – эндотермический процесс, который сопровождается потерей массы образца примерно на 15%, объясняется испарением воды. Можно предположить, что остальные три пика связаны с фазовыми переходами в жидких кристаллах и (или) с окислением лецитина и других фосфолипидов. Например, для образца ламеллярных жидких кристаллов, содержащего 50 масс. % лецитина, 45 масс. % вазелинового масла, 4 масс. % пропиленгликоля и 1 масс. % воды, наблюдался фазовый переход при температуре примерно  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  [24].

Таким образом, показано, что для жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода отсутствуют

фазовые переходы и интенсивное испарение каких-либо компонентов при нагревании от комнатной температуры до 60 °С. Это значит, что разработанный жидкокристаллический носитель пригоден для медицинского применения: он устойчив при температуре человеческого тела, его можно транспортировать и хранить без специальных охлаждающих установок в жаркую погоду.

#### *Сходство и различие методов*

Разработанные методы получения обратных микроэмульсий и ламеллярных жидких кристаллов в системах с лецитином и растительными маслами обладают существенным сходством. Поскольку микроэмульсии и жидкие кристаллы являются самоорганизующимися наноструктурированными системами, то основные технологические операции для их получения – это растворение лецитина в масле при повышенной температуре (50-60 °С) и последующее введение других компонентов при комнатной температуре. При получении микроэмульсий и жидких кристаллов можно использовать одинаковое оборудование – реактор с мешалкой и подогревом. Оба метода позволяют вводить в состав композиции водорастворимые биологически активные вещества, неустойчивые к нагреванию, поскольку введение воды или водного раствора происходит при комнатной температуре.

Для жидких кристаллов растворение лецитина в масле происходит дольше, при более интенсивном перемешивании и более высокой температуре, поскольку концентрация лецитина в них существенно выше, чем в микроэмульсии. Микроэмульсия содержит небольшое количество воды, поэтому удобнее последовательно добавлять в масляный раствор лецитина сначала эфирное масло и олеиновую кислоту, а затем воду (или водный раствор биологически активных веществ) и проводить сольubilизацию воды при комнатной температуре и перемешивании. Жидкие кристаллы содержат сравнимые количества воды и масел, поэтому удобнее параллельно растворять половину лецитина в масле при повышенной температуре, а половину диспергировать в воде при комнатной температуре, и затем проводить смешивание водной и масляной части при комнатной температуре.

Полученные результаты могут стать основой для масштабирования процессов получения микроэмульсий и жидких кристаллов в системах с лецитином и растительными маслами до опытно-промышленного уровня.

#### ВЫВОДЫ

Разработаны методы получения обратных микроэмульсий и ламеллярных жидких кристаллов в системах с лецитином и растительными маслами, учитывающие сходство этих самоорганизующихся наноструктур и возможность применения одинакового оборудования и технологических операций. Основные технологические операции – это растворение лецитина в растительном масле (для жидких кристаллов) или смеси вазелинового и растительного масла (для микроэмульсий) при температуре 50-60 °С и последующее введение других компонентов при комнатной температуре. Для получения микроэмульсий предложено при комнатной температуре последовательно вводить в масляный раствор лецитина компоненты, неустойчивые к нагреванию – эфирное масло и олеиновую кислоту, а затем добавлять воду. Для получения жидких кристаллов предложено параллельно растворять половину лецитина в масле при повышенной температуре, а половину диспергировать в воде при комнатной температуре, и затем проводить смешивание водной и масляной части. Основное оборудование одинаково для обеих рассмотренных систем – это реактор с мешалкой и подогревом. Методом синхронного термического анализа показано, что полученные образцы микроэмульсии и жидких кристаллов были устойчивы при нагревании от комнатной температуры до 60 °С. Размер капель обратной микроэмульсии был  $10 \pm 2$  нм, жидкие кристаллы имели ламеллярную структуру. Вязкость микроэмульсии составляла величины порядка десятых долей Па·с, жидких кристаллов – сотни и тысячи Па·с в диапазоне скоростей сдвига  $0,1-10$  с<sup>-1</sup>, что характерно для таких систем.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

*The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Fanun M.** // *Curr. Opin. Colloid. In.* 2012. V. 17. N 5. P. 306–313. DOI: 10.1016/j.cocis.2012.06.001.
2. **Lawrence M.J., Rees G.D.** // *Adv. Drug Deliver Rev.* 2012. V. 64. P. 175. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.018.

#### REFERENCES

1. **Fanun M.** // *Curr. Opin. Colloid In..* 2012. V. 17. N 5. P. 306–313. DOI: 10.1016/j.cocis.2012.06.001.
2. **Lawrence M.J., Rees G.D.** // *Adv. Drug Deliver Rev.* 2012. V. 64. P. 175. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.018.

3. Callender S.P., Mathews J.A., Kobernyk K., Wettig S.D. // *Int. J. Pharm.* 2017. V. 526. N 1-2. P. 425-442. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.005.
4. Rajabalaya R., Musa M.N., Kifli N., David S.R. // *Drug Design, Development Therapy.* 2017. V. 11. P. 393-406. DOI: 10.2147/DDDT.S103505.
5. Rapalli V.K., Waghule T., Hans N., Mahmood A., Gorantla S., Dubey S.K., Singhvi G. // *J. Mol. Liq.* 2020. V. 315. P. 113771. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.113771.
6. Полякова А.С., Мурашова Н.М. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 2. С. 66-72. DOI: 10.6060/ivkkt.20216402.6287.
7. Singh R.P., Gangadharappa H.V., Mruthunjaya K. // *J. Drug Deliv. Sci. Tec.* 2017. V. 39. P. 166-179. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.03.027.
8. Yuan J.S., Ansari M., Samaan M., Acosta E.M. // *Int. J. Pharm.* 2008. V. 349. N 1-2. P. 130-143. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.07.047.
9. Changez M., Varshney M., Chander J., Dinda A.M. // *Colloid. Surf. B.* 2006. V. 50. N 1. P. 18-25. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2006.03.018.
10. Savić V., Todosijević M., Ilić T., Lukić M., Mitsou E., Papadimitriou V., Avramiotis S., Marković B., Cekić N., Savić S. // *Int. J. Pharm.* 2017. V. 529. N 1-2. P. 491-505. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.036.
11. Gosenca M., Bešter-Rogač M., Gašperlin M. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013. V. 50. N 1. P. 114-122. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.029.
12. Li X., Li Y., Wang Z. // *J. Disper. Sci. Technol.* 2018. V. 39. N 10. P. 1476-1484. DOI: 10.1080/01932691.2017.1417134.
13. Мурашова Н.М., Трофимова Е.С., Костюченко М.Ю., Мезина Е.Д., Юртов Е.В. // *Росс. нанотехнологии.* 2019. Т. 14. № 1-2. С. 69-75. DOI: 10.1134/S1995078019010075.
14. Basov A., Fedulova L., Vasilevskaya E., Trofimova E., Murashova N., Dzhimak S. // *Saudi J. Biol. Sci.* 2021. V. 28. N 3. P. 1826-1834. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.12.028.
15. Федуллова Л.В., Мурашова Н.М., Василевская Е.Р., Пchelкина В.А., Новикова А.А., Юртов Е.В. // *Биофарм. журн.* 2019. Т. 11. № 5. С. 19-23.
16. Мурашова Н.М., Новикова А.А. // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2022. Т. 22. № 2. С. 32-41. DOI: 10.18083/LCAppl.2022.2.32.
17. Мурашова Н.М., Королева Е.А., Токарева Т.С., Шулаев С.В. // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2023. Т. 23. № 1. С. 5-15. DOI: 10.18083/LCAppl.2023.1.5.
18. Murashova N.M., Prokopova L.A., Trofimova E.S., Yurtov E.V. // *J. Surfactants Deterg.* 2018. V. 21. N 5. P. 635-645. DOI: 10.1002/jsde.12170.
19. Ivanović M., Makoter K., Islamčević Razboršek M. // *Plants.* 2021. V. 10. N 3. P. 501. DOI: 10.3390/plants10030501.
20. Kocaadam B., Şanlıer N. // *Crit. Rev. Food Sci.* 2017. V. 57. N 13. P. 2889-2895. DOI: 10.1080/10408398.2015.107719.
21. Lin C.-C., Lin H.-Y., Chi M.-H., Shen C.-M., Chen H.-W., Yang W.-J., Lee M.-H. // *Food Chem.* 2014. V. 154. P. 282-290. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.01.012.
22. Lee C.-J., Chen L.-W., Chen L.-G., Chang T.-L., Huang C.-W., Huang M.-C., Wang C.-C. // *J. Food Drug. Anal.* 2013. V. 21. N 2. P. 169-176. DOI: 10.1016/j.jfda.2013.05.007.
23. Dierking I. Textures of liquid crystals. KGaA, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2003. 218 p. DOI: 10.1002/3527602054.
24. Саутина Н.В., Губайдуллин А.Т., Галяметдинов Ю.Г. // *Журн. прикл. химии.* 2017. Т. 90. № 11. С. 1482-1488. DOI: 10.1134/S1070427217110106.
3. Callender S.P., Mathews J.A., Kobernyk K., Wettig S.D. // *Int. J. Pharm.* 2017. V. 526. N 1-2. P. 425-442. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.005.
4. Rajabalaya R., Musa M.N., Kifli N., David S.R. // *Drug Design, Development Therapy.* 2017. V. 11. P. 393-406. DOI: 10.2147/DDDT.S103505.
5. Rapalli V.K., Waghule T., Hans N., Mahmood A., Gorantla S., Dubey S.K., Singhvi G. // *J. Mol. Liq.* 2020. V. 315. P. 113771. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.113771.
6. Polyakova A.S., Murashova N.M. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2021. V. 64. N 2. P. 66-72 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216402.6287.
7. Singh R.P., Gangadharappa H.V., Mruthunjaya K. // *J. Drug Deliv. Sci. Tec.* 2017. V. 39. P. 166-179. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.03.027.
8. Yuan J.S., Ansari M., Samaan M., Acosta E.M. // *Int. J. Pharm.* 2008. V. 349. N 1-2. P. 130-143. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.07.047.
9. Changez M., Varshney M., Chander J., Dinda A.M. // *Colloid. Surf. B.* 2006. V. 50. N 1. P. 18-25. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2006.03.018.
10. Savić V., Todosijević M., Ilić T., Lukić M., Mitsou E., Papadimitriou V., Avramiotis S., Marković B., Cekić N., Savić S. // *Int. J. Pharm.* 2017. V. 529. N 1-2. P. 491-505. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.036.
11. Gosenca M., Bešter-Rogač M., Gašperlin M. // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013. V. 50. N 1. P. 114-122. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.029.
12. Li X., Li Y., Wang Z. // *J. Disper. Sci. Technol.* 2018. V. 39. N 10. P. 1476-1484. DOI: 10.1080/01932691.2017.1417134.
13. Murashova N.M., Trofimova E.S., Kostyuchenko M.Yu., Mezina E.D., Yurtov E.V. // *Nanobiotechnol. Rep.* 2019. V. 14. N 1-2. P. 68. DOI: 10.1134/S1995078019010075.
14. Basov A., Fedulova L., Vasilevskaya E., Trofimova E., Murashova N., Dzhimak S. // *Saudi J. Biol. Sci.* 2021. V. 28. N 3. P. 1826-1834. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.12.028.
15. Fedulova L.V., Murashova N.M., Vasilevskaya E.R., Pchelkina V.A., Novikova A.A., Iyrto E.V. // *Biofarm. Zhurn.* 2019. V. 11. N 5. P. 19-23 (in Russian).
16. Murashova N.M., Novikova A.A. // *Zhidk. Krist. Prakt. Ispolzov.* 2022. V. 22. N 2. P. 32-41 (in Russian). DOI: 10.18083/LCAppl.2022.2.32.
17. Murashova N.M., Koroleva E.A., Tokareva T.S., Shulaev S.V. // *Zhidk. Krist. Prakt. Ispolzov.* 2023. V. 23. N 1. P. 5-15 (in Russian). DOI: 10.18083/LCAppl.2023.1.5.
18. Murashova N.M., Prokopova L.A., Trofimova E.S., Yurtov E.V. // *J. Surfactants Deterg.* 2018. V. 21. N 5. P. 635-645. DOI: 10.1002/jsde.12170.
19. Ivanović M., Makoter K., Islamčević Razboršek M. // *Plants.* 2021. V. 10. N 3. P. 501. DOI: 10.3390/plants10030501.
20. Kocaadam B., Şanlıer N. // *Crit. Rev. Food Sci.* 2017. V. 57. N 13. P. 2889-2895. DOI: 10.1080/10408398.2015.107719.
21. Lin C.-C., Lin H.-Y., Chi M.-H., Shen C.-M., Chen H.-W., Yang W.-J., Lee M.-H. // *Food Chem.* 2014. V. 154. P. 282-290. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.01.012.
22. Lee C.-J., Chen L.-W., Chen L.-G., Chang T.-L., Huang C.-W., Huang M.-C., Wang C.-C. // *J. Food Drug. Anal.* 2013. V. 21. N 2. P. 169-176. DOI: 10.1016/j.jfda.2013.05.007.
23. Dierking I. Textures of liquid crystals. KGaA, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2003. 218 p. DOI: 10.1002/3527602054.
24. Sautina N.V., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Y.G. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2017. V. 90. N 11. P. 1789-1794. DOI: 10.1134/S1070427217110106.

Поступила в редакцию (Received) 22.11.2022

Принята к опубликованию (Accepted) 11.05.2023