

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ СИНТЕЗА НА СРЕДНИЙ ГИДРОДИНАМИЧЕСКИЙ РАДИУС МИЦЕЛЛ ВИТАМИНА Е (АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛ АЦЕТАТ)****А.В. Блинов, А.А. Нагдалян, А.А. Гвозденко, А.Б. Голик, К.С. Сляднева, М.А. Пирогов**

Андрей Владимирович Блинов (ORCID 0000-0002-47018633), Алексей Алексеевич Гвозденко (ORCID 0000-00017763-5520), Алексей Борисович Голик (ORCID 0000-0003-2580-9474), Кристина Сергеевна Сляднева (ORCID 0000-00030447-0272), Максим Александрович Пирогов (ORCID 0000-0001-92176262)

Кафедра физики и технологии наноструктур и материалов, Физико-технический факультет, Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1, Ставрополь, Российская Федерация, 355017

E-mail: blinov.a@mail.ru, gvozdenko.1999a@gmail.com, lexgoldman@gmail.com, kristina.shagina.02@bk.ru, pirogov.m2002@gmail.com

Андрей Ашотович Нагдалян (ORCID 0000-0002-6782-2821)\*

Кафедра пищевых технологий и инжиниринга, Факультет пищевой инженерии и биотехнологий, Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Кулакова, 2, Ставрополь, 355017

Санкт-Петербургский государственный аграрный университет, Петербургское шоссе, 2, Пушкин, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 196601

E-mail: geniando@yandex.ru\*

*Цель работы – исследование влияния параметров синтеза на средний гидродинамический радиус мицелл витамина Е (альфа-токоферол ацетат). Проводили многофакторный эксперимент, включающий три входных параметра и три уровня варьирования. В качестве входных параметров выбраны: температура синтеза ( $t$ ), концентрация витамина Е ( $C(E)$ ) и концентрация ПАВ (Tween 80 или Kolliphor HS 15) –  $C(ПАВ)$ . В качестве выходного параметра рассматривали средний гидродинамический радиус ( $R_{cp}$ ). В рамках исследования влияния параметров синтеза на средний гидродинамический радиус мицелл витамина Е, стабилизированных Kolliphor HS 15, установлено, что при увеличении температуры среды происходит пропорциональный рост среднего гидродинамического радиуса мицелл наноэмульсий витамина Е. Зависимость среднего гидродинамического радиуса мицелл наноэмульсий от концентрации витамина Е имеет параболический вид. Зависимость  $R_{cp}$  мицелл наноэмульсий витамина Е от концентрации Kolliphor HS 15 имеет вид параболы, ветви которой направлены вниз. Оптимальные условия для получения наноэмульсий витамина Е, стабилизированных Kolliphor HS 15, в которых  $R_{cp} \leq 100$  нм:  $t = 30 - 35$  °С,  $C(Kolliphor HS 15) = 0,05 - 0,15$  или  $0,45 - 0,55$  мг/мл,  $C(E) = 0,4 - 0,5$  мг/мл. В рамках исследования влияния параметров синтеза на средний гидродинамический радиус мицелл витамина Е, стабилизированных Tween 80, установлено, что зависимость выходного параметра  $R_{cp}$  от температуры среды и концентрации Tween 80 имеет линейный вид. Наименьший средний гидродинамический радиус мицелл наноэмульсий витамина Е, стабилизированных Tween 80, наблюдается в области с  $C(Tween 80) = 0,4 - 0,5$  мг/мл и  $t = 30 - 35$  °С, наибольший средний гидродинамический радиус мицелл наноэмульсий витамина Е, стабилизированных Tween 80 – в области с  $C(Tween 80) = 0,1 - 0,2$  мг/мл и  $t = 65 - 70$  °С. При высоких концентрациях Tween 80 наблюдалось образование образцов с высокой вязкостью ( $\eta = 6000 - 8000$  сП), что свидетельствует о формировании жидкокристаллических структур. Зависимость  $R_{cp}$  мицелл наноэмульсий витамина Е от концентрации витамина Е имеет вид параболы, ветви которой направлены вниз. Оптимальные условия для получения наноэмульсий витамина Е, стабилизированных Tween 80, с минимальным значением среднего гидродинамического радиуса мицелл:  $t = 30 - 35$  °С,  $C(Tween 80) = 0,4 - 0,5$  мг/мл,  $C(E) = 0,1 - 0,2$  мг/мл и  $0,6 - 0,7$  мг/мл.*

**Ключевые слова:** наноэмульсии, витамин Е, влияние параметров, фотонно-корреляционная спектроскопия

## STUDY OF THE INFLUENCE OF SYNTHESIS PARAMETERS ON THE AVERAGE HYDRODYNAMIC RADIUS OF VITAMIN E (ALPHA-TOCOPHEROL ACETATE) MICELLES

A.V. Blinov, A.A. Nagdalyan, A.A. Gvozdenko, A.B. Golik, K.S. Slyadneva, M.A. Pirogov

Andrey V. Blinov (ORCID 0000-0002-47018633), Alexey A. Gvozdenko (ORCID 0000-00017763-5520), Alexey B. Golik (ORCID 0000-0003-2580-9474), Kristina S. Slyadneva (ORCID 0000-00030447-0272), Maxim A. Pirogov (ORCID 0000-0001-92176262)

Department of Physics and Technology of Nanostructures and Materials, Faculty of Physics and Technology, NCFU, Pushkin st., 1, Stavropol, 355017, Russia

E-mail: blinov.a@mail.ru, gvozdenko.1999a@gmail.com, lexgoldman@gmail.com, kristina.shagina.02@bk.ru, pirogov.m2002@gmail.com

Andrey A. Nagdalyan (ORCID 0000-0002-6782-2821)\*

Department of Food Technology and Engineering, Faculty of Food Engineering and Biotechnology, NCFU, Kulakova st., 2, Stavropol, 355017, Russia

Saint-Petersburg State Agrarian University, Petersburg highway, 2, Pushkin, St. Petersburg, 196601, Russia

E-mail: geniando@yandex.ru\*

*The aim of this work is to study the effect of synthesis parameters on the average hydrodynamic radius of vitamin E micelles (alpha-tocopherol acetate). A multivariate experiment was carried out, including 3 input parameters and 3 levels of variation. The following parameters were chosen as input parameters: synthesis temperature ( $t$ ), vitamin E concentration ( $C(E)$ ) and surfactant concentration (Tween 80 or Kolliphor HS 15) -  $C$  (surfactant). The average hydrodynamic radius ( $R_{sr}$ ) was considered as an output parameter. As part of the study of the effect of the synthesis parameters on the average hydrodynamic radius of vitamin E micelles stabilized by Kolliphor HS 15, it was found that an increase in the medium temperature leads to a proportional increase in the average hydrodynamic radius of micelles of vitamin E nanoemulsions stabilized by Kolliphor HS 15. Dependence of the average hydrodynamic radius of micelles of nanoemulsions on the concentration of vitamin E has a parabolic appearance. The dependence of  $R_{sr}$  of micelles of vitamin E nanoemulsions on the concentration of Kolliphor HS 15 has the form of a parabola, the branches of which are directed downward. Optimal conditions for obtaining vitamin E nanoemulsions stabilized by Kolliphor HS 15, in which  $R_{sr} \leq 100$  nm:  $t = 30 - 35$  °C,  $C$  (Kolliphor HS 15) = 0.05 - 0.15 or 0.45 - 0.55 mg/ml,  $C(E) = 0.4 - 0.5$  mg/ml. As part of the study of the effect of the synthesis parameters on the average hydrodynamic radius of vitamin E micelles stabilized with Tween 80, it was found that the dependence of the output parameter  $R_{sr}$  on the temperature of the medium and the concentration of Tween 80 has a linear form. The smallest average hydrodynamic radius of micelles of vitamin E nanoemulsions stabilized with Tween 80 is observed in the region with  $C$  (Tween 80) = 0.4 - 0.5 mg/ml and  $t = 30 - 35$  °C. The largest average hydrodynamic radius of micelles of vitamin E nanoemulsions stabilized with Tween 80 lies in the region with  $C$  (Tween 80) = 0.1 - 0.2 mg/ml and  $t = 65 - 70$  °C. At high concentrations of Tween 80, the formation of samples with high viscosity ( $\eta = 6000 - 8000$  cP) was observed, which indicates the formation of liquid crystal structures. The dependence  $R_{sr}$  of micelles of nanoemulsions of vitamin E on the concentration of vitamin E has the form of a parabola, the branches of which are directed downward. Optimal conditions for obtaining vitamin E nanoemulsions stabilized with Tween 80, in which the value of the average hydrodynamic radius of micelles takes minimum values are  $t = 30 - 35$  °C,  $C$  (Tween 80) = 0.4 - 0.5 mg/ml,  $C(E) = 0.1 - 0.2$  mg/ml and 0.6 - 0.7 mg/ml.*

**Key words:** nanoemulsions, vitamin E, parameters influence, photon correlation spectroscopy

### Для цитирования:

Блинов А.В., Нагдалян А.А., Гвозденко А.А., Голик А.Б., Сляднева К.С., Пирогов М.А. Исследование влияния параметров синтеза на средний гидродинамический радиус мицелл витамина е (альфа-токоферол ацетат). *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 7. С. 45–53. DOI: 10.6060/ivvkt.20226507.6571.

**For citation:**

Blinov A.V., Nagdalyan A.A., Gvozdenco A.A., Golik A.B., Slyadneva K.S., Pirogov M.A. Study of the influence of synthesis parameters on the average hydrodynamic radius of vitamin e (alpha-tocopherol acetate) micelles. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*, 2022. V. 65. N 7. P. 45–53. DOI: 10.6060/ivkkt.20226507.6571.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наноэмульсии вызывают большой интерес у исследователей по всему миру ввиду их уникальных физических, химических и физико-химических свойств. Наноэмульсии могут быть использованы в различных областях науки и техники: в фармацевтике [1–4], парфюмерно-косметической промышленности [5, 6], лакокрасочной промышленности [7], пищевой промышленности [8–12]. Благодаря малому размеру частиц, не превышающему 100 нм, они активно применяются в целевой доставке биоактивных и лекарственных средств в организм человека, а также для детоксикации и вывода радиоактивных нуклидов [13, 14].

Наноэмульсии являются термодинамически нестабильными дисперсными системами [15–18]. В результате исследований установлено, что основным механизмом, приводящим к укрупнению капель дисперсной фазы со временем, является оствальдовское созревание [19–21]. Одним из способов, замедляющим скорость данного процесса, является создание твердой оболочки вокруг внутренней фазы [22–24]. Для получения таких нанокapsул используют ионогенные и неионогенные поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые образуют адсорбционный слой на поверхности нанокapsель [25–28].

Важно отметить, что для получения стабильных наноэмульсий, мицеллы которых находятся в нанометровом диапазоне, необходимо провести оптимизацию процесса получения, т. е. определить влияние параметров синтеза на стабильность и размер получаемых мицелл наноэмульсий [29]. Так, в статье [30] описано влияние на размер капель следующих параметров: тип масла, тип ПАВ, соотношения ПАВ к маслу. Установлено, что при высоких соотношениях поверхностно-активного вещества к маслу получены эмульсии с маленьким размером капель дисперсионной фазы (от 100 до 160 нм).

Цель исследования – синтез наноэмульсий жирорастворимого витамина *E* и изучение их физико-химических свойств.

## МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Эмульсии витамина *E* (альфа-токоферол ацетат) получали путем смешивания водного рас-

творителя солюбилизатора с витамином *E* (ООО «ХИМИЯ-ЭКСПРЕСС» Новосибирск, Россия). В качестве стабилизатора использовали *Tween 80* («Merck KgaA», Дармштадт, Германия) и *Kolliphor HS 15* (ООО «Реарус», г. Москва, Россия). Синтез проводили в круглодонных колбах, объемом 250 см<sup>3</sup> на универсальной модульной рабочей станции для нагрева и перемешивания *StarFish*, производства компании *Heidolph Instruments GmbH & Co KG* (Германия). Скорость перемешивания составляла 1000 об/мин, перемешивание проводили в течение 15 мин.

*Tween 80* (полисорбат 80) – химическое название полиоксиэтилен(20)-сорбитанмоноолеат, представляет собой производное полиэтиоксилированного сорбитана и олеиновой кислоты. Это соединение имеет гидрофильные группы, являющиеся простыми полиэфирами. *Tween 80* используется в качестве эмульгатора, солюбилизатора жиров и стабилизатора, также применяется для стабилизации пены и в качестве диспергирующего агента.

*Kolliphor HS 15* – химическое название Макрогол(15)-гидроксистеарат, представляет собой соединение 15 молей оксида этилена с 1 моле 12-гидроксист-стеариновой кислоты. *Kolliphor HS 15* нашел широкое применение в косметической и медицинской промышленности за счет своих эмульгирующих (типа «масло-вода») и солюбилизирующих свойств. Демонстрирует хорошую совместимость с жирорастворимыми витаминами и эфирными маслами, чем объясняется выбор данного соединения в настоящей работе.

Для исследования влияния параметров синтеза на средний гидродинамический радиус мицелл витамина *E* проводили многофакторный эксперимент, включающий 3 входных параметра и 3 уровня варьирования. В качестве входных параметров выбраны: температура синтеза (*t*), концентрация витамина *E* (*C* (*E*)) и концентрация ПАВ (*Tween 80* или *Kolliphor HS 15*) – *C* (ПАВ). В качестве выходного параметра рассматривали средний гидродинамический радиус ( $R_{cp}$ ). Уровни варьирования параметров, оказывающих наибольшее влияние на процесс синтеза наноэмульсий витамина *E*, солюбилизованного в мицеллах *Kolliphor HS 15* и *Tween 80*, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровни варьирования переменных параметров  
Table 1. Variation levels of variable parameters

Наименование параметров	Обозначение параметра	Уровни варьирования переменных		
		30	50	70
t, °C	a	30	50	70
C (E), мг/мл	b	0,144	0,432	0,719
C (ПАВ), мг/мл	c	0,1	0,3	0,5

Матрица планирования дробнофакторного эксперимента представлена в табл. 2.

Таблица 2

Матрица планирования эксперимента  
Table 2. Matrix of planning of the experiment

Опыт № 1	Опыт № 2	Опыт № 3
t = 30 °C C (E) = 0,144 мг/мл C (ПАВ) = 0,1 мг/мл	t = 30 °C C (E) = 0,432 мг/мл C (ПАВ) = 0,3 мг/мл	t = 30 °C C (E) = 0,719 мг/мл C (ПАВ) = 0,5 мг/мл
Опыт № 4	Опыт № 5	Опыт № 6
t = 50 °C C (E) = 0,144 мг/мл C (ПАВ) = 0,3 мг/мл	t = 50 °C C (E) = 0,432 мг/мл C (ПАВ) = 0,5 мг/мл	t = 50 °C C (E) = 0,719 мг/мл C (ПАВ) = 0,1 мг/мл
Опыт № 7	Опыт № 8	Опыт № 9
t = 70 °C C (E) = 0,144 мг/мл C (ПАВ) = 0,5 мг/мл	t = 70 °C C (E) = 0,432 мг/мл C (ПАВ) = 0,1 мг/мл	t = 70 °C C (E) = 0,719 мг/мл C (ПАВ) = 0,3 мг/мл

Исследование среднего гидродинамического радиуса мицелл эмульсий витамина E проводили методом динамического рассеяния света на установке «Photocor-Complex» (ООО «Антек-97», Россия). Параметры исследования:

- угол – 90°;
- температура – 25°.

Исследования проводили в трехкратной повторности. Относительная погрешность для трех параллельных опытов не превышала 5%.

Исследование динамической вязкости проводили на ротационном вискозиметре «Fungilab Expert» («Fungilab S. A.», Испания).

Математическая обработка экспериментальных данных проводилась стандартными методами дисперсионного, регрессионного и корреляционного анализа с использованием программы Statistica 12.0 и пакета прикладных программ

Statistica Neural Networks [31]. При обработке данных оценку регрессионных зависимостей вели по коэффициенту детерминации –  $R^2$ . Близкие к единице значения коэффициента свидетельствовали о хорошем приближении линии регрессии к наблюдаемым данным и о возможности построения качественного прогноза. Адекватность полученных проверена по критериям Фишера ( $p \leq 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного дробнофакторного эксперимента представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Результаты дробнофакторного эксперимента для наноэмульсий витамина E, стабилизированных Tween 80

Table 3. Results of a fractional factorial experiment for vitamin E nanoemulsions stabilized with Tween 80

№ опыта	Tween 80			
	1 фракция		2 фракция	
	Содержание, %	$R_{cp}$ , нм	Содержание, %	$R_{cp}$ , нм
1	34,8	64,0	65,2	246,8
2	12,6	20,3	87,4	159,4
3	100,0	117,4	–	–
4	100,0	251,7	–	–
5	100,0	473,3	–	–
6	100,0	249,3	–	–
7	100,0	469,6	–	–
8	3,3	6,9	96,7	858,1
9	100,0	716,4	–	–

Таблица 4

Результаты дробнофакторного эксперимента для наноэмульсий витамина E, стабилизированных Kolliphor HS 15

Table 4. Results of a fractional factorial experiment for vitamin E nanoemulsions stabilized with Kolliphor HS 15

№ опыта	Kolliphor HS 15			
	1 фракция		2 фракция	
	Содержание, %	$R_{cp}$ , нм	Содержание, %	$R_{cp}$ , нм
1	27,1	10,9	72,9	82,8
2	100,0	12,9	–	–
3	100,0	14,8	–	–
4	1,9	8,8	98,1	261,8
5	57,9	10,5	42,1	72,1
6	1,1	20,2	98,9	253,7
7	100,0	654,4	–	–
8	100,0	257,2	–	–
9	100,0	530,8	–	–

Анализ данных, представленных в табл. 3 и 4, показал, что в результате синтеза формируются мицеллы эмульсии витамина E, имеющие как мономодальное, так и бимодальное распределение по размерам. Важно отметить, что при использовании

*Kolliphor HS 15* образуются эмульсии, средний гидродинамический радиус мицелл которых меньше по сравнению с образцами, где в качестве стабилизатора выступал *Tween 80*. Наименьший средний гидродинамический радиус мицелл наноэмульсий витамина *E* наблюдается в образце № 2 (*Kolliphor HS 15*) и составляет 12,9 нм.

В результате математической обработки экспериментальных данных получены поверхности отклика среднего гидродинамического радиуса наноэмульсий витамина *E* от параметров синтеза наноэмульсий, представленные на рис. 1-4.

На рис. 1 представлена поверхность отклика среднего гидродинамического радиуса ( $R_{cp}$ ) мицелл наноэмульсий витамина *E* от температуры синтеза наноэмульсий и концентрации *Kolliphor HS 15*.

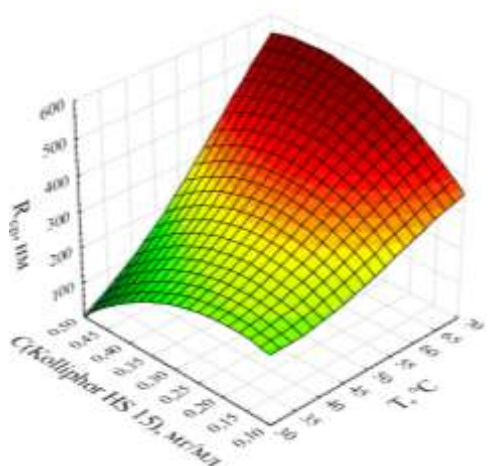


Рис. 1. Поверхность отклика среднего гидродинамического радиуса ( $R_{cp}$ ) наноэмульсий витамина *E* от концентрации *Kolliphor HS 15* и температуры среды

Fig. 1. Response surface of the mean hydrodynamic radius ( $R_{cp}$ ) of vitamin *E* nanoemulsions on the concentration of *Kolliphor HS 15* and the temperature of the medium

Установлено, что при увеличении температуры среды происходит пропорциональный рост среднего гидродинамического радиуса мицелл наноэмульсий витамина *E*. В данном случае, повышение температуры коллоидного раствора может вызывать следующие процессы:

- повышение скорости процесса десорбции молекул неионогенного стабилизатора с поверхности мицелл, что приводит к ослабеванию стерической стабилизации и последующей коалесценции;
- повышение скорости движения мицелл в растворе, что приводит к увеличению вероятности их столкновения с последующей коалесценцией;
- инверсия фаз, которая может являться следствием понижения поверхностной энергии раздела фаз.

На рис. 2 представлена поверхность отклика среднего гидродинамического радиуса ( $R_{cp}$ ) мицелл наноэмульсий витамина *E* от концентрации *Kolliphor HS 15* и концентрации витамина *E*.

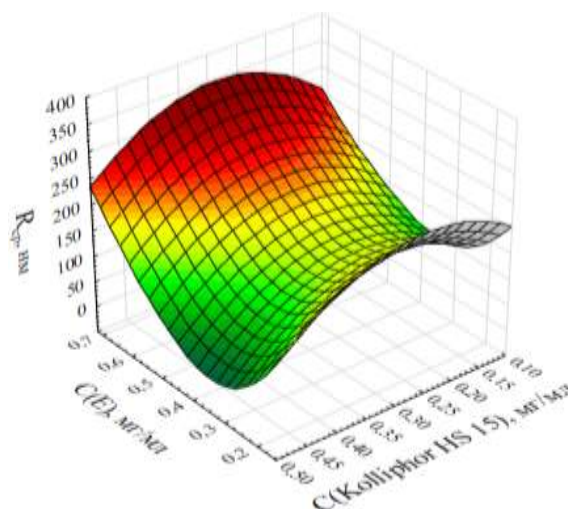


Рис. 2. Поверхность отклика среднего гидродинамического радиуса ( $R_{cp}$ ) мицелл наноэмульсий витамина *E* от концентрации *Kolliphor HS 15* и концентрации витамина *E*

Fig. 2. Response surface of the mean hydrodynamic radius ( $R_{cp}$ ) of vitamin *E* nanoemulsions on the concentration of *Kolliphor HS 15* and the concentration of vitamin *E*

Как видно из рис. 1 и 2, на средний гидродинамический радиус мицелл наноэмульсий витамина *E* значительное влияние оказывают все параметры синтеза. Зависимость среднего гидродинамического радиуса мицелл наноэмульсий от концентрации витамина *E* имеет параболический вид, минимальные значения выходного параметра наблюдаются в области от 0,4 до 0,5 мг/мл. Зависимость  $R_{cp}$  мицелл наноэмульсий витамина *E* от концентрации *Kolliphor HS 15* имеет вид параболы, ветви которой направлены вниз. На графике присутствует две области, в которых значение  $R_{cp} \leq 100$  нм, 0,05-0,15 мг/мл и 0,45-0,55 мг/мл.

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что оптимальными условиями для получения наноэмульсий витамина *E*, стабилизированных *Kolliphor HS 15*, в которых средний гидродинамический радиус мицелл менее 100 нм ( $R_{cp} \leq 100$  нм) являются:  $t = 30-35$  °С,  $C(\text{Kolliphor HS 15}) = 0,05-0,15$  или  $0,45-0,55$  мг/мл,  $C(E) = 0,4-0,5$  мг/мл.

На рис. 3 представлена поверхность отклика среднего гидродинамического радиуса ( $R_{cp}$ ) мицелл наноэмульсий витамина *E*, стабилизированных *Tween 80*, от концентрации *Tween 80* и температуры среды.



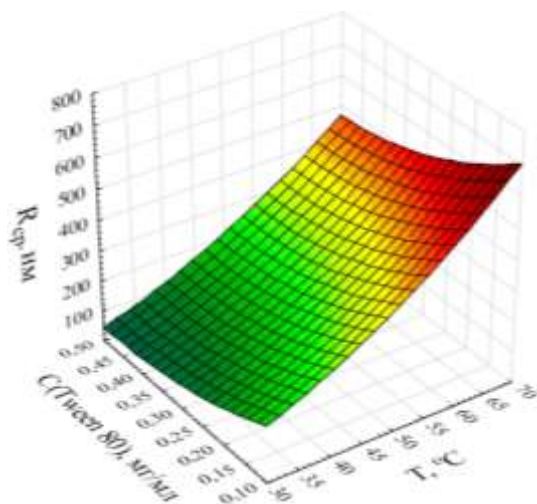


Рис. 3. Поверхность отклика среднего гидродинамического радиуса ( $R_{cp}$ ) наноземulsionей витамина  $E$  от концентрации  $Tween\ 80$  и температуры среды  
 Fig. 3. Response surface of the average hydrodynamic radius ( $R_{cp}$ ) of vitamin  $E$  nanoemulsions on the concentration of  $Tween\ 80$  and the temperature of the medium

Как видно из рис. 3, на средний гидродинамический радиус мицелл наноземulsionей витамина  $E$  значительное влияние оказывают оба параметра. Установлено, что зависимость выходного параметра  $R_{cp}$  от температуры среды и концентрации  $Tween\ 80$  имеет линейный вид: увеличение температуры среды приводит к увеличению среднего гидродинамического радиуса мицелл наноземulsionей витамина  $E$ , увеличение концентрации  $Tween\ 80$  приводит к уменьшению  $R_{cp}$ . Наименьший средний гидродинамический радиус мицелл наноземulsionей витамина  $E$ , стабилизированных  $Tween\ 80$ , наблюдается в области с  $C(Tween\ 80) = 0,4-0,5$  мг/мл и  $t = 30-35$  °С, наибольший средний гидродинамический радиус мицелл наноземulsionей витамина  $E$ , стабилизированных  $Tween\ 80$  – в области с  $C(Tween\ 80) = 0,1-0,2$  мг/мл и  $t = 65-70$  °С. Процессы, происходящие при повышении температуры синтеза в наноземulsionях витамина  $E$ , стабилизированных  $Tween\ 80$ , аналогичны процессам в наноземulsionях витамина  $E$ , стабилизированных  $Kolliphor\ HS\ 15$ . Эти процессы приводят к ускорению коалесценции и, как следствие, к увеличению среднего гидродинамического радиуса мицелл

На рис. 4 представлена поверхность отклика среднего гидродинамического радиуса ( $R_{cp}$ ) мицелл наноземulsionей витамина  $E$ , стабилизированных  $Tween\ 80$ , от концентрации  $Tween\ 80$  и концентрации витамина  $E$ .

Зависимость  $R_{cp}$  мицелл наноземulsionей витамина  $E$  от концентрации витамина  $E$  имеет вид параболы, ветви которой направлены вниз. На гра-

фике присутствуют две термодинамически выгодные области, в которых  $R_{cp}$  принимает минимальные значения ( $R_{cp} \approx 200$  нм):  $C(E) = 0,1-0,2$  мг/мл и  $0,6-0,7$  мг/мл. При высоких концентрациях  $Tween\ 80$  (от  $0,4$  до  $0,5$  моль/дм<sup>3</sup>) наблюдалось образование образцов с высокой вязкостью ( $\eta = 6000-8000$  сП), что свидетельствует о формировании жидкокристаллических структур.

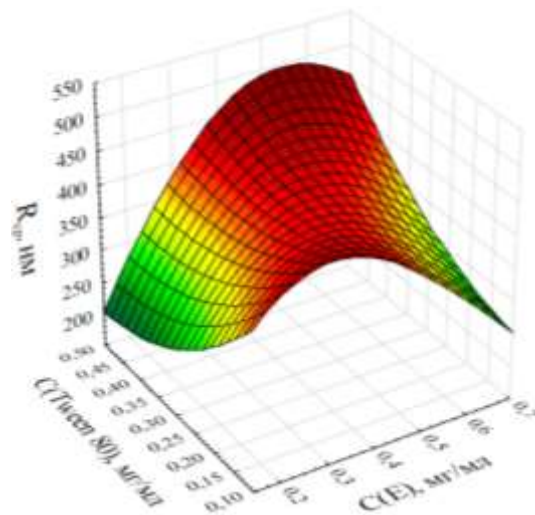


Рис. 4. Поверхность отклика среднего гидродинамического радиуса ( $R_{cp}$ ) наноземulsionей витамина  $E$  от концентрации  $Tween\ 80$  и концентрации витамина  $E$   
 Fig. 4. Response surface of the mean hydrodynamic radius ( $R_{cp}$ ) of vitamin  $E$  nanoemulsions versus  $Tween\ 80$  concentration and vitamin  $E$  concentration

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что при стабилизации наноземulsionей витамина  $E$  препаратом  $Tween\ 80$  оптимальными условиями получения мицелл с минимальным средним гидродинамическим радиусом являются следующие :  $t = 30-35$  °С,  $C(Tween\ 80) = 0,4-0,5$  мг/мл,  $C(E) = 0,1-0,2$  мг/мл и  $0,6-0,7$  мг/мл.

#### ВЫВОД

В результате проведенной работы исследовано влияние параметров синтеза на средний гидродинамический радиус мицелл витамина  $E$  (альфа-токоферол ацетат). Установлено, что при увеличении температуры среды происходит пропорциональный рост среднего гидродинамического радиуса мицелл наноземulsionей витамина  $E$ , стабилизированных  $Kolliphor\ HS\ 15$ . Зависимость среднего гидродинамического радиуса мицелл наноземulsionей от концентрации витамина  $E$  имеет параболический вид. Зависимость  $R_{cp}$  мицелл наноземulsionей витамина  $E$  от концентрации  $Kolliphor\ HS\ 15$  имеет вид параболы, ветви которой направлены вниз. Оптимальные условия для получения

наноэмульсий витамина *E*, стабилизированных *Kolliphor HS 15*, в которых  $R_{cp} \leq 100$  нм:  $t = 30-35$  °C,  $C(Kolliphor HS 15) = 0,05-0,15$  или  $0,45-0,55$  мг/мл,  $C(E) = 0,4-0,5$  мг/мл.

Установлено, что зависимость выходного параметра  $R_{cp}$  от температуры среды и концентрации *Tween 80* имеет линейный вид. Зависимость  $R_{cp}$  мицелл наноэмульсий витамина *E* от концентрации витамина *E* имеет вид параболы, ветви которой направлены вниз. Оптимальные условия для получения наноэмульсий витамина *E*, стабилизированных *Tween 80*, в которых значение среднего гидродинамического радиуса мицелл принимает минимальные значения:  $t = 30-35$  °C,  $C(Tween 80) = 0,4-0,5$  мг/мл,  $C(E) = 0,1-0,2$  мг/мл и  $0,6-0,7$  мг/мл.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП Северо-Кавказского федерального

университета при финансовой поддержке Минобрнауки России, уникальный идентификатор проекта RF - 296.61321X0029 (соглашение № 075-15-2021-687).

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

The work was performed using the equipment of the Collective Use Center of the North Caucasian Federal University with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia, the unique identifier of the project is RF - 296.61321X0029 (agreement No. 075-15-2021-687).

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блюм Г., Юнг К., Фишер Д. Стабильные наноэмульсии-универсальное применение в косметике и фармации. Сырье и упаковка: для парфюм., космет. и быт. химии. 2019. № 2 (211). С. 13-16.
2. Manickam S., Sivakumar K., Pang C.H. Investigations on the generation of oil-in-water (O/W) nanoemulsions through the combination of ultrasound and microchannel. *Ultrason. Sonochem.* 2020. V. 69. N 105258. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.ultrsonch.2020.105258.
3. Barradas T.N., e Silva K.G.D.H. Nanoemulsions of essential oils to improve solubility, stability and permeability: a review. *Environ. Chem. Lett.* 2020. P. 1-19. DOI: 10.1007/s10311-020-01142-2.
4. Barradas T.N., e Silva K.G.D.H. Nanoemulsions as Optimized Vehicles for Essential Oils. In: Sustainable Agriculture Reviews. 2020. P. 115-167. DOI: 10.1007/978-3-030-41842-7\_4.
5. Chellapa P., Ariffin F.D., Eid A.M., Almahgoubi A.A., Mohamed A.T., Issa Y.S., Elmarzugi N.A. Nanoemulsion for cosmetic application. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* 2016. V. 3 (7). P. 8-11.
6. De Souza M.L., Oliveira D.D., Ribeiro P.L., de Paula Pereira N., Druzian J.I. Nanoemulsions for Cosmetic Applications: What Innovation Status? *Rec. Pat. Nanotechnol.* 2018. V. 12. N 2. P. 101-109. DOI: 10.2174/1872210511666171010130107.
7. Safaya M., Rotliwala Y.C. Nanoemulsions: A review on low energy formulation methods, characterization, applications and optimization technique. *Mater. Today: Proceed.* 2020. V. 27. P. 454-459. DOI: 10.1016/j.matpr.2019.11.267.
8. Naseema A., Kovooru L., Behera A.K., Kumar K.P., Srivastava P. A critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2021. V. 287. 102318. DOI: 10.1016/j.cis.2020.102318.
9. Panghal A., Kumar N., Kumar S., Attkan A.K., Garg M.K., Chhikara N. Applications, Formulations, Antimicrobial Efficacy, and Regulations of Essential Oils Nanoemulsions in Food. *Nanotechnol. Appr. Food Microbiol.* 2020. P. 267-292. DOI: 10.1201/9780429342776.
10. Marhamati M., Ranjbar G., Rezaie M. Effects of emulsifiers on the physicochemical stability of Oil-in-water Nanoemulsions: A critical review. *J. Molec. Liq.* 2021. V. 340. N 117162. P. 1-19. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.117218.

#### REFERENCES

1. Blum G., Jung K., Fischer D. Stable nanoemulsions are a universal application in cosmetics and pharmacy. *Syr'e Upakovka: Dlya Parfyum. Kosmet. Byt. Khim.* 2019. N 2. P. 13-16 (in Russian).
2. Manickam S., Sivakumar K., Pang C.H. Investigations on the generation of oil-in-water (O/W) nanoemulsions through the combination of ultrasound and microchannel. *Ultrason. Sonochem.* 2020. V. 69. N 105258. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.ultrsonch.2020.105258.
3. Barradas T.N., e Silva K.G.D.H. Nanoemulsions of essential oils to improve solubility, stability and permeability: a review. *Environ. Chem. Lett.* 2020. P. 1-19. DOI: 10.1007/s10311-020-01142-2.
4. Barradas T.N., e Silva K.G.D.H. Nanoemulsions as Optimized Vehicles for Essential Oils. In: Sustainable Agriculture Reviews. 2020. P. 115-167. DOI: 10.1007/978-3-030-41842-7\_4.
5. Chellapa P., Ariffin F.D., Eid A.M., Almahgoubi A.A., Mohamed A.T., Issa Y.S., Elmarzugi N.A. Nanoemulsion for cosmetic application. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* 2016. V. 3 (7). P. 8-11.
6. De Souza M.L., Oliveira D.D., Ribeiro P.L., de Paula Pereira N., Druzian J.I. Nanoemulsions for Cosmetic Applications: What Innovation Status? *Rec. Pat. Nanotechnol.* 2018. V. 12. N 2. P. 101-109. DOI: 10.2174/1872210511666171010130107.
7. Safaya M., Rotliwala Y.C. Nanoemulsions: A review on low energy formulation methods, characterization, applications and optimization technique. *Mater. Today: Proceed.* 2020. V. 27. P. 454-459. DOI: 10.1016/j.matpr.2019.11.267.
8. Naseema A., Kovooru L., Behera A.K., Kumar K.P., Srivastava P. A critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2021. V. 287. 102318. DOI: 10.1016/j.cis.2020.102318.
9. Panghal A., Kumar N., Kumar S., Attkan A.K., Garg M.K., Chhikara N. Applications, Formulations, Antimicrobial Efficacy, and Regulations of Essential Oils Nanoemulsions in Food. *Nanotechnol. Appr. Food Microbiol.* 2020. P. 267-292. DOI: 10.1201/9780429342776.
10. Marhamati M., Ranjbar G., Rezaie M. Effects of emulsifiers on the physicochemical stability of Oil-in-water Nanoemulsions: A critical review. *J. Molec. Liq.* 2021. V. 340. N 117162. P. 1-19. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.117218.

11. **Al-Tayyar N.A., Youssef A.M., Al-Hindi R.R.** Edible coatings and antimicrobial nanoemulsions for enhancing shelf life and reducing foodborne pathogens of fruits and vegetables: a review. *Sustain. Mater. Technol.* 2020. V. e00215. N 26. P. 1-12. DOI: 10.1016/j.susmat.2020.e00215.
12. **Jamali S.N., Assadpour E., Feng J., Jafari S.M.** Natural antimicrobial-loaded nanoemulsions for the control of food spoilage/pathogenic microorganisms. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2021. V. 295. N. 102504. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.cis.2021.102504.
13. **Rosso A., Lollo G., Chevalier Y., Troung N., Bordes C., Bourgeois S., Briancon S.** Development and structural characterization of a novel nanoemulsion for oral drug delivery. *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Asp.* 2020. V. 593. P. 593. pp.124614. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2020.124614.
14. **Kumar M., Nishad D.K., Kumar A., Bhatnagar A., Karwasra R., Khanna K., Sharma N.** Enhancement in brain uptake of vitamin D3 nanoemulsion for treatment of cerebral ischemia: formulation, gamma scintigraphy and efficacy study in transient middle cerebral artery occlusion rat models. *J. Microencapsul.* 2020. V. 37. N 7. P 492-501. DOI: 10.1080/02652048.2020.1801870.
15. **Wik J., Bansal K.K., Assmuth T., Rosling A., Rosenholm J.M.** Facile methodology of nanoemulsion preparation using oily polymer for the delivery of poorly soluble drugs. *Drug Delivery Translat. Res.* 2020. V. 10. N 5. P. 1228-1240. DOI: 10.1007/s13346-019-00703-5.
16. **Mehrandish S., Mirzaeei S.** Design of Novel Nanoemulsion Formulations for Topical Ocular Delivery of Itraconazole: Development, Characterization and In Vitro Bioassay. *Adv. Pharmaceut. Bull.* 2021. DOI: 10.34172/apb.2022.009.
17. **Ortiz-Zamora L., Bezerra D.C., de Oliveira H.N.S., Duarte J.L., Guisado-Bourzac F., Chil-Nunez I., Fernandes C.P.** Preparation of non-toxic nano-emulsions based on a classical and promising Brazilian plant species through a low-energy concept. *Indust. Crops Prod.* 2020. V. 158. P. 1-9. 112989. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112989.
18. **Gao W., Jiang Z., Du X., Zhang F., Liu Y., Bai X., Sun G.** Impact of surfactants on nanoemulsions based on fractionated coconut oil: Emulsification stability and in vitro digestion. *J. Oleo Sci.* 2020. V. 158. P. 1-13. DOI: 10.5650/jos.ess19264.
19. **Martins R.L., Rodrigues A.B.L., de Menezes Rabelo É., Santos L.L., Brandão L.B., Faustino C.G., Galardo A.K.R.** Development of larvicide nanoemulsion from the essential oil of *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng against *Aedes aegypti*, and its toxicity in non-target organism. *Arab. J. Chem.* 2021. V. 14. N 6. P. 1-11. DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103148.
20. **Koroleva M.Y., Yurtov E.V.** Ostwald ripening in macro-and nanoemulsions. *Russ. Chem. Rev.* 2021. V. 90. N 3. P. 293. DOI: 10.1070/rcr4962.
21. **Freire T.B., Dario M.F., Mendes O.G., Oliveira A.C.D., Vettore A., Faria D.L.A.D., Velasco M.V.R.** Nanoemulsion containing caffeine for cellulite treatment: characterization and in vitro evaluation. *Brazil. J. Pharm. Sci.* 2019. V. 55. P. 1-7. DOI: 10.1590/s2175-97902019000218236.
22. **Alam M.S., Akhtar A., Ahmad J., Nollet L.M.** Stability Perspectives of Nanoemulsions. Nanoemulsions in Food Technology: Development, Characterization, and Applications. 2021. P. 89. DOI: 10.1201/9781003121121.
23. **Разумов В.Ф., Товстун С.А.** Статистическая термодинамика обратных микроэмульсий, стабилизированных ионогенным поверхностно-активным веществом. *Коллоид. журн.* 2019. Т. 81. № 4. С. 411-440. DOI: 10.1134/S0023291219040128.
11. **Al-Tayyar N.A., Youssef A.M., Al-Hindi R.R.** Edible coatings and antimicrobial nanoemulsions for enhancing shelf life and reducing foodborne pathogens of fruits and vegetables: a review. *Sustain. Mater. Technol.* 2020. V. e00215. N 26. P. 1-12. DOI: 10.1016/j.susmat.2020.e00215.
12. **Jamali S.N., Assadpour E., Feng J., Jafari S.M.** Natural antimicrobial-loaded nanoemulsions for the control of food spoilage/pathogenic microorganisms. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2021. V. 295. N. 102504. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.cis.2021.102504.
13. **Rosso A., Lollo G., Chevalier Y., Troung N., Bordes C., Bourgeois S., Briancon S.** Development and structural characterization of a novel nanoemulsion for oral drug delivery. *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Asp.* 2020. V. 593. P. 593. pp.124614. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2020.124614.
14. **Kumar M., Nishad D.K., Kumar A., Bhatnagar A., Karwasra R., Khanna K., Sharma N.** Enhancement in brain uptake of vitamin D3 nanoemulsion for treatment of cerebral ischemia: formulation, gamma scintigraphy and efficacy study in transient middle cerebral artery occlusion rat models. *J. Microencapsul.* 2020. V. 37. N 7. P 492-501. DOI: 10.1080/02652048.2020.1801870.
15. **Wik J., Bansal K.K., Assmuth T., Rosling A., Rosenholm J.M.** Facile methodology of nanoemulsion preparation using oily polymer for the delivery of poorly soluble drugs. *Drug Delivery Translat. Res.* 2020. V. 10. N 5. P. 1228-1240. DOI: 10.1007/s13346-019-00703-5.
16. **Mehrandish S., Mirzaeei S.** Design of Novel Nanoemulsion Formulations for Topical Ocular Delivery of Itraconazole: Development, Characterization and In Vitro Bioassay. *Adv. Pharmaceut. Bull.* 2021. DOI: 10.34172/apb.2022.009.
17. **Ortiz-Zamora L., Bezerra D.C., de Oliveira H.N.S., Duarte J.L., Guisado-Bourzac F., Chil-Nunez I., Fernandes C.P.** Preparation of non-toxic nano-emulsions based on a classical and promising Brazilian plant species through a low-energy concept. *Indust. Crops Prod.* 2020. V. 158. P. 1-9. 112989. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112989.
18. **Gao W., Jiang Z., Du X., Zhang F., Liu Y., Bai X., Sun G.** Impact of surfactants on nanoemulsions based on fractionated coconut oil: Emulsification stability and in vitro digestion. *J. Oleo Sci.* 2020. V. 158. P. 1-13. DOI: 10.5650/jos.ess19264.
19. **Martins R.L., Rodrigues A.B.L., de Menezes Rabelo É., Santos L.L., Brandão L.B., Faustino C.G., Galardo A.K.R.** Development of larvicide nanoemulsion from the essential oil of *Aeollanthus suaveolens* Mart. ex Spreng against *Aedes aegypti*, and its toxicity in non-target organism. *Arab. J. Chem.* 2021. V. 14. N 6. P. 1-11. DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103148.
20. **Koroleva M.Y., Yurtov E.V.** Ostwald ripening in macro-and nanoemulsions. *Russ. Chem. Rev.* 2021. V. 90. N 3. P. 293. DOI: 10.1070/rcr4962.
21. **Freire T.B., Dario M.F., Mendes O.G., Oliveira A.C.D., Vettore A., Faria D.L.A.D., Velasco M.V.R.** Nanoemulsion containing caffeine for cellulite treatment: characterization and in vitro evaluation. *Brazil. J. Pharm. Sci.* 2019. V. 55. P. 1-7. DOI: 10.1590/s2175-97902019000218236.
22. **Alam M.S., Akhtar A., Ahmad J., Nollet L.M.** Stability Perspectives of Nanoemulsions. Nanoemulsions in Food Technology: Development, Characterization, and Applications. 2021. P. 89. DOI: 10.1201/9781003121121.
23. **Razumov V.F., Tovstun S.A.** Statistical thermodynamics of reverse microemulsions stabilized by ionogenic surfactant. *Colloid. Zhurn.* 2019. V. 81. N 4. P. 411-440 (in Russian). DOI: 10.1134/S1061933X19040124.



24. Гутнова Т.С., Компанцев Д.В., Гвозденко А.А., Крамаренко В.Н., Блинов А.В. Нанокapsулирование витамина D. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021. Т. 64. Вып. 5. С. 98-105. DOI: 10.6060/ivkkt.20216405.6399.
25. Doan-Nguyen T.P., Jiang S., Koynov K., Landfester K., Crespy D. Ultrasmall nanocapsules obtained by controlling Ostwald ripening. *Angew. Chem.* 2021. V. 133. N 33. P. 1-10. DOI:10.1002/ange.202103444.
26. Pal N., Kumar N., Mandal A. Stabilization of dispersed oil droplets in nanoemulsions by synergistic effects of the gemini surfactant, PHPA polymer, and silica nanoparticle. *Langmuir*. 2019. V. 35. N 7. P. 2655–2667. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b03364.
27. Нуштаева А.В., Вилкова Н.Г. Гидрофобизация частиц кремнезема различными катионными поверхностно-активными веществами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021. Т. 64. Вып. 3. С. 41-45. DOI: 10.6060/ivkkt.20216403.6321.
28. Колесников В.А., Ладыгина Ю.Ш., Колесников А.В., Колесников В.А., Ладыгина Ю.Ш., Колесников А.В., Мец Е.А., Масляникова Д.В. Основные закономерности электрофлотосорбционного извлечения анионных и катионных поверхностно-активных веществ из водных растворов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 3. С. 113–120. DOI: 10.6060/ivkkt.20196203.5789.
29. Тухтаев Х.Р., Хамидов О.Ж., Султанова Р.Х., Чинибекова Н.К. Экстракт из цветков ромашки на масле горького миндаля и получение стабильных эмульсий на его основе. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021. Т. 64. Вып. 7. С. 61-67. DOI: 10.6060/ivkkt.20216407.6306.
30. Ostertag F., Weiss J., McClements D.J. Low-energy formation of edible nanoemulsions: factors influencing droplet size produced by emulsion phase inversion. *J. Colloid Interface Sci.* 2012. V. 388. N 1. P. 95-102. DOI: 10.1016/j.jcis.2012.07.089.
31. Блинов А.В., Гвозденко А.А., Ясная М.А., Голик А.Б., Блинова А.А., Шевченко И.М., Крамаренко В.Н. Нейросетевое исследование влияния параметров синтеза на размерные характеристики наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. *Физ.-хим. асп. изуч. класт., нанострук. и наноматер.* 2019. Вып. 11. С. 298-306. DOI: 10.26456/pcascnn/2019.11.298.
24. Gutnova T.S., Kompantsev D.V., Gvozdenco A.A., Kramarenko V.N., Blinov A.V. Nanocapsulation of vitamin D. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 5. P. 98-105 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216405.6399.
25. Doan-Nguyen T.P., Jiang S., Koynov K., Landfester K., Crespy D. Ultrasmall nanocapsules obtained by controlling Ostwald ripening. *Angew. Chem.* 2021. V. 133. N 33. P. 1-10. DOI:10.1002/ange.202103444.
26. Pal N., Kumar N., Mandal A. Stabilization of dispersed oil droplets in nanoemulsions by synergistic effects of the gemini surfactant, PHPA polymer, and silica nanoparticle. *Langmuir*. 2019. V. 35. N 7. P. 2655–2667. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b03364.
27. Nushtaeva A.V., Vilkova N. G. Hydrophobization of silica particles by various cationic surfactants. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 3. P. 41-45 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216403.6321.
28. Kolesnikov V.A., Ladygin Yu.Sh., Kolesnikov A.V., Metz E.A., Maslyannikova D.V. Basic regularities of electroflotosorption extraction of anionic and cationic surfactants from water solutions. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 3. P. 113–120. DOI: 10.6060/ivkkt.20196203.5789.
29. Tukhtaev H.R., Khamidov O.J., Sultanova R.H., Chini-bekova N.K. Extract from chamomile flowers in bitter almond oil and obtaining stable emulsions based on it. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 7. P. 61-67 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216407.6306.
30. Ostertag F., Weiss J., McClements D.J. Low-energy formation of edible nanoemulsions: factors influencing droplet size produced by emulsion phase inversion. *J. Colloid Interface Sci.* 2012. V. 388. N 1. P. 95-102. DOI: 10.1016/j.jcis.2012.07.089.
31. Blinov A.V., Gvozdenco A.A., Yasnaya M.A., Golik A.B., Blinova A.A., Shevchenko I.M., Kramarenko V.N. Effect of synthesis parameters on dimensional characteristics of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: neural-network research. *Fiz.-Khim. Asp. Izuch. Klust., Nanostr. Nanomater.* 2019. V. 11. N 3. P. 298-306 (in Russian). DOI: 10.26456/pcascnn/2019.11.298.

Поступила в редакцию 28.12.2021  
Принята к опубликованию 27.04.2022

Received 28.12.2021  
Accepted 27.04.2022