

Химия

Научная статья
УДК 544.773

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ ЛЕЦИТИН – РАСТИТЕЛЬНОЕ МАСЛО – ЭФИРНОЕ МАСЛО – ВОДА НА ИХ ВЯЗКОСТЬ

Наталья Михайловна Мурашова*, Елизавета Алексеевна Королева,
Татьяна Сергеевна Токарева, Сергей Валерьевич Шулаев

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия

ИНФОРМАЦИЯ

История статьи:

Поступила 3.10.2022
Одобрена 20.12.2022
Принята 26.12.2022

Ключевые слова:

лецитин,
лиотропные жидкие
кристаллы,
эфирное масло,
растительное масло,
масло чайного дерева,
наночастицы CuO,
доставка лекарственных
веществ

АННОТАЦИЯ

Методом ротационной реометрии изучено влияние концентрации лецитина, pH водной фазы, маслорастворимых биологически активных веществ и наночастиц CuO на вязкость лиотропной ламеллярной мезофазы в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода. Вязкость жидкокристаллического образца, содержащего 60 мас. % лецитина, снизилась в среднем в 3,1 раза, а содержащего 50 мас. % – в 8,8 раз по сравнению с образцом, содержащим 70 мас. % лецитина. Вязкость жидкокристаллических образцов может варьироваться при изменении pH водной фазы: по сравнению с контрольным образцом, содержащим дистиллированную воду, вязкость систем с водным раствором HCl (pH = 3,0) увеличивалась в среднем в 1,2 раза, а с раствором NaOH (pH = 9,0) – уменьшалась в среднем в 1,8 раз при скоростях сдвига 0,02–0,1 с⁻¹. Замена в составе исследуемых систем половины масла авокадо на облепиховое масло или рыбий жир привела к росту вязкости в 1,5–2 раза при низких скоростях сдвига 0,02–0,1 с⁻¹. Для системы, содержащей 5 мас. % токоферола ацетата, наблюдалось повышение вязкости более чем в 2 раза по сравнению с контрольным образцом в диапазоне скоростей сдвига 0,1–1,0 с⁻¹. Вязкость систем, содержащих наночастицы CuO диаметром 92±3 нм, возрастала с ростом концентрации наночастиц от 0,01 до 0,1 мас. %. Добавление наночастиц в концентрации 0,01 мас. % приводило к увеличению вязкости при скоростях сдвига 0,01–0,1 с⁻¹ в среднем в 1,3 раза; в концентрации 0,03 мас. % – в 1,7 раз, в концентрации 0,1 мас. % – в 2,0 раза. Полученные данные позволяют разрабатывать составы жидкокристаллических носителей лекарственных веществ в системах лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода, обладающих требуемой вязкостью.

DOI:

10.18083/LCAppl.2023.1.5

Для цитирования:

Мурашова Н. М., Королева Е. А., Токарева Т. С., Шулаев С. В. Влияние состава жидкокристаллических композиций лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода на их вязкость // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2023. Т. 23, № 1. С. 5–15.

*Адрес для переписки: natur_home@mail.ru

© Мурашова Н. М., Королева Е. А., Токарева Т. С., Шулаев С. В., 2023

Chemistry

Original Article

EFFECT OF THE LECITHIN – VEGETABLE OIL – ESSENTIAL OIL – WATER
LIQUID CRYSTAL COMPOSITIONS ON THEIR VISCOSITY

Nataliya M. Murashova*, Elizaveta A. Koroleva, Tatiana S. Tokareva, Sergey V. Shulaev

Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

ARTICLE INFO:

Article history:

Received 3 October 2022

Approved 20 December 2022

Accepted 26 December 2022

Key words:

lecithin,
lyotropic liquid crystals,
essential oil,
vegetable oil,
tea tree oil,
CuO nanoparticles,
drug delivery

ABSTRACT

Effect of lecithin concentration, pH of aqueous phase, oil-soluble biologically active substances and CuO nanoparticles on the viscosity of lyotropic lamellar mesophase of the lecithin – avocado oil – tea tree oil – water systems has been studied by rotational rheometry. The viscosity of the liquid crystal sample containing 60 wt. % of lecithin decreased by an average of 3.1 times, and of the sample containing 50 wt. % – by an average of 8.8 times in comparison with the 70 wt. % lecithin containing sample. The viscosity of the liquid crystal samples may vary with changes of the aqueous phase pH: compared with the control sample containing distilled water, the viscosity of the samples with an aqueous HCl solution (pH = 3.0) increased by an average of 1.2 times, and with a NaOH solution (pH = 9.0) – decreased by an average of 1.8 times, at shear rates of 0.02–0.1 s⁻¹. The replacement of half of the avocado oil in the samples with sea buckthorn oil or fish oil led to an increase in viscosity by 1.5–2 times at low shear rates (0.02–0.1 s⁻¹). The viscosity of the sample containing 5 wt. % of tocopherol acetate increased in more than 2 times in comparison with the control sample in the range of shear rates of 0.1–1.0 s⁻¹. The viscosity of samples containing CuO nanoparticles (diameter of nanoparticles is 92±3 nm) increased with the growth of nanoparticles concentration from 0.01 to 0.1 wt. %. The addition of 0.01 wt. % of nanoparticles increased the viscosity by an average of 1.3 times, while 0.03 and 0.1 wt. % of nanoparticles – 1.7 and 2.0 times as much, correspondingly (at shear rates of 0.01–0.1 s⁻¹). The obtained data will make it possible to develop compositions of liquid crystalline carriers of medicinal substances in the lecithin – vegetable oil – essential oil – water systems with the required viscosity.

DOI:

10.18083/LCAppl.2023.1.5

For citation:

Murashova N. M., Koroleva E. A., Tokareva T. S., Shulaev S. V. Effect of the lecithin – vegetable oil – essential oil – water liquid crystal compositions on their viscosity. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2023, **23** (1), 5–15 (in Russ.).

*Corresponding author: namur_home@mail.ru

© Murashova N. M., Koroleva E. A., Tokareva T. S., Shulaev S. V., 2023

Введение

Лиотропные жидкие кристаллы, сформированные липидами природного происхождения, такими как лецитин, являются перспективными носителями лекарственных веществ. Достоинствами лиотропных жидких кристаллов как систем для адресной доставки лекарственных веществ является их способность солюбилизировать как липофильные, так и гидрофильные вещества. Высокая вязкость жидких кристаллов обуславливает ограниченное число возможных путей введения в организм, поскольку их тяжело выдавить из шприца. Чаще всего лиотропные жидкие кристаллы на основе биосовместимых липидов предлагаются для трансдермального введения лекарственных веществ и для нанесения их на кожу и слизистые оболочки [1–3]. Лецитин – распространенное поверхностно-активное вещество природного происхождения, основной липидный компонент клеточных мембран. Лецитин, подобно другим поверхностно-активным веществам (ПАВ), способствует проникновению лекарственных веществ через кожу за счет взаимодействия с липидами рогового слоя эпидермиса [4]. Кроме хорошо известных липосом, получаемых на основе лецитина, в качестве носителей для адресной доставки лекарственных веществ можно использовать лецитиновые органо-гели, построенные из обратных цилиндрических мицелл лецитина, обратные микроэмульсии в системах, содержащих лецитин и олеиновую кислоту, и лиотропные жидкие кристаллы в системах лецитин – масло – вода [5–7].

Описано использование лиотропных жидких кристаллов на основе лецитина как носителей водо- и масло-растворимых лекарственных веществ. В качестве носителя аскорбилпальмитата предложена ламеллярная жидкокристаллическая система лецитин – Tween 80 – изопропилмиристат – вода (при соотношении лецитин : Tween 80, равном 1:1). Композиция, содержащая 1 мас. % аскорбилпальмитата, предназначена для нанесения на кожу [8]. Для доставки аскорбилпальмитата используется также жидкокристаллическая система лецитин – Tween-80 – бутанол – изопропилпальмитат – вода [9]. Описана ламеллярная мезофаза в системе лецитин – пропиленгликоль – вазелиновое масло – вода для доставки компонента антивозрастной косметики ацетилгексапептида-3 [10]. Обратная гексагональная мезофаза, существующая в системах лецитин – полиэтиленгликоль ПЭГ-400 – вода

и лецитин – полиэтиленгликоль ПЭГ-400 – олеиновая кислота – вода, была рассмотрена в качестве носителя природного флавоноида с антиоксидантной, антимикробной и противовоспалительной активностью дигидромирицетина [11]. Обратная гексагональная мезофаза в системе лецитин – пропиленгликоль – касторовое масло – вода была предложена в качестве носителя куркумина [12]. Запатентована композиция для доставки тетрагидробиоптерина через кожу, в качестве носителя могут быть использованы жидкокристаллические системы, содержащие 65 мас. % лецитина, 18,0 мас. % изопропилпальмитата, 8 мас. % каприн-каприловых триглицеридов и 9 мас. % пропиленгликоля [13].

Ранее нами была предложена жидкокристаллическая композиция для трансдермальной доставки биологически активных веществ, в состав которой входит фосфолипидный концентрат с содержанием лецитина 22 мас. %, вода и комбинация растительного и эфирного масла, например, комбинация масла авокадо и эфирного масла чайного дерева. Такие жидкие кристаллы могут включать масло- и водорастворимые лекарственные вещества в концентрациях в единицы мас. %. Благодаря высокой вязкости они обладают замедленным высвобождением лекарственных веществ [7, 14]. Были разработаны ранозаживляющие средства на основе ламеллярных жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода, содержащие в качестве активного компонента метилурацил или белково-пептидный водный экстракт из иммунокомпетентных органов свиньи [15, 16].

Вязкость жидкокристаллической основы является важным параметром с точки зрения как технологии, так и применения. Она определяет удобство использования готового лекарственного препарата при его нанесении на кожу и слизистые оболочки, а также скорость высвобождения биологически активных веществ. Динамическая вязкость жидких кристаллов на основе лецитина может в несколько раз меняться при изменении состава системы. Например, для системы соевый лецитин – вода показано, что в диапазоне скоростей сдвига $0,1 - 1,0 \text{ с}^{-1}$ вязкость ламеллярных систем с содержанием лецитина 600 г/л примерно в 10 раз ниже, чем с содержанием 750 г/л, что объясняется увеличением межслоевого расстояния при повышении концентрации воды [17, 18].

Для образцов ламеллярной мезофазы в системе лецитин – Tween 80 – изопропилмиристат – вода с различным количественным составом значения вязкости при низких скоростях сдвига отличались примерно в 10 раз [8]. В системе лецитин – вазелиновое масло – вода при близком соотношении концентраций лецитина и воды вязкость жидкокристаллических композиций с ламеллярной структурой возрастает при повышении концентрации вазелинового масла от 0 до 7,5 мас. %, а затем в несколько раз снижается с ростом содержания масла от 7,5 до 25 мас. % [19]. Вязкость ламеллярной мезофазы в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода снижалась примерно в 2 раза при повышении концентрации воды от 15 до 30 мас. % [14].

Целью работы является изучение влияния концентрации лецитина и pH водной фазы, а также введения маслорастворимых биологически активных веществ и наночастиц CuO на вязкость жидкокристаллической композиции лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода.

Экспериментальная часть

Для получения лиотропных жидких кристаллов использовали соевый лецитин «Мослецитин» (ООО «Витапром», Россия), который содержит 97 мас. % фосфолипидов, в том числе 22 мас. % фосфатидилхолина (лецитина), масло авокадо (*Persea gratissima*) и масло чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*) (ООО «Ботаника», Россия). В качестве биологически активных добавок использовали токоферола ацетат (*Koninklijke DSM N.V.*, Нидерланды), облепиховое масло (ЗАО «Алтайвитамины», Россия) и рыбий жир (*BASF Societas Europaea*, Германия). Дистиллированная вода была получена стандартным методом.

Нанопорошок оксида меди (II), полученный методом электрического взрыва медного проводника в атмосфере воздуха, был произведен ООО «Передовые порошковые технологии» (Россия). Водную дисперсию наночастиц получали следующим образом: в емкость вносили расчетное количество нанопорошка CuO и воды, добавляли лецитин в количестве 0,1 мас. % для стабилизации дисперсии, затем диспергировали с помощью погружного ультразвукового диспергатора УЗД1-0,1/22 с частотой 22 кГц и мощностью 25 Вт в течение 3 мин.

Для получения образцов лиотропных жидких кристаллов в одну емкость вносили половину от расчетного количества лецитина и нужное количество воды или водной дисперсии наночастиц и механически перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Во вторую емкость вносили половину от расчетного количества лецитина, добавляли нужное количество масла авокадо и эфирного масла чайного дерева и механически перемешивали 3 ч при температуре 37 °С в закрытом сосуде. Затем содержимое обеих емкостей соединяли и механически перемешивали до получения однородной системы в течение 30–50 мин.

Гомогенность образцов и наличие ламеллярной жидкокристаллической структуры контролировали с помощью поляризационного оптического микроскопа «*Axiostar plus*» (*Zeiss*, Германия) при комнатной температуре.

Измерение динамической вязкости жидких кристаллов проводили при помощи ротационного вискозиметра (реометра) *Haake Viscotester iQ*, измерительное устройство типа «коаксиальные цилиндры» CC25 DIN/Ti. Измерения вязкости проводили при температуре 25 °С в диапазоне скоростей сдвига 0,01–1,0 с⁻¹ при возрастании скорости сдвига. Перед измерением образцы термостатировали в течение 15 мин. Были построены кривые течения, как среднее по трем измерениям.

Исследование наночастиц CuO методом сканирующей электронной микроскопии проводилось в Центре коллективного пользования при РХТУ им. Д. И. Менделеева, использовался сканирующий электронный микроскоп *JEOL 1610LV* (*JEOL*, Япония). Для определения среднего диаметра использовали программу для анализа и обработки изображений *ImageJ*.

Результаты и их обсуждение

Лиотропные мезофазы, изученные ранее, в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода с концентрацией лецитина 70 мас. % обладали высокой вязкостью, что приводило к снижению скорости высвобождения водорастворимых веществ из них [6, 14]. Чтобы снизить вязкость жидкокристаллического носителя, можно уменьшить концентрацию ПАВ, который его формирует. Влияние концентрации лецитина на вязкость ламеллярной мезофазы в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода

изучали на примере трех образцов, содержащих 70, 60 и 50 мас. % лецитина, составы образцов представлены в табл. 1. По данным поляризационной оптической микроскопии, все образцы обладали текстурой, характерной для ламеллярной мезофазы. Пример фотографии текстуры образца, по-

лученной с помощью поляризационной оптической микроскопии, показан на рис. 1. На рис. 2 представлены зависимости вязкости от скорости сдвига (кривые течения) жидкокристаллических образцов при низких скоростях сдвига ($0,02\text{--}1,0\text{ с}^{-1}$) при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Таблица 1. Составы исследуемых жидкокристаллических образцов (мас. %)

Table 1. Compositions of the studied liquid crystalline samples (wt. %)

Образец	Лецитин	Масло авокадо	Масло чайного дерева	Вода
1	70,0	10,0	5,0	15,0
2	60,0	13,33	8,33	18,34
3	50,0	16,67	11,66	21,67

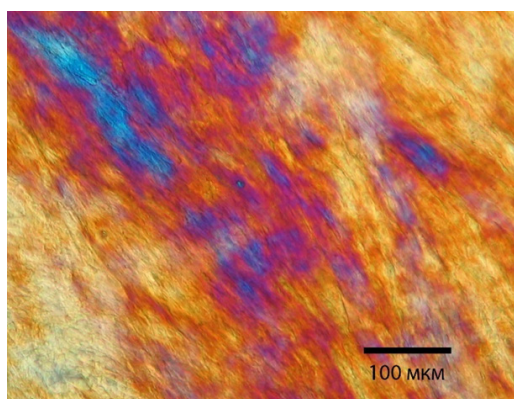


Рис. 1. Микрофотография текстуры ламеллярной мезофазы образца, содержащего, мас. %: лецитин – 50,0; масло авокадо – 16,67; масло чайного дерева – 11,66; вода – 21,67 при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, скрещенные поляризаторы

Fig. 1. Microphotograph of lamellar mesophase texture of the sample containing, wt. %: lecithin – 50,0; avocado oil – 16,67; tea tree oil – 11,66; water – 21,67. $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, crossed polarizers

Кривые течения всех трех образцов имеют сходный характер – в диапазоне скоростей сдвига $0,02\text{--}1,0\text{ с}^{-1}$ вязкость снижается в сотни раз с ростом скорости сдвига. Такие кривые течения соответствуют псевдопластическим неньютоновским жидкостям и характерны для неупорядоченных жидких кристаллов [20]. Анализ полученных данных показал, что для образца с содержанием лецитина 50 мас. % вязкость в среднем (в изученном диапазоне скоростей сдвига) снизилась в 8,8 раз в сравнении с образцом, содержащим 70 мас.% лецитина, а для образца, содержащего 60 мас. %, – 3,1 раза.

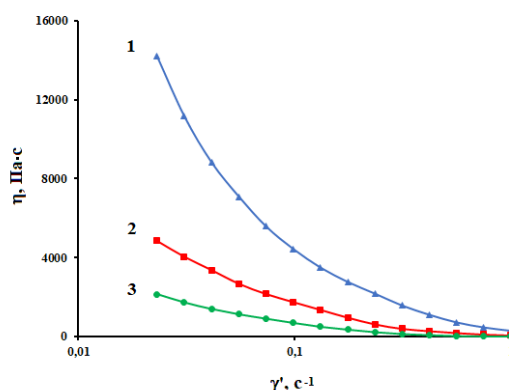


Рис. 2. Зависимости вязкости от скорости сдвига для жидкокристаллических систем (среднее по трем измерениям) с различным содержанием лецитина (мас. %): 1 – 70, 2 – 60, 3 – 50. $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

Fig. 2. Viscosity versus shear rate of liquid crystalline systems (average over three experiments) with different lecithin content (wt. %): 1 – 70, 2 – 60, 3 – 50. $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

Таким образом, вязкость жидкокристаллических композиций в исследованной системе можно существенно снизить за счет снижения концентрации лецитина до 50 мас. %. Однако при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ наблюдалось постепенное расслоение образца, содержащего 50 мас. % лецитина и выделение капель жидкой фазы, в то время как образец с содержанием лецитина 55 мас. % оставался стабильным. Поэтому снижение концентрации лецитина в составе жидкокристаллического носителя до значений, близких к границе области существования жидких кристаллов, нецелесообразно рекомендуется сохранять концентрацию лецитина выше 55 мас. %.

Таким образом, возможность снижения вязкости за счет уменьшения концентрации лецитина ограничена областью существования жидкокристаллической фазы.

Вязкость композиции можно регулировать за счет изменения состава водной или органической фазы. Было исследовано влияние значений pH водной фазы на вязкость жидкокристаллической фазы в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода. Молекула лецитина содержит в своем составе фосфатную и четвертичную аминную группы, в зависимости от значений pH они могут заряжаться по-разному. Это может влиять на упаковку молекул лецитина в бислоях ламеллярных жидких кристаллов и, соответственно, приводить к изменению вязкости.

Для изучения влияния pH были получены жидкокристаллические образцы, содержащие водные растворы HCl и NaOH со значениями pH, равными 1,0; 3,0 и 9,0 соответственно, и контрольный образец, содержащий дистиллированную воду с pH = 6,3. Образцы, содержащие водную фазу со сильнощелочной реакцией (pH более 9,0), не исследовались, так как лецитин как сложный эфир, содержащий глицерин и остатки жирных кислот, в щелочной среде может подвергнуться гидролизу. Составы образцов, мас. %: лецитин – 70, масло авокадо – 10, масло чайного дерева – 5, водный раствор – 15. Поляризационная микроскопия показала, что все образцы обладают текстурой, характерной для ламеллярной мезофазы. Образец, содержащий раствор с pH = 1,0, был неоднородным и расслаивался с течением времени. Кривые течения образцов с pH водной фазы, равными 3,0; 6,3 и 9,0, при температуре 25 °C показаны на рис. 3.

Кривые течения образцов соответствуют псевдопластическим неньютоновским жидкостям, в диапазоне скоростей сдвига 0,02–1,0 с⁻¹ их вязкость снижается в сотни раз. Различия в вязкости образцов хорошо заметны при низких скоростях сдвига. Использование в составе жидкокристаллической композиции водного раствора HCl с pH=3,0 увеличивает вязкость образцов в среднем (в диапазоне скоростей сдвига 0,02–0,1 с⁻¹) в 1,2 раза, а использование раствора NaOH с pH = 9,0 – уменьшает в среднем в 1,8 раз по сравнению с образцом, содержащим дистиллированную воду. Таким образом, вязкость изученных жидкокристаллических систем может варьироваться при изменении pH водной фазы от 3,0 до 9,0. Это необходимо учитывать при введении в состав жидких кристаллов

растворов лекарственных веществ, обладающих кислой или щелочной реакцией.

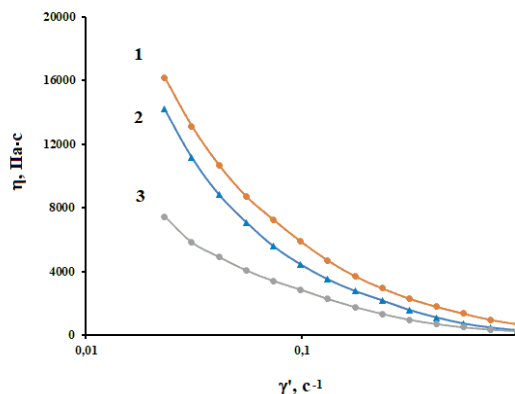


Рис. 3. Зависимости вязкости от скорости сдвига для жидкокристаллических систем (среднее по трем измерениям) с различным значением pH водной фазы: 1 – 3,0 (раствор HCl), 2 – 6,3 (дистиллированная вода), 3 – 9,0 (раствор NaOH). T = 25 °C

Fig. 3. Viscosity versus shear rate for liquid crystalline systems (average over three experiments) with different pH values of the aqueous phase: 1 – 3.0 (HCl solution), 2 – 6.3 (distilled water), 3 – 9.0 (NaOH solution). T = 25 °C

На вязкость жидкокристаллической композиции может влиять введение маслорастворимых биологически активных добавок. Их действие было исследовано на примере витамина Е (токоферола ацетата), облепихового масла и рыбьего жира. Эти добавки обладают антиоксидантным и регенерирующим действием, они могут входить в состав ранозаживляющих композиций. Например, витамин Е является антиоксидантом, способствует регенерации тканей, обладает иммуномодулирующим действием [21]. Облепиховое масло – масляный экстракт из плодов облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides* L.), содержит жирные кислоты, витамины групп Е, К, каротиноиды, оказывает ранозаживляющее, противовоспалительное действие, стимулирует регенеративные процессы в коже и слизистых оболочках [22]. Рыбий жир является источником омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, витаминов А, D и Е, он применяется в медицине, в ветеринарии и в качестве биологически активной добавки к пище [23]. Была изучена вязкость образцов следующего состава, мас. %: лецитин – 70, масло авокадо – 5, масло чайного дерева – 5, биологически активная добавка – 5, водный раствор – 15; контрольный образец

содержал 10 мас. % масла авокадо. По данным поляризационной микроскопии, все полученные образцы обладали текстурой, характерной для ламеллярной мезофазы.

Кривые течения жидких кристаллов с биологически активными добавками (рис. 4) имеют вид, сходный с кривыми течения изученных ранее образцов: в диапазоне скоростей сдвига $0,02\text{--}1,0\text{ с}^{-1}$ их вязкость снижается в сотни раз. Замена в составе жидкокристаллической композиции половины масла авокадо на облепиховое масло или рыбий жир привела к росту вязкости в 1,5–2 раза при низких скоростях сдвига (менее $0,1\text{ с}^{-1}$), при более высоких скоростях сдвига различие в вязкости становилось малозаметным. Для образца, содержащего 5 мас. % токоферола ацетата, при скоростях сдвига менее $0,1\text{ с}^{-1}$ провести измерения не удалось из-за его высокой вязкости; в диапазоне скоростей сдвига $0,1\text{--}1,0\text{ с}^{-1}$ вязкость отличалась от контрольного образца более чем в 2 раза.

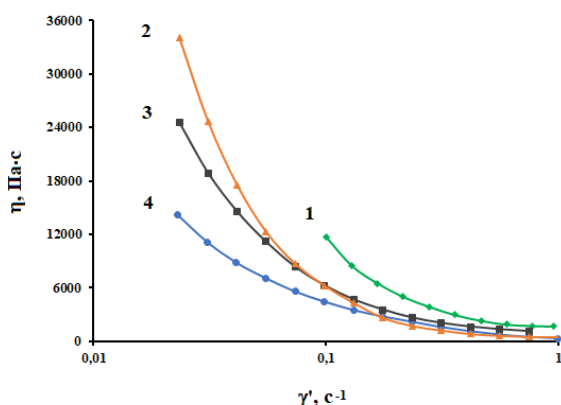


Рис. 4. Зависимости вязкости от скорости сдвига для жидкокристаллических систем (среднее по трем измерениям), содержащих биологически активные вещества: 1 – токоферола ацетат (витамин Е), 2 – облепиховое масло, 3 – рыбий жир, 4 – контрольный образец.
 $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

Fig. 4. Viscosity versus shear rate of liquid crystalline systems (average over three experiments) containing biologically active substances: 1 – tocopherol acetate (vitamin E), 2 – sea buckthorn oil, 3 – fish oil, 4 – control sample.
 $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

Таким образом, введение маслорастворимых биологически активных добавок может приводить к существенному росту вязкости ламеллярной мезофазы в системах лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода.

Жидкие кристаллы могут служить носителями для лекарственных веществ, применяемых в виде наночастиц. Благодаря высокой вязкости жидкокристаллических систем и наличию в их составе ПАВ агрегация и седиментация наночастиц может быть существенно замедлена, что повысит стабильность композиции. В состав ранозаживляющих и антимикробных средств на основе жидких кристаллов лецитина могут входить наночастицы оксида меди (II). CuO является химически стабильным соединением, нерастворим в воде и в маслах, он обладает антибактериальной и противогрибковой активностью. Например, была показана дозозависимая антимикробная активность наночастиц CuO со средним диаметром 23 нм в отношении таких бактерий, как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus faecalis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* [24].

Введение наночастиц в жидкие кристаллы даже в концентрациях менее 0,1 мас. % может привести к росту вязкости композиции. Было показано, что введение наночастиц серебра размером 6–10 нм в концентрации $2,85 \cdot 10^{-4}$ мас. % в ламеллярную мезофазу в системе лецитин – вазелиновое масло – вода приводило к росту вязкости примерно в 2 раза в диапазоне скоростей сдвига $20\text{--}540\text{ с}^{-1}$ [19]. Введение наночастиц оксида железа (III) диаметром 10–20 нм в концентрациях 0,001–0,1 мас. % приводило к повышению вязкости ламеллярных жидких кристаллов в системах лецитин – вода и лецитин – додекан – вода при скоростях сдвига $5,6\text{--}300\text{ с}^{-1}$ на 35–60 % и 15–20 %, соответственно, в то время как введение микрочастиц размером 1–5 мкм не влияло на вязкость образцов [25].

В данной работе был использован нанопорошок CuO , полученный методом электрического взрыва медного проводника в атмосфере воздуха. Частицы имели форму, близкую к сферической, их средний диаметр составлял 92 ± 3 нм. На рисунке 5 представлены результаты сканирующей электронной микроскопии (рис. 5, а) и распределение по размерам (рис. 5, б) использованных частиц. Наночастицы вводили в жидкие кристаллы в виде водной дисперсии после их предварительного диспергирования ультразвуком. Составы образцов, мас. %: лецитин – 57,7; масло авокадо – 8,2; масло чайного дерева – 4,1; водная дисперсия частиц CuO – 30.

Была изучена вязкость образцов, которые содержали 0,01; 0,03 и 0,1 мас. % CuO. По данным поляризационной микроскопии, все полученные образцы обладали текстурой, характерной для ламеллярных жидких кристаллов. При введении наночастиц в более высоких концентрациях, напри-

мер 0,3 мас. %, было обнаружено, что частицы неравномерно распределяются в жидкокристаллической матрице и образуют агрегаты, видимые при оптической микроскопии. Зависимости вязкости от скорости сдвига для изученных образцов показаны на рис. 6.

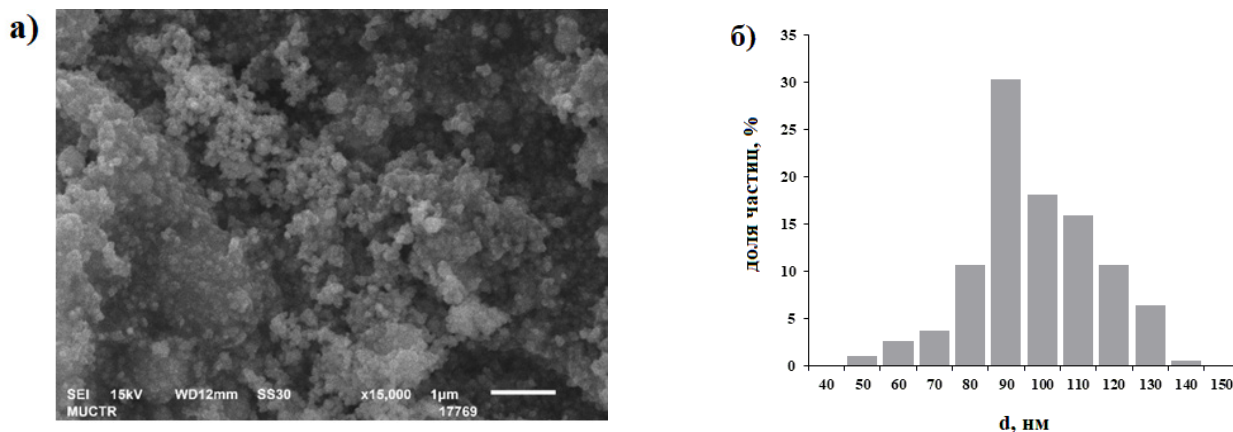


Рис. 5. Наночастицы CuO, использованные в работе: а – результаты сканирующей электронной микроскопии, б – распределение по размерам

Fig. 5. CuO nanoparticles used in the work: a – results of scanning electron microscopy, b – size distribution

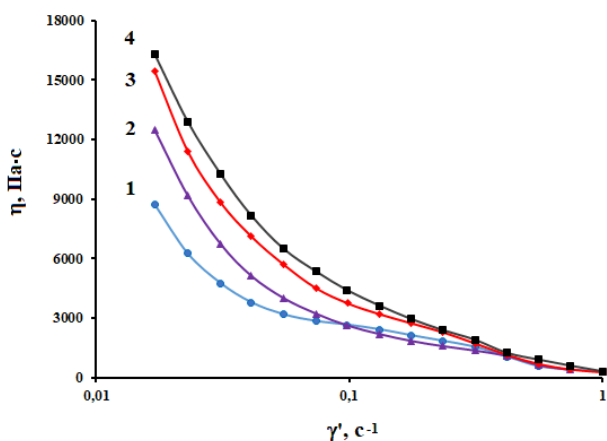


Рис. 6. Зависимости вязкости от скорости сдвига для жидкокристаллических систем (среднее по трем измерениям), содержащих наночастицы CuO (мас. %): 1 – 0 (контроль), 2 – 0,01; 3 – 0,03; 4 – 0,1. T = 25 °C

Fig. 6. Viscosity versus shear rate of liquid crystalline systems (average over three experiments) containing CuO nanoparticles (wt. %): 1 – 0 (control), 2 – 0.01; 3 – 0.03; 4 – 0.1. T = 25 °C

Кривые течения жидкокристаллических композиций, содержащих наночастицы CuO (рис. 6), имеют вид, сходный с показанными ранее,

в диапазоне скоростей сдвига 0,01–1,0 с⁻¹ вязкость образцов снижается в сотни раз. Поскольку образцы содержали не 15, а 30 мас. % воды, вязкость контрольного образца (рис. 6, кривая 1) была примерно в 2 раза ниже, чем вязкость контрольного образца в описанных выше экспериментах (рис. 3, кривая 2; рис. 4, кривая 4), что согласуется с полученными ранее результатами [14].

При низких скоростях сдвига вязкость образцов, содержащих наночастицы, заметно возрастала с ростом концентрации наночастиц от 0,01 до 0,1 мас. %. Например, введение наночастиц CuO размером 92±3 нм в концентрации 0,01 мас. % приводило к увеличению вязкости в диапазоне скоростей сдвига 0,01–0,1 с⁻¹ в среднем в 1,3 раза; введение наночастиц в концентрации 0,03 мас. % – в 1,7 раз, в концентрации 0,1 мас. % – в 2,0 раза. Полученные результаты согласуются с показанным ранее увеличением вязкости жидких кристаллов на основе лецитина при введении малых количеств наночастиц серебра и оксида железа [19, 25]. Таким образом, введение наночастиц оксида меди (II), даже в концентрациях в сотые доли мас. %, вызывает заметный рост вязкости ламеллярной мезофазы в системе лецитин – масло авокадо –

масло чайного дерева – вода, что необходимо учитывать при разработке готового лекарственного препарата, содержащего наночастицы.

Выводы

Методом ротационной реометрии в диапазоне скоростей сдвига $0,01\text{--}1,0\text{ с}^{-1}$ было исследовано влияние концентрации лецитина и pH водной фазы, а также введения маслорастворимых биологически активных веществ и наночастиц оксида меди (II) на вязкость жидкокристаллической композиции в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода. В работе было показано, что вязкость изученных ламеллярных жидких кристаллов можно существенно снизить за счет уменьшения концентрации лецитина. По сравнению с образцом с концентрацией лецитина 70 мас. %, при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ вязкость образца, содержащего 60 мас. % лецитина снизилась в среднем в 3,1 раза, а содержащего 50 мас. % – в 8,8 раз. Однако снижение концентрации лецитина до значений, близких к границе области существования жидких кристаллов, нецелесообразно, рекомендуется сохранять концентрацию лецитина выше 55 мас. %. Было обнаружено, что вязкость жидкокристаллических композиций в изученной системе может варьироваться при изменении pH водной фазы от 3,0 до 9,0. По сравнению с контрольным образцом, содержащим дистиллированную воду, вязкость жидких кристаллов, содержащих водный раствор HCl с $\text{pH} = 3,0$ в диапазоне скоростей сдвига $0,02\text{--}0,1\text{ с}^{-1}$ увеличивалась в среднем в 1,2 раза, а для жидких кристаллов, содержащих раствор NaOH с $\text{pH} = 9,0$, – уменьшалась в среднем в 1,8 раз. Введение в состав композиции маслорастворимых биологически активных добавок может приводить к существенному росту вязкости ламеллярной мезофазы в системах лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода. Например, замена в составе композиции половины масла авокадо на облепиховое масло или рыбий жир привела к росту вязкости в 1,5–2 раза при низких скоростях сдвига (менее $0,1\text{ с}^{-1}$), при более высоких скоростях сдвига различие в вязкости становилось малозаметным. Для образца, содержащего 5 мас. % токоферола ацетата, в диапазоне скоростей сдвига $0,1\text{--}1,0\text{ с}^{-1}$ вязкость отличалась от контрольного образца более чем в 2 раза. При низких скоростях сдвига вязкость жидкокристаллических композиций, содержащих наночастицы, заметно возрастала

с ростом концентрации наночастиц от 0,01 до 0,1 мас. %. Например, введение наночастиц CuO диаметром $92\pm 3\text{ нм}$ в концентрации 0,01 мас. % приводило к увеличению вязкости при скоростях сдвига $0,01\text{--}0,1\text{ с}^{-1}$ в среднем в 1,3 раза, введение наночастиц в концентрации 0,03 мас. % – в среднем в 1,7 раз, в концентрации 0,1 мас. % – в среднем в 2,0 раза.

Таким образом, с помощью изменения концентрации лецитина, изменения pH водной фазы и введения различных добавок можно регулировать вязкость ламеллярной мезофазы в системе лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода. Полученные в работе данные позволят прогнозировать влияние биологически активных добавок различной природы на вязкость ламеллярных жидких кристаллов на основе лецитина и разрабатывать составы жидкокристаллических носителей лекарственных веществ, обладающих требуемой вязкостью.

Список источников / References

1. Rajabalaya R., Musa M.N., Kifli N., David S.R. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. *Drug Design, Development and Therapy*, 2017, **11**, 393–406. DOI: 10.2147/DDDT.S103505.
2. Rapalli V.K., Waghule T., Hans N., Mahmood A., Gorantla S., Dubey S.K., Singhvi G. Insights of lyotropic liquid crystals in topical drug delivery for targeting various skin disorders. *J. Mol. Liq.*, 2020, **315**, 113771. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.113771.
3. Bala R., Sindhu R.K., Kaundle B., Madaan R., Cavalu S. The prospective of liquid crystals in nano formulations for drug delivery systems. *J. Mol. Structure*, 2021, 1245, 131117. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131117.
4. Кузнецова Е. Г., Рыжикова В. А., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способы его усиления // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016. Т. 18, № 2. С. 152–162. [Kuznetsova E.G., Ryzhikova V.A., Salomatina L.A., Sevastianov V.I. Transdermal drug delivery and methods to enhance it. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016, **18** (2), 152–162. (in Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-152-162].
5. Мурашова Н. М., Юртов Е. В. Лецитиновые органо-гели как перспективные функциональные наноматериалы // *Российские нанотехнологии*. 2015. Т. 10, № 7–8. С. 5–14. [Murashova N.M., Yurtov E.V. Lecithin organogels as prospective functional nanomaterial. *Nanotechnologies in Russia*, 2015, **10** (7–8), 511–522. DOI: 10.1134/S199507801504014X].

6. Murashova N.M., Prokopova L.A., Trofimova E.S., Yurtov E.V. Effects of oleic acid and phospholipids on the formation of lecithin organogel and microemulsion. *Surfactants and Detergents*, 2018, **21** (5), 635–645. DOI: 10.1002/jsde.12170.
7. Мурашова Н. М., Трофимова Е. С., Костюченко М. Ю., Мезина Е. Д., Юртов Е. В. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ // *Российские нанотехнологии*. 2019. Т. 14, № 1–2. С. 69–75. [Murashova N.M., Trofimova E.S., Kostyuchenko M.Yu., Mezina E.D., Yurtov E.V. Microemulsions and lyotropic liquid crystals of lecithin as systems for transdermal drug delivery. *Nanobiotechnology Reports*, 2019, **14** (1–2), 68–73. DOI: 10.1134/S1995078019010075].
8. Gosenca M., Bester-Rogac M., Gasperlin M. Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2013, **50** (1), 114–122. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.029.
9. Gosenca M., Gasperlin M. Dermal delivery of ascorbyl palmitate: the potential of colloidal delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2011, **21** (6), 535–537. DOI: 10.1016/S1773-2247(11)50086-3.
10. Саутина Н. В., Мифтахова Э. М., Силахина К. В., Галяметдинов Ю. Г. Высвобождение ацетилгексапептида-3 с применением жидкокристаллической системы на основе лецитина // *Изв. вузов. Хим. и хим. технол.* 2019. Т. 62, № 5. С. 24–30. [Sautina N.V., Miftahova E.M., Silakhina K.V., Galyametdinov Y.G. Releasing of acetyl hexapeptide-3 using a lecithin based liquid crystal system. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya*, 2019, **62** (5), 24–30. (in Russ.). DOI: 10.6060/ivkkt.20196205.5772].
11. Li X., Li Y., Wang Z. Structural properties of lecithin based reverse hexagonal (HII) liquid crystals and in vitro release of dihydromyricetin. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 2018, **39** (10), 1476–1484. DOI: 10.1080/01932691.2017.1417134.
12. Wei L., Li X., Guo F., Liu X., Wang Z. Structural properties, in vitro release and radical scavenging activity of lecithin based curcumin-encapsulated inverse hexagonal (HII) liquid crystals. *Colloids and Surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects*, 2018, **539**, 124–131. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2017.11.071.
13. US patent No 2016/0136169 A1. Systems and methods for delivery of tetrahydrobiopterin and related compounds / Perricone N.V.; publ. 17.11.2015; Right holders: Perricone N.V.
14. Мурашова Н. М., Новикова А. А. Жидкие кристаллы как носители лекарственных веществ в системах «лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода» // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2022. Т. 22, № 2. С. 32–41. [Murashova N.M., Novikova A.A. Liquid crystals as drug carriers in “lecithin – vegetable oil – essential oil – water” systems. *Zhidk. krist. ikh prakt. ispol'z = Liq. Cryst. and their Appl.*, 2022, **22** (2), 32–41. (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2022.2.32].
15. Федулова Л. В., Мурашова Н. М., Василевская Е. Р., Пчелкина В. А., Новикова А. А., Юртов Е. В. Лиотропные жидкие кристаллы лецитина как система доставки биомолекул животного происхождения // *Биофармацевтический журнал*. 2019. Т. 11, № 5. С. 19–23. [Fedulova L.V., Murashova N.M., Vasilevskaya E.R., Pchelkina V.A., Novikova A.A., Yurtov E.V. Lecithin lyotropic liquid crystals as a system for biomolecules of animal origin delivery. *Biofarmaceuticheskij zhurnal = Russ. J. Biopharm.*, 2019, **11** (5), 19–23. (in Russ.)].
16. Basov A., Fedulova L., Vasilevskaya E., Trofimova E., Murashova N., Dzhimak S. *Sus Scrofa* immune tissues as a new source of bioactive substances for skin wound healing. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2021, **28** (3), 1826–1834. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.12.028.
17. Duke R.W., Chapoy L.L. The rheology and structure of lecithin in concentrated solution and the liquid crystalline state. *Rheologica Acta*, 1976, **15** (10), 548–557. DOI: 10.1007/BF01515878.
18. Щипунов Ю. А. Самоорганизующиеся структуры лецитина // *Успехи химии*. 1997. Т. 66, № 4. С. 328–352. [Shchipunov Yu.A. Self-organised structures of lecithin. *Russ. Chem. Rev.*, 1997, **66** (4), 328–352. DOI: 10.1070/RC1997v066n04ABEH000253].
19. Мурашова Н. М., Юртов Е. В., Кузнецова Е. А. Получение и свойства жидких кристаллов в системе фосфолипиды – вазелиновое масло – вода // *Хим. Технол.* 2013. Т. 14, № 8. С. 492–498. [Murashova N.M., Yurtov E.V., Kuznetsova E.A. Preparation and properties of liquid crystals in the system phospholipids – vaseline oil – water. *Himicheskaya tekhnologiya = Chem. Technol.*, 2013, **14** (8), 492–498. (in Russ.)].
20. Кирсанов Е. А. Реология жидких кристаллов // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2011. Вып. 4. С. 110–119. [Kirsanov E.A. Reology of liquid crystals. *Zhidk. krist. ikh prakt. ispol'z = Liq. Cryst. and their Appl.*, 2011, 4, 110–119. (in Russ.)].
21. Гальченко А. В., Ранджит Р. Витамин Е и его статус среди вегетарианцев и веганов // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022. Т. 25, № 6. С. 13–21. [Galchenko A.V., Ranjit R. Vitamin E and its status in vegetarians and vegans. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*, 2022, **25** (6), 13–21. DOI: 10.29296/25877313-2022-06-02].

22. Куркин В. А., Росихин Д. В., Рязанова Т. К. Сравнительное изучение состава жирных кислот масла расторопши, подсолнечного масла и облепихового масла // *Фармация*. 2017. Т. 66, № 6. С. 25–29. [Kurkin V.A., Rosikhin D.V., Ryazanova T.K. Comparative investigation of the fatty acid composition in milk thistle (*Silybum*) seed oil, sunflower (*Helianthus*) seed oil, and sea buckthorn (*Hippophae*) seed oil. *Farmatsiya = Pharmacy*, 2017, **66** (6), 25–29. (in Russ.)].
23. Косман В. М., Демченко Д. В., Пожарицкая О. Н., Шиков А. Н., Макаров В. Г. Сравнительный анализ требований к качеству рыбьего жира для пищевого и медицинского применения // *Вопросы питания*. 2016. Т. 85, № 6. С. 110–117. [Kosman V.M., Demchenko D.V., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarov V.G. Comparative analysis of requirements for quality of fish oil for food and medical applications. *Voprosy Pitaniia = Problems of nutrition*, 2016, **85** (6), 110–117. (in Russ.)].
24. Ahamed M., Alhadlaq H., Majeed Khan M.A., Karuppiiah P. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of copper oxide nanoparticles. *Journal of Nanomaterials*, 2014, **2014**, 637858 (4 p.). DOI: 10.1155/2014/637858.
25. Мурашова Н. М., Дамбиева А. А., Юртов Е. В. Влияние нано- и микрочастиц оксида железа (III) на вязкость ламеллярных жидких кристаллов лецитина // *Изв. вузов. Хим. и хим. технол.* 2016. Т. 59, № 5. С. 41–46. [Murashova N.M., Dambieva A.A., Yurtov E.V. Effect of nano- and microparticles of iron (III) oxide on viscosity of lamellar liquid crystals of lecithin. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii: Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya*, 2016, **59** (5), 41–46. (in Russ.)]. DOI: 10.6060/tcct.20165905.5330].

Вклад авторов:

¹Мурашова Н. М. – разработка концепции научной работы, написание текста статьи.

²Королева Е. А. – проведение исследований, подготовка иллюстраций.

³Токарева Т. С. – проведение исследований, подготовка иллюстраций.

⁴Шулаев С. В. – проведение исследований, подготовка иллюстраций.

Contribution of the authors:

¹Murashova N.M. – development of the concept of scientific work, writing the text of the article.

²Koroleva E.A. – conducting research, preparing illustrations

³Tokareva T.S. – conducting research, preparing illustrations.

⁴Shulaev S.V. – conducting research, preparing illustrations.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

¹<https://orcid.org/0000-0003-1284-5302>

²ORCID ID отсутствует,

³ORCID ID отсутствует,

⁴ORCID ID отсутствует

Поступила 3.10.2022, одобрена 26.12.2022, принята 12.01.2023
Received 3.10.2022, approved 26.12.2022, accepted 12.01.2023