

УДК 543.4:544.2

*Н. В. Саутина, Ю. Г. Галяметдинов*

**ВЛИЯНИЕ ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЯ НА ОБРАЗОВАНИЕ САМООРГАНИЗУЮЩИХСЯ СТРУКТУР В СИСТЕМЕ ВОДА / ЛЕЦИТИН / ВАЗЕЛИНОВОЕ МАСЛО**

Казанский национальный исследовательский технологический университет,  
ул. К. Маркса, д. 68, 420015 Казань, Россия. E-mail: n.sautina@mail.ru

*Получены нетоксичные биологически совместимые самоорганизующиеся системы, такие как лиотропные жидкие кристаллы и микроэмульсии, на основе лецитина, пропиленгликоля, вазелинового масла и воды с различным соотношением ПАВ : спирт. Построены фазовые диаграммы, определены концентрационные границы существующих фаз. Показано влияние изменения соотношений лецитин : пропиленгликоль на образующиеся фазы, а также на температурные интервалы фазовых переходов лиотропных жидкокристаллических систем. Исследована зависимость средних размеров капель микроэмульсии от добавок пропиленгликоля. Показано, что добавление спирта расширяет микроэмульсионную область и сужает область диаграммы, образованную жидкими кристаллами, и уменьшает размер капель микроэмульсии.*

**Ключевые слова:** *лиотропные жидкие кристаллы, микроэмульсии, лецитин, фазовая диаграмма, фазовый переход.*

**DOI:** 10.18083/LCApp.2016.1.83

*N. V. Sautina, Yu. G. Galyametdinov*

**INFLUENCE OF PROPYLENE GLYCOL ON THE FORMATION OF SELF-ORGANIZING STRUCTURES IN WATER / LECITHINE / VASELINE OIL SYSTEMS**

Kazan National Research Technological University,  
68 Karl Marx St., Kazan, 420015, Russia. E-mail: n.sautina@mail.ru

*Nontoxic biocompatible self-organizing systems, such as the lyotropic liquid crystals and microemulsions, based on lecithin, propylene glycol, vaseline oil and water with various mass ratios of surfactant:alcohol have been obtained. The pseudoternary phase diagrams were constructed; concentration limits of the existing phases were identified. The influence of ratio lecithin:propylene glycol on the formation of the lyotropic liquid crystals phases and temperatures of phase transitions were demonstrated. The dependence of the average droplet size of the microemulsion on addition of propylene glycol was study. It is shown that the addition of alcohol increases microemulsion region and decreases the region of liquid crystal phase.*

**Key words:** *lyotropic liquid crystals, microemulsions, lecithin, pseudoternary phase diagram, phase transition.*

## Введение

Разработка новых систем доставки лекарственных и биологически активных веществ, повышающих эффективность существующих препаратов – актуальное в настоящее время направление в фармацевтических исследованиях [1–3]. Широкое распространение в качестве основы для них получили самоорганизующиеся структуры поверхностно-активных веществ (ПАВ), такие как микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы (ЛЖК) [4, 5]. Они считаются идеальными носителями для трансдермальной доставки благодаря их термодинамической стабильности, легкости приготовления, а также способности улучшать проницаемость биологических мембран. Лиотропные жидкие кристаллы вызывают значительный интерес как носители лекарственных средств, но в основном в литературе рассматриваются гексагональная или кубическая мезофаза [6, 7]. В то же время ламеллярная фаза ЛЖК имеет преимущество в трансдермальной доставке из-за большого сходства с межклеточной липидной мембраной и значительно меньшей вязкости по сравнению с другими жидкокристаллическими фазами. Так, например, в работе [8] была получена новая композиция на основе диолеилфосфатидилхолина (DOPC) и дигексаноилфосфатидилхолина (DHPC), которая формирует ламеллярную структуру, и произведена оценка ее воздействия на роговой слой кожи. Результаты показывают, что эмульсионные структуры прилипают к поверхности кожи, будучи не в состоянии в нее проникнуть, вероятно, из-за их большого размера, в то время как ламеллярные структуры взаимодействуют с роговым слоем и обеспечивают доставку необходимых питательных компонентов внутрь. Микроэмульсии, в свою очередь, также представляют интерес для трансдермальной доставки ввиду своего нанометрового размера, благодаря которому они повышают трансдермальную диффузию лекарственных препаратов в кожу. Тем не менее применение данных систем в фармацевтической и косметической областях ограничено из-за необходимости использовать только биологически и фармацевтически приемлемые компоненты.

Поиску новых эффективных микроэмульсионных и жидкокристаллических транспортных систем посвящено большое количество работ.

Однако в основном они связаны с использованием либо синтетических ионных ПАВ [4], либо неионных, но требующих введения добавок короткоцепочечного спирта [9] или аминов [10], которые вызывают раздражение кожи, аллергию и не могут быть использованы для практического применения.

Природный лецитин является одним из наиболее перспективных и полезных агентов в косметических и фармацевтических композициях. Он не токсичен даже в высоких концентрациях и не вызывает раздражение кожи. Кроме того, лецитин способствует увеличению проникновения в кожу полезных веществ, так как структура его бислоя подобна структуре клеточных мембран [11]. Известно, что молекулы лецитина из-за своего строения обладают тенденцией к образованию жидкокристаллических структур, но не способны образовывать микроэмульсии самостоятельно, только с добавлением со-ПАВ. В работе [12] показано, что микроэмульсии получаются при введении в систему лецитин / вода / гексадекан короткоцепочечных одноатомных спиртов. Только пропанол и этанол при достаточных концентрациях (15–25 % мас.) стабилизируют однофазную микроэмульсию. Тем не менее состав такой микроэмульсионной системы является токсичным для организма человека и не может использоваться в трансдермальной доставке лекарств. Раздражающий эффект этанола и других одноатомных спиртов связан с их способностью легко растворяться в липидах и быстро проникать в глубокие слои кожи, вызывая раздражение чувствительных нервных окончаний, ощущение жжения, пощипывания и покалывания, а также гиперемии – покраснение отдельных участков кожи. Использование двухатомного спирта пропиленгликоля (1,2-пропандиола) позволяет избежать неблагоприятного воздействия на кожу, он не токсичен, массово применяется в пищевой промышленности, в производстве косметики и лекарств. Кроме того, пропиленгликоль обладает хорошей гигроскопичностью, что позволяет использовать его в качестве эмоленга или увлажнителя в кремах и мазях.

В данном исследовании сделана попытка получить микроэмульсионные и жидкокристаллические системы, содержащие фармацевтически приемлемые компоненты, такие как лецитин – в качестве ПАВ, пропиленгликоль – со-ПАВ, вода и вазелиновое масло – полярный и неполярный компоненты соответственно.

Данная работа является основой для создания и исследования систем, применяемых для доставки лекарств и биологически активных веществ, а также для других приложений, требующих биологической совместимости.

### Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись системы на основе цвиттер-ионного ПАВ – лецитина марки «Наш лецитин» (содержание фосфолипидов подсолнечника > 98,6 % мас.), (структурная формула представлена на рис. 1), вазелинового масла (ГОСТ 3164-78), бидистиллированной воды и пропиленгликоля.

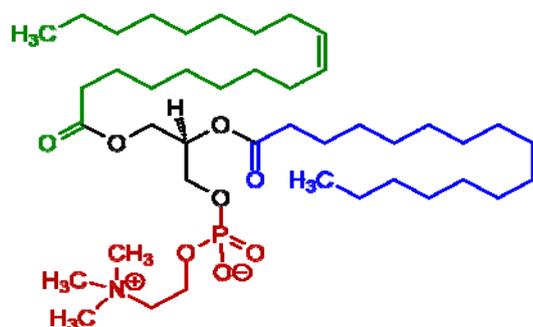


Рис. 1. Структурная формула фосфатидилхолина (лецитина)

Синтез многокомпонентных систем вода / лецитин / пропиленгликоль / вазелиновое масло проводился в мягких условиях: расчетную навеску ПАВ и спирта растворяли в масле, нагретом до температуры 70 °С, при медленном перемешивании в течение 4 часов. Затем систему охлаждали до 40 °С и вводили бидистиллированную воду, также нагретую до 40 °С. Полученную смесь перемешивали в ультразвуковой мешалке при частоте 40 кГц в течение 4 часов при температуре T = 40 °С. Образцы выдерживали при комнатной температуре в течение 7 дней для достижения равновесия.

Идентификация образующихся лиомезофаз и температур фазовых переходов проводилась с помощью метода поляризационной оптической микроскопии (ПОМ) на микроскопе Olimpus BX51 с видеокамерой и высокоточной терморегулируемой системой Linkam, а также предложенным нами ранее [13] методом краевого угла смачивания.

Краевой угол смачивания ЛЖК-системами определяли на приборе *Kruss Easy Drop DSA 20E* с системой автодозирования методом сидящей капли. В качестве подложки использовался политетрафторэтилен (ПЭТФ) в виде листов из фторпласта-4 марки П (ТУ 95 2467-93).

Размер капель эмульсии и микроэмульсии измеряли методом динамического светорассеяния на приборе *Malvern Zetasizer Nano ZS*.

### Обсуждение результатов

Для изучения поведения многокомпонентных систем были синтезированы системы вода / лецитин : пропиленгликоль / вазелиновое масло при различных соотношениях ПАВ : спирт (2:1, 1:1, 1:2), построены фазовые диаграммы и идентифицированы полученные области при 25 °С (рис. 2).

На диаграммах присутствуют следующие участки: А – область нестабильной эмульсии; системы расслаиваются на водную и масляную фазу. Увеличение содержания воды в случае систем а и в вызывает образование следующей фазы Г – область лецитинового органогеля или область цилиндрических мицелл. Изучение лецитинового органогеля авторами [14] методами малоуглового рентгеновского рассеяния нейтронов, ИК- и ЯМР-спектроскопии позволило установить структуру получившейся системы. Вода вызывает одномерный рост сферических агрегатов, что приводит к появлению гигантских цилиндрических мицелл. Молекулы полярного растворителя связываются с полярными группами лецитина, встраиваясь между его двумя соседними полярными группами. Это ведет к образованию линейной сетки, образованной водородными связями молекул воды и фосфатными группами лецитина [15].

С уменьшением содержания воды и увеличением количества поверхностно-активного вещества вязкость раствора снижается, и в поляризованном свете можно наблюдать анизотропные мальтийские кресты, характеризующие ламеллярную текстуру мезофазы L<sub>α</sub> (рис. 3). Предпочтительное формирование ламеллярной мезофазы L<sub>α</sub> обусловлено цилиндрической формой молекулы лецитина [14].

Ламеллярная жидкокристаллическая мезофаза образована множеством параллельно расположенных ламелл, которые представляют собой бимолекулярный слой.

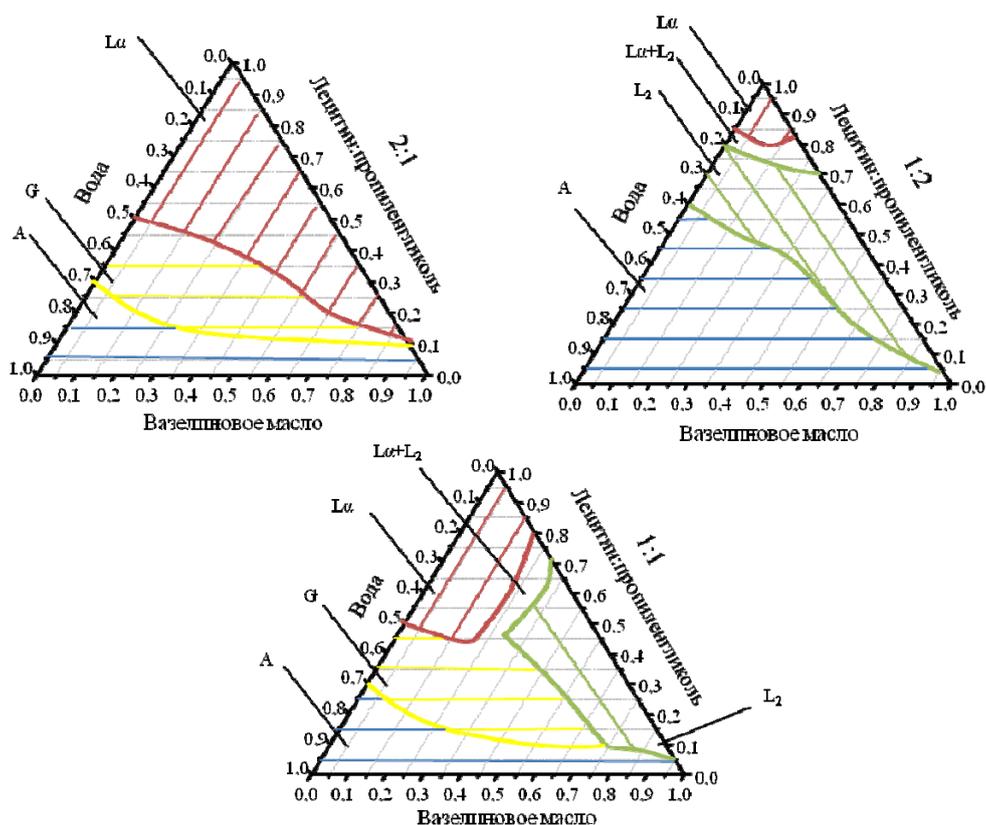


Рис. 2. Диаграмма вода / лецитин / пропиленгликоль / вазелиновое масло при различном соотношении лецитин : пропиленгликоль, где  $L\alpha$  – область лиотропного жидкого кристалла,  $L_2$  – область обратной микроэмульсии,  $G$  – область лецитиновой органогеля (цилиндрические мицеллы),  $A$  – область прямой эмульсии

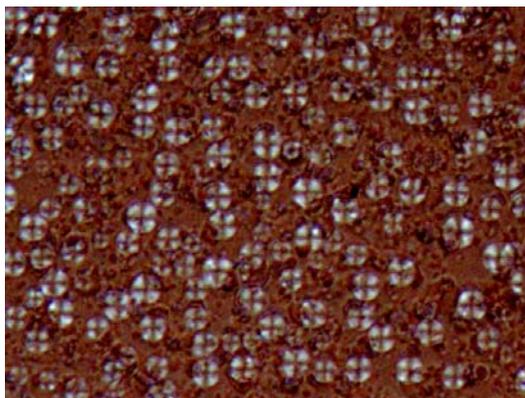


Рис. 3. Фотография текстуры ламеллярной мезофазы, полученная методом поляризационной оптической микроскопии (увеличение  $\times 500$ )

Согласно литературным данным [16], полярные группы молекул лецитина находятся на поверх-

ности бислоев, а углеводородные цепи заполняют внутренний объем. Вода формирует гидратную оболочку полярных групп и водную прослойку между ламеллами (рис. 3).

В связи с тем что при различном соотношении лецитин : спирт варьирует область формирования жидкокристаллической фазы, была проанализирована зависимость образования ЖК-области от содержания пропиленгликоля. На рис. 4 представлена фазовая диаграмма лецитин : пропиленгликоль / вазелиновое масло / вода при  $25^\circ\text{C}$ , где  $X$  – массовая доля вазелинового масла в водном растворе. Линиями показана граница существования лиотропной жидкокристаллической фазы. Для системы с соотношением лецитин : пропиленгликоль 2:1 наблюдается широкая область мезофазы от 10 % до 100 мас. % смеси ПАВ + спирт.

С увеличением содержания пропиленгликоля и, соответственно, снижением концентрации лецитина происходит уменьшение области лиотропного жидкокристаллического состояния – минимальное содержание смеси ПАВ+спирт 50 мас. %. С дальнейшим изменением соотношения лецитин: пропиленгликоль и увеличением доли спирта в 2 раза образование мезофазы фиксируется только при концентрациях смеси ПАВ + спирт 80 мас. % и выше.

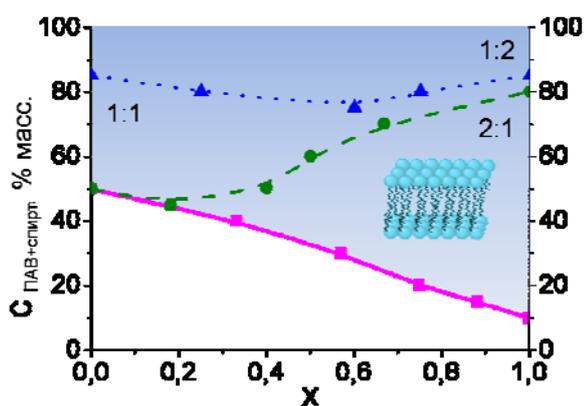


Рис. 4. Фазовая диаграмма лецитин : пропиленгликоль / вазелиновое масло / вода при 25 °С. X – массовая доля вазелинового масла в смеси с водой. Соотношение лецитина и пропиленгликоля 2:1, 1:1 и 1:2. Линиями показана граница существования лиотропной жидкокристаллической фазы

Таким образом, с увеличением массовой доли пропиленгликоля в смеси и уменьшением содержания лецитина область существования ЛЖК-фазы

сужается и сдвигается в область больших концентраций ПАВ. Оптимальное соотношение ПАВ:спирт для образования ЛЖК в данном случае 2:1.

В связи с тем что на образование ЖК-фазы влияет температура, при ее определенных значениях происходит переход мезофаза – изотропная жидкость, представляло интерес исследовать влияние соотношения лецитин : пропиленгликоль на температуру фазового перехода. Для нахождения температурного интервала фазового перехода в жидкокристаллических системах был использован разработанный нами и описанный в предыдущих работах метод краевого угла смачивания [13] и метод поляризационной оптической микроскопии. В таблице представлены температуры фазовых переходов ЛЖК-систем, определенные методом ПОМ и контактного угла, данные коррелируют между собой.

В некоторых случаях интервал, полученный методом краевого угла смачивания, на несколько градусов шире, вероятно, он является более чувствительным к предпереходным явлениям в фазовых переходах ЛЖК-изотроп. Следует отметить, что температура фазового перехода для жидкокристаллических систем с соотношением лецитин : пропилен-гликоль 1:1 на несколько десятков градусов выше, чем для систем с соотношением 2:1. Так для системы ПАВ + спирт/масло/вода 70/10/20 с соотношением ПАВ:спирт 1:1 разница температур составляет 32–33 °С. Следовательно, увеличение массовой доли пропиленгликоля и уменьшение содержания лецитина вызывают значительное повышение температуры фазового перехода ЛЖК-изотроп.

Температуры фазовых переходов ЛЖК-систем, определенные методом поляризационной оптической микроскопии и контактного угла

Лецитин : пропиленгликоль / вазелиновое масло / вода, мас. %		Т <sub>ф.п.</sub> , °С	
		Метод ПОМ	Метод краевого угла
1:2	80 / 10 / 10	58–63	57–65
	50 / 25 / 25	89–92	87–93
	60 / 10 / 30	90–95	89–95
	70 / 10 / 20	94–98	95–100
	80 / 15 / 5	58–68	56–73
2:1	20 / 75 / 5	45–50	45–55
	40 / 55 / 5	52–58	50–59
	70 / 10 / 20	61–66	60–68
	70 / 25 / 5	53–63	53–65
	80 / 10 / 10	66–70	65–70

В последнее время микроэмульсии все чаще используются как инструмент дермальной и трансдермальной доставки лекарств благодаря взаимодействию их компонентов с роговым слоем кожи, понижению диффузионного барьера, а также увеличению концентрации и термодинамической активности лекарственных средств [17]. В связи с этим представляло интерес рассмотреть также и микроэмульсионную область диаграммы.

Лецитин относится к числу амфифилов, которые не могут стабилизировать микроэмульсионную фазу в отсутствие со-ПАВ [16]. Таким образом, добавление необходимого количества пропиленгликоля вызывает образование микроэмульсии. Вероятно, это связано с встраиванием молекул спирта в мицеллу лецитина и значительным снижением межфазного натяжения на границе раздела вода-масло. С увеличением содержания масла в широком диапазоне концентраций ПАВ (0,05–0,8 мас. %) для систем 1:2 и 1:1 размер капель эмульсии значительно снижается и происходит образование более стабильной, термодинамически устойчивой и оптически изотропной системы – обратной микроэмульсии типа вода-в-масле (область  $L_2$ , рис. 1). Причем, для соотношения ПАВ : спирт 1:2 область микроэмульсии значительно шире, и ее образование происходит даже при малых количествах вазелинового масла. Зависимость размера капель микроэмульсий от концентрации лецитина и пропиленгликоля представлена на рис. 5.

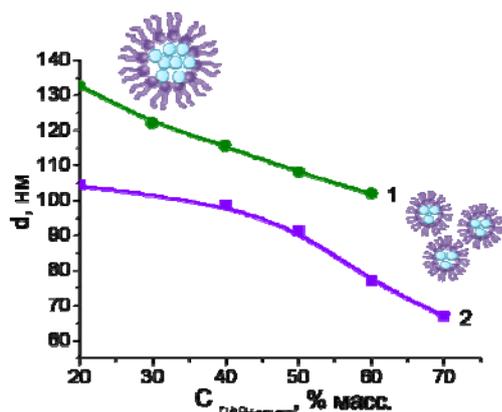


Рис. 5. Размер капель микроэмульсии в зависимости от концентрации лецитина с пропиленгликолем, где соотношение ПАВ : спирт 1 – 1:1; 2 – 1:2

С увеличением концентрации смеси ПАВ + спирт происходит уменьшение средних размеров капель, при одинаковом соотношении компонентов размер меняется от 133 нм до 101 нм,

в случае увеличения содержания пропиленгликоля в 2 раза (1:2), размер капель становится меньше – от 95 до 66 нм. То есть добавление спирта в систему снижает межфазное натяжение, расширяет область существования микроэмульсии и сужает жидкокристаллическую концентрационную область, а также значительно уменьшает средний размер капель дисперсной фазы.

Таким образом, варьируя соотношение компонентов фазовой диаграммы системы лецитин : пропиленгликоль / вода / вазелиновое масло, можно подобрать оптимальные самоорганизующиеся системы с различными физико-химическими свойствами, такие как лиотропные жидкие кристаллы (увеличение концентрации лецитина) или микроэмульсии (добавление пропиленгликоля), для создания нового эффективного поколения транспортных систем для биологически активных соединений и лекарств, составивших основу важнейших направлений медицины и косметологии.

### Выводы

1. Получены фазовые диаграммы лецитин : пропиленгликоль / вода / вазелиновое масло с различным соотношением компонентов.
2. Определены концентрационные области существования микроэмульсий, жидких кристаллов, органогеля и прямой эмульсии.
3. Идентифицированы тип полученной мезофазы и температура фазового перехода.
4. Найдена зависимость размера частиц микроэмульсий от концентрации смеси лецитина с пропиленгликолем при различном соотношении ПАВ : спирт.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобразования, задание № 4.323.2014/К и гранта РФФИ № 16-33-00247 мол\_а.

### Список литературы / References

1. Montalvo G., Pons R., Zhang G., Díaz M., Valiente M. Structure and Phase Equilibria of the Soybean Lecithin/PEG 40 Monostearate/Water System. *Langmuir*, 2013, **29** (47), 14369–14379. DOI: 10.1021/la402764w.
2. Zhang X., Zhao Y., Xu C. Surfactant dependent self-organization of  $\text{Co}_3\text{O}_4$  nanowires on Ni foam for high performance supercapacitors: from nanowire microspheres to nanowire paddy fields. *Nanoscale*, 2014, **6**, 3638–3646. DOI: 10.1039/C3NR06734C.

3. Monforte V., Lopez-Sanchez A., Zurbano F., Ussetti P., Sole A., Casals C., Cifrian J., de Pablos A., Bravo C., Román A. Prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection in lung transplant patients does not cause changes in the lipid content of pulmonary surfactant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2013, **32** (3), 313–319. DOI: 10.1016/j.healun.2012.11.013
4. Heuschkel S., Goebel A., Neubert R.H. Microemulsions – modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery. *J. of Pharmaceutical sciences*, 2008, **97** (2), 603–631. DOI: 10.1002/jps.20995.
5. Roux M., Sternin E., Bonnet V., Fajolles C., Djedaïni-Pilard F. Dynamic Lipid Lateral Segregation Driven by Lauryl Cyclodextrin Interactions at the Membrane Surface. *Langmuir*, 2013, **29** (11), 3677–3687. DOI: 10.1021/la304524a.
6. Guo C., Wang J., Cao F., Lee R.J., Zhai G. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. *Drug Discov. Today*, 2010, **15** (23/24), 1032–1040. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.09.006.
7. Fong W.-K., Hanley T., Boyd B.J. Stimuli responsive liquid crystals provide ‘on-demand’ drug delivery *in vitro* and *in vivo*./ *J. Control. Release*, 2009, **135** (3), 218–226. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.01.009.
8. Rodríguez G., Cocera M., Rubio L., Lopez-Iglesias C., Pons R., De La Maza A., López O. A unique bicellar nanosystem combining two effects on stratum corneum lipids. *Mol. Pharmaceutics*, 2012, **9** (3), 482–491. DOI: 10.1021/mp200075h.
9. Radi M., Abbasi S., Hamidi Z., Azizi M.-H. Development of a new method for extraction of canola oil using lecithin based microemulsion systems. *Food Technologies*, 2013, **24** (5), 70–72.
10. Rosano H.L., Cavallo J.L., Chang D L., Whittam J.H. Microemulsions: A commentary on their preparation. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1988, **39**, 201–209.
11. Papadimitriou V., Pispas S., Syriou S., Pournara A., Zoumpantioti M., Sotiroidis T.G., Xenakis A. Biocompatible Microemulsions Based on Limonene: Formulation, Structure and Applications. *Langmuir*, 2008, **24** (7), 3380–3386. DOI: 10.1021/la703682c.
12. Bonina F.P., Montenegro L., Scrofani N., Esposito E., Cortesi R., Menegatti E., Mastruzzi C. Effects of phospholipid based formulations on *in vitro* and *in vivo* percutaneous absorption of methyl nicotinate. *J. Controlled Release*, 1995, **34** (1), 53–63. DOI: 10.1016/0168-3659(94)00125-E.
13. Sautina N.V. Sitdikova K.I., Galyametdinov Yu.G. Study of phase transitions in lyotropic liquid-crystal emulsion systems tetraethylene glycol monododecyl ether, water, and vaseline oil by the wetting angle method. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2014, **87** (4), 419–423. DOI: 10.1134/S107042721404003X.
14. Gosenca M., Bešter-Rogac M., Gašperlin M. Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, **50** (1), 114–122. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.029.
15. Kumar R., Prakash Katara O. Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery: A review. *AAPS PharmSciTech.*, 2005, **6** (2), E298–E310. DOI: 10.1208/pt060240.
16. Щипунов Ю. А. Самоорганизующиеся структуры лецитина // *Успехи химии*. 1997. Т. 66, № 4. С. 328–352 [Shchipunov Yu.A. Self-organising structures of lecithin. *Russ. Chem. Rev.*, 1997, **66** (4), 301–322. DOI: 10.1070/RC1997v066n04ABEH000253].
17. Fitsum F.S., Metz H., Wohlrab J., Neubert H.H. Polyglycerol fatty acid ester surfactantbased microemulsions for targeted delivery of ceramide AP into the stratum corneum: formulation, characterisation, *in vitro* release and penetration investigation. *Pharm. Res.*, 2013, **30**, 538–551. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.05.017.

Поступила в редакцию 7.12.2015 г.  
Received 7 December, 2015