

УДК 544.77.022.532

## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДОВ В САМООРГАНИЗУЮЩЕЙСЯ СИСТЕМЕ АОТ/ВОДА/ИЗОПРОПИЛМИРИСТАТ ПРИ ВВЕДЕНИИ L-ЛИЗИНА

© 2023 г. Н. В. Саутина<sup>1</sup>, \*, А. Т. Губайдуллин<sup>2</sup>, Ю. Г. Галяметдинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский национальный исследовательский технологический университет,  
ул. К. Маркса, 68, Казань, 420015 Россия

<sup>2</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФГБУН “Федеральный исследовательский центр “Казанский научный центр РАН”, ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420029 Россия

\*e-mail: n.sautina@mail.ru

Поступила в редакцию 02.01.2023 г.

После доработки 31.01.2023 г.

Принята к публикации 31.01.2023 г.

Получены новые биосовместимые микроэмульсионные и жидкокристаллические системы бис(2-этилгексил) сульфосукцинат натрия (АОТ)/вода/изопропилмиристал (ИПМ) для доставки лекарственных и физиологически активных веществ. Совокупностью методов динамического рассеяния света и рентгеновской дифракции определены их структурные и размерные характеристики. С использованием пакета программ Primus и SasView смоделирована форма и расположение частиц в зависимости от содержания АОТ. Показано, что с увеличением концентрации поверхностно-активного вещества происходит изменение формы мицелл от сферической до цилиндрической, а при высоких концентрациях происходит структурный фазовый переход с образованием жидкокристаллической фазы. Исследовано влияние модели биоактивного соединения L-лизина на размер и структуру системы. Установлено, что добавление в образцы аминокислоты приводит к увеличению размера капель микроэмульсий, а в случае жидкокристаллической фазы – к распаду гексагональной упаковки на отдельные цилиндры. Полученные результаты могут быть полезны при анализе механизмов высвобождения L-лизина из транспортной системы АОТ/вода/изопропилмиристал.

DOI: 10.31857/S0023291223600013, EDN: UTZCSL

### ВВЕДЕНИЕ

В качестве систем направленного транспорта лекарственных и биологически активных веществ микроэмульсии вызывают повышенный интерес, благодаря малому размеру и способности к сольubilизации как гидрофильных, так и гидрофобных веществ [1–10]. Знание типа и структуры микроэмульсии при этом играет большую роль, так как от этого зависит какое вещество может быть введено в ее состав [11, 12]. Другими системами, применение которых перспективно для процессов доставки биоконпонентов, являются лиотропные жидкие кристаллы с кубической и гексагональной фазой [13, 14].

Изменение самоорганизации от жидкокристаллического состояния до микроэмульсий в результате варьирования соотношения компонентов изучено недостаточно, чаще всего рассматривается обращение фаз обратная-прямая микроэмульсия. Это связано с тем, что не все поверхностно-активные вещества (ПАВ) образуют жидкокристаллическую фазу под действием растворителей, в основном в литературе описаны структурные фа-

зовые переходы с участием ПАВ на основе фосфолипидов и производных сахарозы. В работе [15] охарактеризованы системы вода/фосфолипид 100/изопропилмиристал/фенопрофен. Авторами [16, 17] изучена надмолекулярная организация микроэмульсий и жидких кристаллов вода/лецитин/пропиленгликоль/вазелиновое масло и сделано практически важное заключение, что разбавление жидких кристаллов водной средой в результате попадания в организм приводит к выходу активного препарата и его пролонгированному действию за счет медленной диффузии [15]. Накамура с соавторами [18] выявили, что при добавлении воды в жидкокристаллическую систему вода/монододеcanoат сахарозы/гексанол/декан происходит постепенное увеличение межслоевого расстояния в жидких кристаллах, молекулы гексанола распределяются между бислоями и масляным ядром, бислоем становится более гибким, и ламеллярный жидкий кристалл превращается в биконтинуальную микроэмульсию.

Также недостаточно освещен вопрос влияния инкорпорированного вещества на структу-

ру и свойства микроэмульсий и мезофазы с точки зрения взаимодействия функциональных групп вводимых модельных соединений и ПАВ. В основном рассматривается влияние введенного вещества на скорость высвобождения [19–21]. В данной статье впервые исследованы структурные фазовые переходы микроэмульсия – жидкий кристалл в системе вода/АОТ/изопрропилмиристанат, а также особенности взаимодействия аминокислоты с головными группами ПАВ.

Для получения биосовместимых самоорганизующихся систем в качестве ПАВ был выбран бис(2-этилгексил) сульфосукцинат натрия (АОТ), который применяется в фармацевтической, косметической и пищевой промышленности. При его использовании не требуется со-ПАВ для образования микроэмульсий [22, 23]. В качестве дисперсионной среды перспективным является изопрропилмиристанат (ИПМ), широко используемый для биологических применений, в том числе как усилитель проницаемости кожного барьера [24, 25]. Аминокислоты являются структурными элементами белков, пептидов и лекарственных средств [26]. Их свойства связаны с различиями в боковых цепях – фрагментах, соединенных с  $\alpha$ -атомом углерода аминокарбоновой группировки, благодаря чему они могут служить моделями при исследовании взаимодействий ПАВ – инкорпорированное вещество, а также как зонды для оценки строения межфазного слоя в микроэмульсиях [27].

Для получения точных и информативных данных о структуре системы может быть использован метод рентгеновской дифракции. Так в работе [28] показано применение малоуглового рассеяния рентгеновских лучей для получения новых сведений о влиянии строения поверхностно-активных веществ на форму, размер, толщину диффузионного слоя обратных микроэмульсий. Было обнаружено, что катионные и анионные ПАВ чаще всего образуют обратные мицеллы сферической формы, тогда как неионные ПАВ – цилиндрические мицеллы. Карвальхо А. с соавторами [29] исследовали коллоидные системы-носители, содержащие зидовудин (30-азидо-30-дезокситимидин) для трансдермального введения и оптимизации антиретровирусной терапии. Микроэмульсии и ламеллярные жидкие кристаллы были получены на основе разработанных ранее псевдотроичных диаграмм. Для подтверждения типа самоорганизации использовали рассеяние рентгеновских лучей и данные реологии. Авторами [13] показано как с помощью метода малоуглового рентгеновского рассеяния можно исследовать состав, эффекты сольubilизации гидрофильных и гидрофобных лекарственных средств, внедренных в жидкокристаллические фазы. Показано, что этот метод может обнаруживать фазовые изменения, изменения кривизны и структурную динамику самоорганизующихся липидных систем. Таким образом, метод

рентгеновской дифракции может быть весьма эффективен при исследовании особенностей структурных фазовых переходов, а также механизмов, управляющих размерными характеристиками и динамикой межчастичных взаимодействий в самоорганизующихся системах, в том числе при введении лекарственных и биологически активных веществ.

Целью данной работы являлось экспериментально-теоретическое исследование структурных фазовых переходов в системе АОТ/вода/изопрропилмиристанат/лизин, а также оценка влияния структурных и размерных характеристик данной композиции на общие закономерности в ее поведении как модели организации транспорта биоактивного вещества.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе исследованы системы состава бис(2-этилгексил) сульфосукцинат натрия (АОТ) (99.9%, Aldrich), изопрропилмиристанат (ИПМ) (98%, Alfa Aesar) и бидистиллированная вода, которые были получены по методике [19]. Расчетные навески АОТ и изопрропилмиристаната перемешивали на магнитной мешалке при температуре 50°C до полного растворения ПАВ. В полученную мицеллярную смесь добавляли расчетное количество бидистиллированной воды при комнатной температуре до полной ее сольubilизации. В готовые системы вводили аминокислоту L-лизин (99%, Aldrich) в сухом виде в концентрации 1 мас. %, перемешивали на магнитной мешалке при температуре 40°C в течении 24 ч до восстановления прозрачности. Далее системы термостатировали в течении 24 ч при 25°C. Оптическую изотропность образцов, отсутствие кристаллизации, а также жидкокристаллические свойства фиксировали методом поляризационной оптической микроскопии (Olympus BX51).

Гидродинамический размер образцов оценивали по данным динамического рассеяния света (ДРС) на анализаторе Zetasizer Nano-ZS 90 (Malvern Instruments Ltd., UK) с длиной волны 633 нм и углом рассеяния 90°.

Информацию о размере водного ядра исследуемых систем и форме частиц получали с помощью малоуглового рентгеновского дифрактометра Nanostar AXS (Bruker) (излучение  $\text{CuK}_{\alpha}$ ,  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ , режим работы рентгеновской трубки 40 кВ, 35 мА), оборудованном двумерным CCD детектором HiStar. Диапазон доступных значений углов рассеяния  $0.1^\circ < 2\theta < 4.8^\circ$ , что соответствует значениям волнового вектора ( $q = (4\pi/\lambda)\sin(\theta)$ ) равным  $0.007 \text{ \AA}^{-1} < q < 0.34 \text{ \AA}^{-1}$ .

Порошковые дифрактограммы снимали на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном приставкой Vario и линейным координатным детектором Vantec. Использовано  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  излучение ( $\lambda = 1.54063 \text{ \AA}$ ),

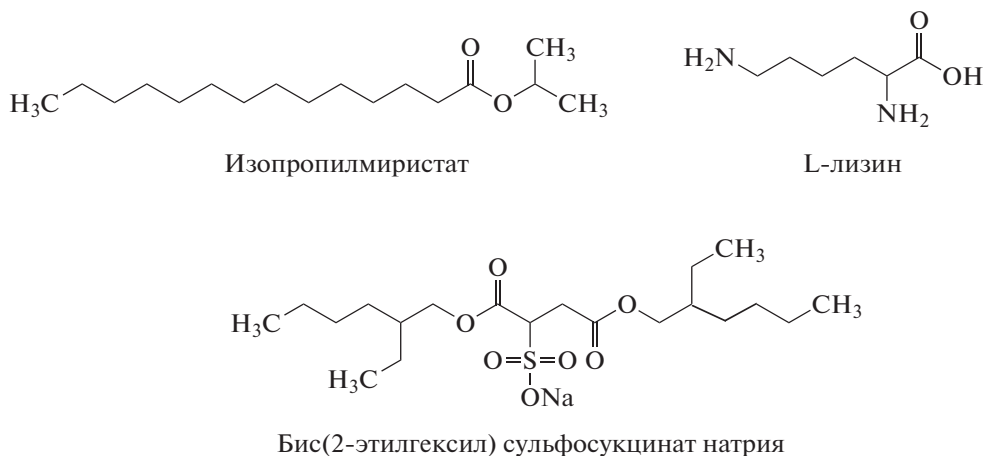


Рис. 1. Структурные формулы компонентов системы.

монохроматизированное изогнутым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 кВ, 40 мА. Дифрактограммы регистрировали в диапазоне углов рассеяния  $2\theta$  от  $1^\circ$  до  $70^\circ$ , шаг  $0.008^\circ$ , время набора спектра в точке 0.1–0.5 с. Для каждого из образцов было получено несколько дифрактограмм в различных экспериментальных режимах и с различным временем набора данных.

Геометрические параметры мезофазы рассчитывали с помощью уравнений, представленных в работах [30, 31]. Диаметр цилиндра в гексагональной фазе находили, исходя из межслоевого расстояния, в предположении, что мезофаза состоит из бесконечно длинных цилиндров (формула (1)):

$$d_h = 2d \left( \frac{2\phi}{\pi\sqrt{3}} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (1)$$

где  $\phi$  – объемная фракция ПАВ.

Параметр элементарной ячейки  $d_p$ , расстояние между поверхностями цилиндров ПАВ  $d_w$  и молекулярный объем молекулы ПАВ  $V_m$  рассчитывали по формулам (2)–(4):

$$d_p = \frac{2d}{\sqrt{3}} \quad (2)$$

$$d_w = d_p - d_h \quad (3)$$

$$V_m = \frac{Mv_s}{N}, \quad (4)$$

где  $v_s$  – удельный объем ПАВ,  $M$  – молекулярная масса ПАВ,  $N$  – число Авогадро. Площадь поперечного сечения молекулы ПАВ вычисляли по уравнению (5):

$$A = \frac{4V_m}{d_h}. \quad (5)$$

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для систем фармацевтического назначения принципиально включение в состав биологически совместимых компонентов, которыми являются АОТ и ИПМ. В связи с этим, для исследования влияния концентрации ПАВ на образование таких структур нами были получены модельные системы потенциально биомедицинского назначения АОТ/вода//ИПМ, в которые была введена аминокислота L-лизин (рис. 1).

Степень гидратации ( $W$ ) является важной характеристикой микроэмульсий и определяется как мольное соотношение воды к ПАВ ( $W = [H_2O]/[ПАВ]$ ). На первой стадии были исследованы системы без аминокислоты. В табл. 1 представлены состав микроэмульсий, их гидродинамические размеры, полученные методом ДРС, а также индексы полидисперсности и степень гидратации. Корреляционные функции представлены в Приложении (рис. 6). Для сравнения приведены расчетные значения размеров, вычисленных согласно [32] по формуле (6):

$$D = 0.36W + 3.0, \quad (6)$$

где  $W$  – степень гидратации образца.

Результаты показывают, что образцы 1–5 имеют мономодальное распределение со средним гидродинамическим диаметром от 4.2 до 10.1 нм (рис. 2). Изотропность образцов подтверждена методом поляризационной оптической микроскопии. В поляризованном свете не наблюдается частиц и включений, а количество дисперсионной среды (ИПМ) значительно превышает количество дисперсной фазы (вода). Следовательно, системы 1–5 можно отнести к обратным микроэмульсиям. Согласно литературным данным, обратные микроэмульсии АОТ в трехкомпонентных системах АОТ/вода/неполярный растворитель имеют сферическую форму [33, 34]. Для образцов 6, 7 выявле-

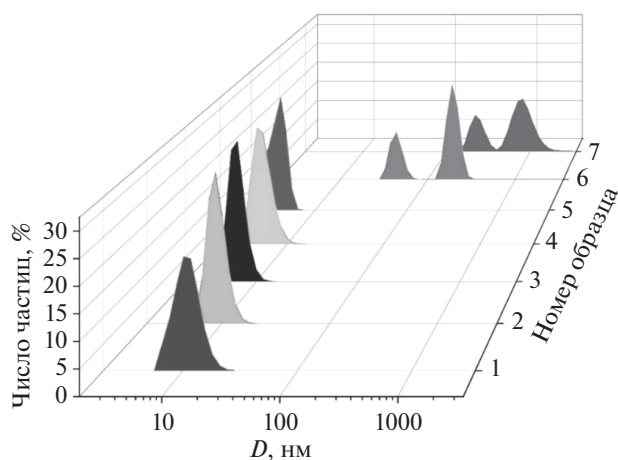
**Таблица 1.** Состав, степень гидратации ( $W$ ), гидродинамический диаметр ( $D$ ) и индексы полидисперсности исследуемых систем по данным метода ДРС

№ образца	АОТ, %	ИПМ, %	H <sub>2</sub> O, %	$W$	$D$ , нм (ДРС)	$D$ , нм (расчетное)	PDI
1	10	80	10	24.7	10.1 ± 0.4	11.89	0.164
2	20	70	10	12.4	8.7 ± 0.35	7.4	0.166
3	30	60	10	8.2	6.5 ± 0.26	5.96	0.178
4	40	50	10	6.2	4.9 ± 0.2	5.24	0.165
5	50	40	10	4.9	4.2 ± 0.17	4.6	0.18
6	60	30	10	4.1	43.8 ± 1.75	—	0.349
7	70	20	10	3.5	220 ± 8.8	—	0.519
8	80	10	10	3.1	—	—	—

но бимодальное распределение частиц, что свидетельствует об изменении их размера и степени дисперсности при увеличении концентрации ПАВ. Также в поляризованном свете наблюдается образование иных структур, поэтому мы можем предположить, что в этой области начинается переход от микроэмульсий к системам с другой самоорганизацией.

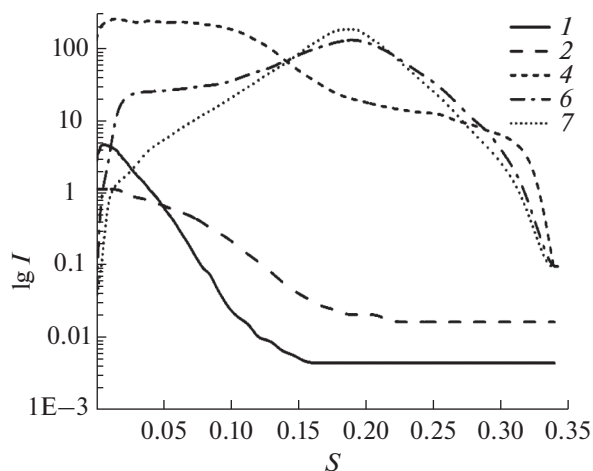
Для более глубокого исследования особенностей этого перехода мы воспользовались методом малоуглового рентгеновского рассеяния. Были сняты дифрактограммы образцов, отличающихся по структуре. По полученным данным построены кривые малоуглового рентгеновского рассеяния (рис. 3). Методом Гинье по наклону начального участка кривой зависимости натурального логарифма интенсивности от квадрата волнового вектора определен радиус инерции  $R_g$ , и рассчитан радиус водного ядра систем в предположении их сферической формы по формуле 7 [35]:

$$R_c = \sqrt{5/3}R_g. \quad (7)$$

**Рис. 2.** Распределение частиц по размерам в зависимости от их числа, состав образца приведен в табл. 1,  $T = 25^\circ\text{C}$ .

Среднее расстояние между каплями в микроэмульсиях определяли при моделировании кривых рассеяния в прямом и обратном пространстве с использованием программы Primus пакета ATSAS, куда вводились экспериментальные данные, полученные из кривых малоуглового рассеяния [36]. Моделирование осуществляли в рамках монодисперсного локального приближения, предполагающего отсутствие взаимодействия частиц между собой.

Как следует из полученных кривых малоуглового рентгеновского рассеяния (рис. 3), образцы 1, 2, 4 представляют собой микроэмульсии. Для них характерно интенсивное симметричное центральное рассеяние и отсутствие дифракционных колец (рис. 7 в Приложении), что свидетельствует об изотропности и независимом рассеянии отдельных капель микроэмульсии, со средним расстоянием между ними много больше их радиуса. С увеличением концентрации АОТ от 10 до 40% прослеживается более пологий ход кривой, что указывает на уменьшение размера капель. Это можно объяснить зависимостью размера капель

**Рис. 3.** Кривые малоуглового рентгеновского рассеяния, номер кривой соответствует номеру образца (табл. 1).

от степени гидратации. Из формулы 6 следует, что с уменьшением степени гидратации от 24.7 (образец 1) до 6.2 (образец 4) размер капель уменьшается.

При дальнейшем увеличении концентрации АОТ на двумерной картине рассеяния для образцов № 6 и 7 (содержание АОТ 60 и 70%) (рис. 7 в Приложении) наблюдается дифракционное кольцо, а на кривых рассеяния виден асимметричный пик с максимумом в области значений волнового вектора  $0.2 \text{ \AA}^{-1}$  (рис. 3). Мы полагаем, что при этих концентрациях начинается процесс изменения в самоорганизации АОТ, начало образования жидкокристаллической фазы, а этот пик относится к межчастичной интерференции, т.е. наблюдается скоррелированное расположение обратных микроэмульсий друг относительно друга, которые изменяют форму от сферической до эллипсоидной (образец 6) и цилиндрической (образец 7). При этом среднее расстояние между частицами в микроэмульсии примерно соответствует радиусу их водного ядра (для системы 6 составляет около 3.16 нм, а для системы 7—3.34 нм). Так как образцы характеризуются наличием в них сильного взаимодействия, расчеты структурных характеристик выполнялись с использованием программного пакета SasView в моделях, предполагающих корреляцию однородных микроэмульсий по типу твердых сфер. По данным моделирования можно сделать вывод, что в образце 7 находятся частицы в виде цилиндров.

Далее для системы АОТ/вода/ИПМ (80/10/10) на двумерной картине рассеяния выявляется пространственная упорядоченность, свойственная уже жидкокристаллическим системам (рис. 7 в Приложении). Для установления жидкокристаллической природы образца мы воспользовались методами порошковой рентгеновской дифракции (рис. 4) и поляризационной микроскопии. На дифрактограмме наблюдаются хорошо разрешенные четыре рефлекса при  $2\theta = 4.32^\circ, 7.37^\circ, 8.56^\circ, 11.27^\circ$ , соответствующие межслоевому расстоянию 20.42; 11.97; 10.32; 7.84 Å. Значения векторов рассеяния при данных углах находятся в соотношении  $1 : \sqrt{3} : 2 : \sqrt{7}$ , что, согласно данным [37, 38], свидетельствует о 2D гексагональной жидкокристаллической фазе. С использованием значений межплоскостных расстояний  $d_{100}$  были рассчитаны структурные параметры гексагональной мезофазы: объемная фракция ПАВ ( $\phi$ ), параметр элементарной ячейки ( $d_p$ ), диаметр цилиндра ( $d_h$ ), расстояние между цилиндрами ( $d_w$ ), площадь поперечного сечения ( $A$ ) и объем молекулы ПАВ ( $V_m$ ) (табл. 2) [31].

Таким образом, совокупностью методов рентгеновской дифракции и поляризационной оптической микроскопии установлено, что с увеличением концентрации АОТ в области от 60% и выше (образец 6, табл. 1) происходит изменение в

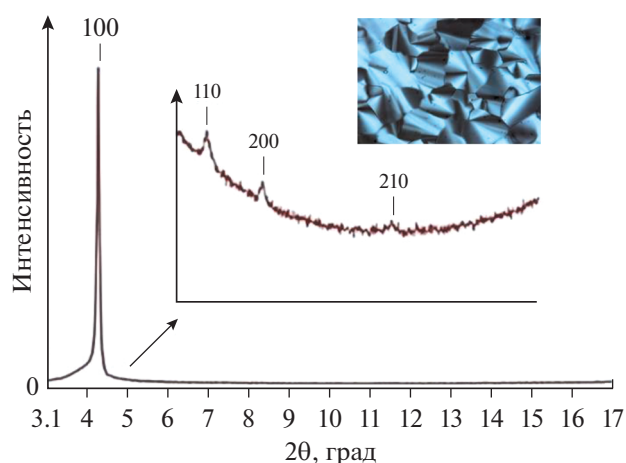


Рис. 4. Дифрактограмма образца 8 АОТ/вода/ИПМ, а также его текстура в поляризованном свете, увеличение  $\times 100$ .

самоорганизации ПАВ, что приводит к структурному фазовому переходу от обратных микроэмульсий к жидкокристаллической фазе. Особенности изменения морфологии частиц при увеличении концентрации АОТ представлены в табл. 3.

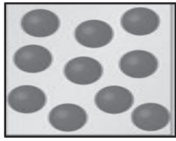
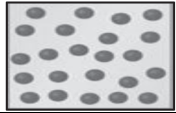
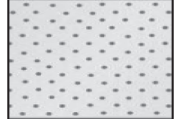

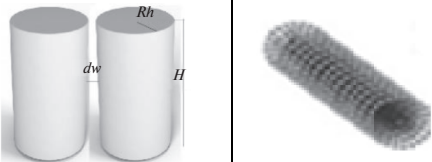

Для исследования взаимодействия инкорпорированного вещества с компонентами транспортной системы была введена модельная аминокислота L-лизин. Предварительно была исследована ее сольubilизация. Показано, что концентрация 1% является максимальной, в которой она может быть введена в системы 1–8 при сохранении прозрачности. Также совокупностью методов ЯМР и флуоресцентной спектроскопии с применением зондов лаурдана и флуоресцеина нами было выявлено, что аминокислота находится в водном пуле микроэмульсии вблизи головных групп АОТ [39].

Получены кривые малоуглового рентгеновского рассеяния для систем АОТ/вода/ИПМ/лизин, которые представлены на рис. 5а–5в. Для сравнения на графиках приведены результаты без аминокислоты. При интегрировании двумерной картины рассеяния для образцов 1 и 2 с аминокислотой существенных отличий от исходного образца не выявлено. Вид малоугловых кривых для образца 4 (рис. 5а) показывает, что введение в систему лизина в данном случае способствует возрастанию средних размеров микроэмульсий. При этом существенного отклонения от сферичности не наблюдается, а увеличение размера приводит к появлению небольшой тенденции в системе к агрегированию частиц. Введение лизина в образец,

Таблица 2. Геометрические параметры мезофазы системы АОТ/вода/ИПМ (80/10/10)

$\phi$	$d, \text{ \AA}$	$d_p, \text{ \AA}$	$d_h, \text{ \AA}$	$d_w, \text{ \AA}$	$V_m, \text{ \AA}^3$	$A, \text{ \AA}^2$
0.76	20.42	23.57	21.73	1.84	536.9	98.83

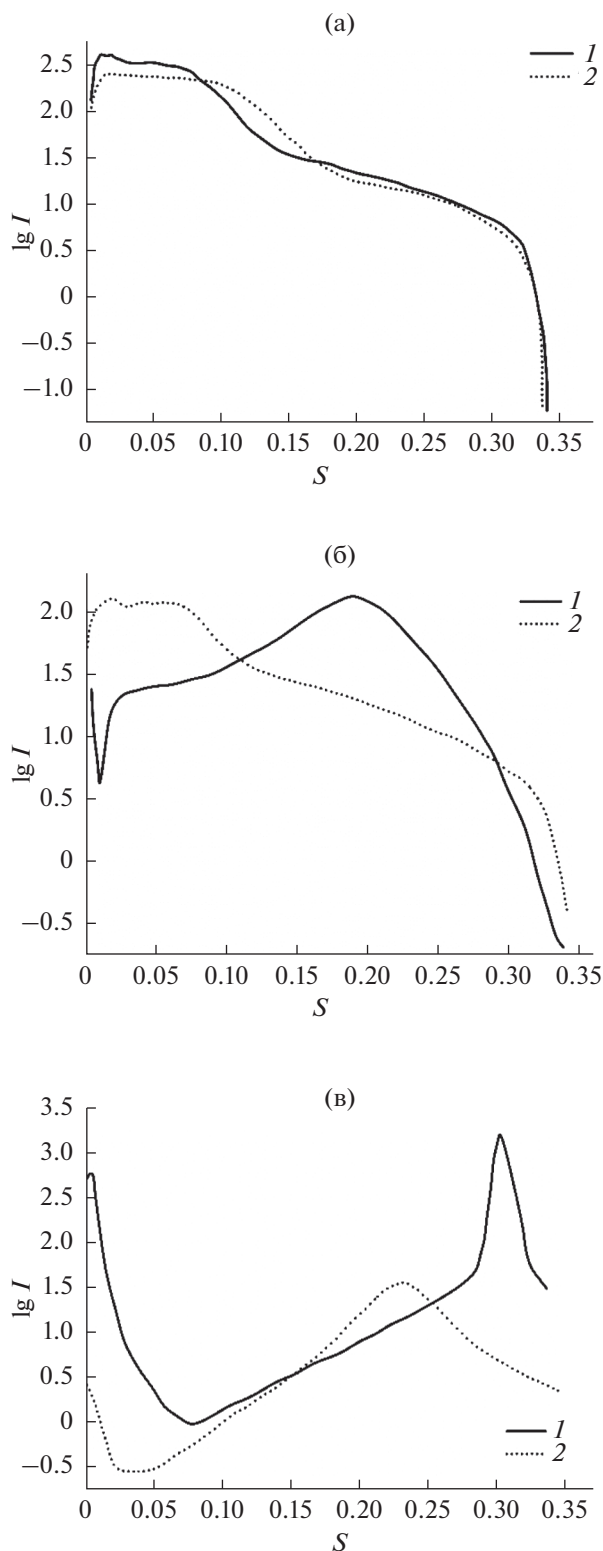
**Таблица 3.** Состав и структура исследуемых систем вода/АОТ/ИПМ

№ образца	Содержание АОТ, мас. %	Радиус инерции $R_g$ , Å	Размер частиц $R_v$ , нм	Структура
1	10	54.5	7	
2	20	20.9	2.7	
4	40	10	1.3	
6	60	14.9	1.92	
7	70	—	$R_h = 0.7$ $H = 6.7$ $d_w = 3.34$	
8	80	—	$R_h = 1.08$ $d_w = 0.184$	

содержащий 60% АОТ (рис. 5б), приводит к кардинальным изменениям в его структуре и морфологии. Наблюдается исчезновение дифракционного кольца (рис. 8 в Приложении), что, возможно, указывает на увеличение частиц и их отталкивание друг от друга. Образец характеризуется как система слабозаимодействующих удлинённых эллипсоидальных (или цилиндрических) мицелл.

Для жидкокристаллической системы (80% АОТ) влияние аминокислоты наиболее заметно. На двумерной картине рассеяния снова присутствует диффузное дифракционное кольцо (рис. 5в), что делает рассеяние от данного образца схожим с таковым для образцов микроэмульсий. Цилиндрические мицеллы, составляющие жидкокристаллическую фазу в образце 8, а также их размерные характеристики остаются теми же, но их гексагональная упорядоченность нарушается, и сохраняется лишь пространственно скоррелированное расположение со средними расстояниями между центрами мицелл, равными 2.73 нм. Следовательно, мы можем предположить, что введение L-лизина приводит к распаду гексагональной упаковки на частицы в виде цилиндров.

Таким образом, полученные в совокупности экспериментальные данные и результаты моделирования малоуглового рентгеновского рассеяния изученных многокомпонентных систем свидетельствуют о заметном влиянии даже незначительных количеств лизина (1%) на фазовую и дисперсную структуру систем, а также на их морфологию. Это приводит к изменению ряда размерных характеристик частиц и их расположения в системе. При этом соотношение компонентов в системе также оказывает влияние на связывание лизина. До концентрации 40 мас. % введение лизина практически не влияет на систему, при дальнейшем увеличении соотношения АОТ/ИПМ в присутствии лизина происходят изменения в ее структуре. Обнаруженные эффекты вероятно связаны с тем, что лизин является основной заряженной аминокислотой, имеющей длинную боковую цепь с концевой  $\text{NH}_2$ -группой, которая взаимодействует с заряженной группой  $-\text{SO}_3$  молекулы АОТ. В результате этого происходит изменение кривизны поверхности мицеллярного агрегата — структурной единицы гексагональной фазы, что приводит к распаду гексагональной упаковки на цилиндры.



**Рис. 5.** (а) Кривые малоуглового рентгеновского рассеяния образца 4 АОТ/вода/ИПМ/ лизин (1) и АОТ/вода/ИПМ (2). (б) Кривые малоуглового рентгеновского рассеяния образца 6 АОТ/вода/ИПМ/лизин (1) и АОТ/вода/ИПМ (2). (в) Кривые малоуглового рентгеновского рассеяния образца 8 АОТ/вода/ИПМ/лизин (2) и АОТ/вода/ИПМ (1).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены биосовместимые транспортные системы АОТ/вода/ИПМ. Комплексом методов: динамического рассеяния света, поляризационной оптической микроскопии, порошковой рентгеновской дифракции и малоуглового рентгеновского рассеяния исследована серия образцов с различной концентрацией ПАВ.

Произведено моделирование и расчет размерных характеристик жидкокристаллических и микроэмульсионных систем в однородном приближении с использованием программных пакетов ATSAS (Primus) и Sasview. Установлено, что увеличение содержания АОТ в образцах сопровождается уменьшением средних размеров сферических микроэмульсий и их переходом к цилиндрическому типу, а в области концентраций АОТ выше 80% наблюдается образование жидкокристаллической системы гексагонального типа.

Оценено влияние модельной аминокислоты на размерные характеристики микроэмульсий, а в случае систем с гексагональной упаковкой жидкокристаллической фазы – на ее трансформацию в изотропную жидкость.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

“Исследование проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Наноматериалы и нанотехнологии” Казанского национального исследовательского технологического университета при финансовой поддержке проекта Минобрнауки России в рамках гранта № 075-15-2021-699”. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания на оказание государственных услуг (выполнение работ) от 29.12.2022 г. № 075-01508-23-00. Тема исследования “Создание научных основ получения новых multifunctional материалов широкого спектра применения”.

“This study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use “Nanomaterials and Nanotechnology” of the Kazan National Research Technological University with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under agreement No. 075-15-2021-699”. The work was performed using the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state task for delivery of state services (performing works) of 29.12.2022 № 075-01508-23-00. Topic of research: “Development of Scientific Foundations for Synthesis of Novel Multifunctional Materials with a Broad Scope of Application”.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

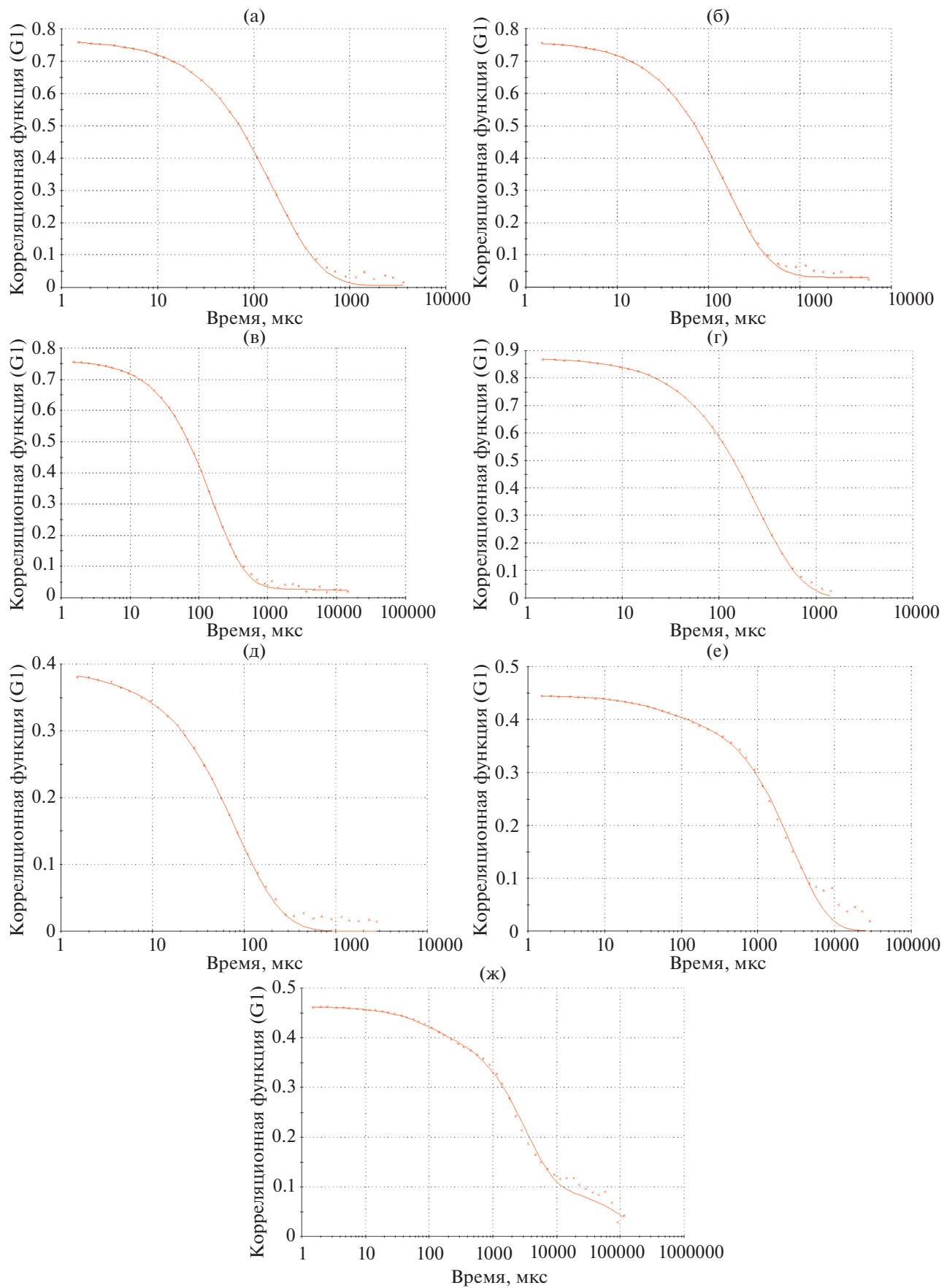




Рис. 6. (а) Корреляционная функция образца 1 АОТ/вода/ИПМ (10/10/80%). (б) Корреляционная функция образца 2 АОТ/вода/ИПМ (20/10/70%). (в) Корреляционная функция образца 3 АОТ/вода/ИПМ (30/10/60%). (г) Корреляционная функция образца 4 АОТ/вода/ИПМ (40/10/50%). (д) Корреляционная функция образца 5 АОТ/вода/ИПМ (50/10/40%). (е) Корреляционная функция образца 6 АОТ/вода/ИПМ (60/10/30%). (ж) Корреляционная функция образца 7 АОТ/вода/ИПМ (70/10/20%).

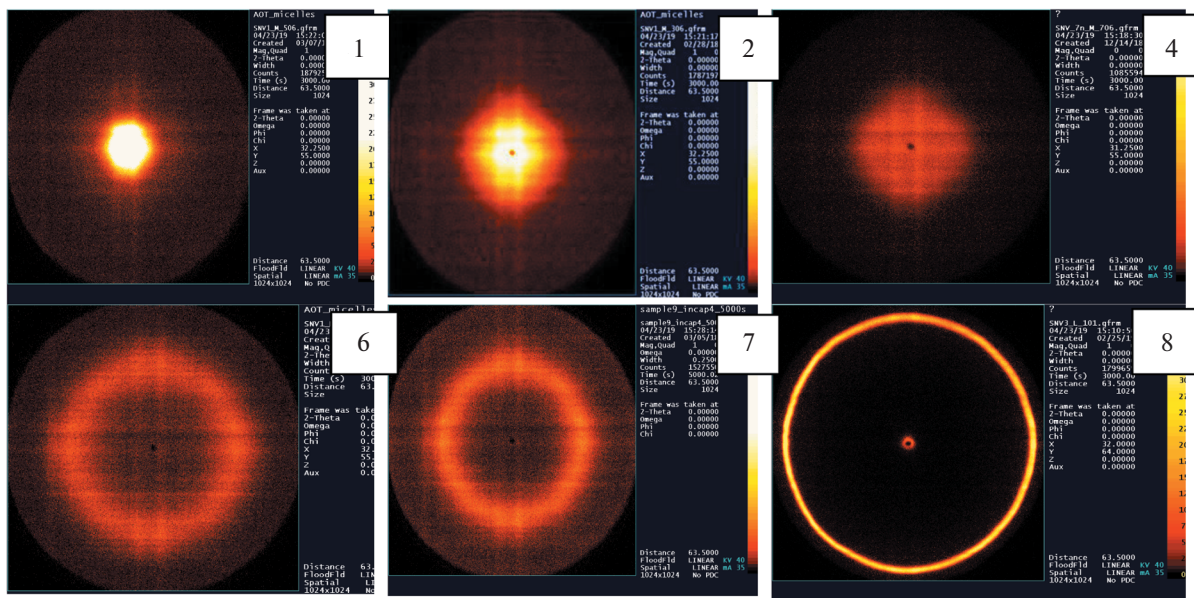


Рис. 7. Двумерные картины малоуглового рассеяния систем АОТ/вода/ИПМ (состав приведен в табл. 1).

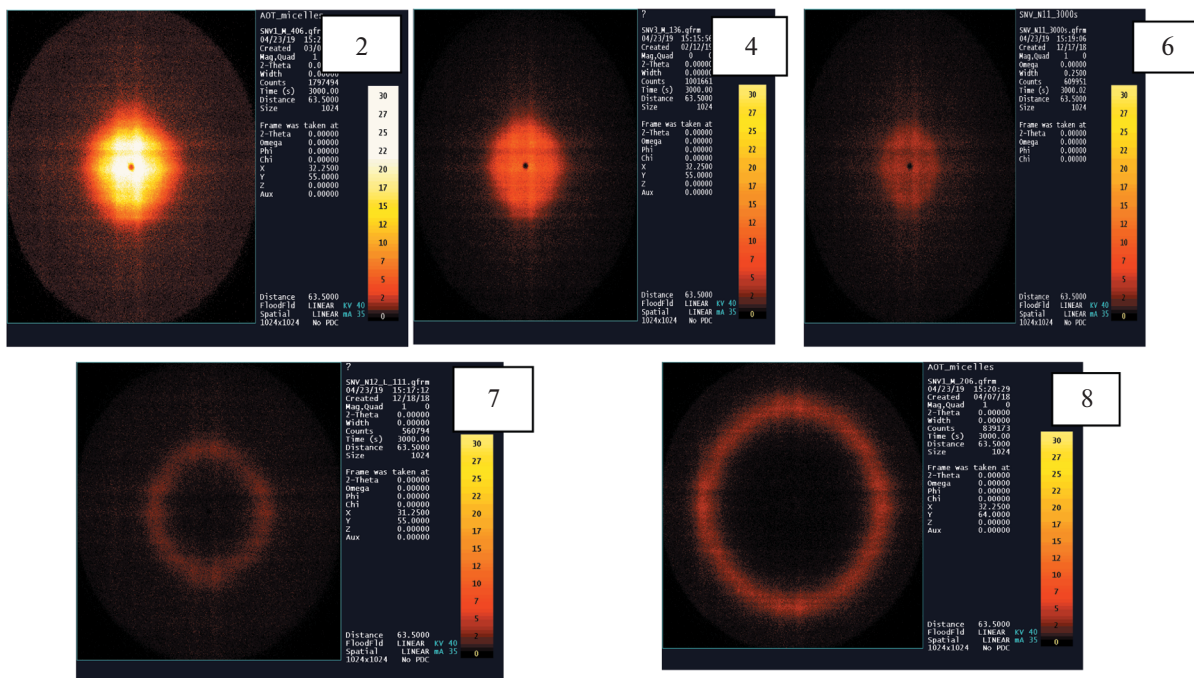


Рис. 8. Двумерные картины малоуглового рассеяния систем АОТ/вода/ИПМ/лизин (состав приведен в табл. 1).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Froelich A., Osmatek T., Jadach B. et al.* Microemulsion-based media in nose-to-brain drug delivery // *Pharmaceutics*. 2021. V. 13. № 2. P. 201–238. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020201>
2. *Ohadi M., Shahrvan A., Dehghannoudeh N. et al.* Potential use of microbial surfactant in microemulsion drug delivery system: a systematic review // *Drug Des. Devel. Ther.* 2020. V. 14. P. 541–550. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S232325>
3. *Grande F., Ragno G., Muzzalupo R. et al.* Gel formulation of nabumetone and a newly synthesized analog: microemulsion as a photoprotective topical delivery system // *Pharmaceutics*. 2020. V. 12. № 5. P. 423–437. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050423>
4. *Okur N.U., Cxag E.S., Siyfaka P.I.* Novel ocular drug delivery systems: an update on microemulsions // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2020. V. 36. № 6. P. 1–13. <https://doi.org/10.1089/jop.2019.0135>
5. *Мурашова Н.М., Полякова А.С., Юртов Е.В.* Влияние ди-(2-этилгексил)фосфорной кислоты на свойства микроэмульсии в системе ди-(2-этилгексил)фосфат натрия–ди-(2-этилгексил)фосфорная кислота–декан–вода // *Коллоидный журнал*. Т. 80. 2018. № 5. P. 541–551. <https://doi.org/10.1134/S0023291218050105>
6. *Souto E.B., Cano M., Martines-Gomez C. et al.* Microemulsions and nanoemulsions in skin drug delivery // *Bioengineering*. 2022. V. 9. № 4. P. 158–180. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9040158>
7. *Saleem M.A., Nazar M.F., Siddique M.Y. et al.* Soft-templated fabrication of antihypertensive nano-irbesartan: structural and dissolution evaluation // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 292. P. 111388–111396. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111388>
8. *Kajbafyala A., Salabat A.* Microemulsion and microemulsion gel formulation for transdermal delivery of rutin: optimization, *in-vitro/ex-vivo* evaluation and SPF determination // *J. Dispers. Sci. Technol.* 2022. V. 43. № 12. P. 1848–1857. <https://doi.org/10.1080/01932691.2021.1880928>
9. *Arsene M.-L., Raut L., Calin M. et al.* Versatility of reverse micelles: from biomimetic models to nano (bio) sensor design // *Processes*. 2021. V. 9. P. 345–387. <https://doi.org/10.3390/pr9020345>
10. *Poh Y., Ng S., Ho K.* Formulation and characterisation of 1-ethyl-3-methylimidazolium acetate-in-oil microemulsions as the potential vehicle for drug delivery across the skin barrier // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 273. P. 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.034>
11. *Zheng Y., Xu G., Ni Q., Wang Y.* Microemulsion delivery system improves cellular uptake of genipin and its protective effect against A $\beta$ 1-42-induced PC12 cell cytotoxicity // *Pharmaceutics*. 2022. V. 14. № 3. P. 617–638. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030617>
12. *Callender S.P., Mathews J.A., Kobernyk K., Wettig S.D.* Microemulsion utility in pharmaceuticals: implications for multi-drug delivery // *Int. J. Pharm.* 2017. V. 526. P. 425–442. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.005>
13. *Chountoulesi M., Pispas S., Tseti I.K. et al.* Lyotropic liquid crystalline nanostructures as drug delivery systems and vaccine platforms // *Pharmaceutics*. 2022. V. 15. P. 429–461. <https://doi.org/10.3390/ph15040429>
14. *Selivanova N.M., Galeeva A.I., Galyametdinov Yu.G.* Chitosan/lactic acid systems: liquid crystalline behavior, rheological properties, and riboflavin release *in vitro* // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 21. P. 13207–1331. <https://doi.org/10.3390/ijms232113207>
15. *Mueller-Goymannand C.C., Hamann H.-J.* Sustained release from reverse micellar solutions by phase transformations into lamellar liquid crystals // *J. Control. Release*. 1993. V. 23. P. 165–174. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(93\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(93)90042-4)
16. *Саутина Н.В., Захарова А.О., Галяметдинов Ю.Г.* Влияние межмолекулярных взаимодействий в системе лецитин–пропиленгликоль на межфазной границе вода / вазелиновое масло на характер образования самоорганизующихся структур // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2017. Т. 17. № 2. С. 35–41. <https://doi.org/10.18083/LCAppl.2017.2.35>
17. *Саутина Н.В., Губайдуллин А.Т., Галяметдинов Ю.Г.* Фазовые превращения в самоорганизующейся системе на основе лецитина // *Журнал прикладной химии*. 2017. Т. 90. № 11. С. 1482–1488.
18. *Nakamura N., Tagawa T., Kihara K. et al.* Phase transition between microemulsion and lamellar liquid crystal // *Langmuir*. 1997. V. 13. P. 2001–2006. <https://doi.org/10.1021/la960606u>
19. *Dogruel A., Arslan S.A., Tirnaksiz F.* Water/oil type microemulsion systems containing lidocaine hydrochloride: *in vitro* and *in vivo* evaluation // *J. Microencapsul.* 2014. V. 31. № 5. P. 448–460. <https://doi.org/10.3109/02652048.2013.879926>
20. *Moghimpour E., Salimi A., Karami M.* Preparation and characterization of dexamethasone microemulsion based on pseudoternary phase diagram // *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2013. V. 8. № 3. P. 105–117. <https://doi.org/10.17795/jjnpp-9373>
21. *Mo J., Milleret G., Nagaraj M.* Liquid crystal nanoparticles for commercial drug delivery // *Liquid Crystals Reviews*. 2017. V. 5. № 2. P. 69–85. <https://doi.org/10.1080/21680396.2017.1361874>
22. *Dutta R.* Effect of sugars on the dynamics of hydrophilic fluorophores confined inside the water pool of anionic reverse micelle: a spectroscopic approach // *Journal of Molecular Liquids*. 2018. V. 252. P. 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.12.137>
23. *Simmons B., Agarwal V., Singh M. et al.* Phase transition dynamics and microstructure evolution in a crystalline surfactant mesophase using time-dependent small-angle neutron scattering // *Langmuir*. 2003. V. 19. P. 6329–6332. <https://doi.org/10.1021/la0269863>
24. *Subramanian N., Ghosal S.K., Asis A. et al.* Formulation and physicochemical characterization of microemulsion system using isopropyl myristate, medium-chain glyceride, polysorbate 80 and water // *Chem. Pharm. Bull.* 2005. V. 53. № 12. 1530–1535. <https://doi.org/10.1248/cpb.53.1530>

25. Engelbrecht T.N., Demé B., Dobner B. et al. Study of the influence of the penetration enhancer isopropyl myristate on the nanostructure of stratum corneum lipid model membranes using neutron diffraction and deuterium labelling // *Skin Pharmacol. Phys.* 2012. V. 25. № 4. P. 200–207. <https://doi.org/10.1159/000338538>
26. Арутюнян Л.Г. Влияние аминокислот на критическую концентрацию мицеллообразования поверхностно-активных веществ различной природы // *Коллоидный журнал.* 2008. Т. 70. № 5. С. 715–717.
27. Adachi M., Harada M., Shioi A. et al. Extraction of amino acids to microemulsion // *J. Phys. Chem.* 1991. V. 95. P. 7925–7931. <https://doi.org/10.1021/j100173a068>
28. Sunaina S.K., Mehta A.K., Ganguli S.V. Small-angle X-ray scattering as an effective tool to understand the structure and rigidity of the reverse micelles with the variation of surfactant // *J. Mol. Liq.* 2021. V. 326. P. 115302–115310. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115302>
29. Carvalho A.L.M., da Silva J.A., Lira A.A.M. et al. Evaluation of microemulsion and lamellar liquid crystalline systems for transdermal zidovudine delivery // *J. Pharm. Sci.* 2016. V. 105. P. 2188–2193. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.04.013>
30. Alami E., Levi H., Zana R. Alkanediyl-*a,o*-bis(dimethylalkylammonium bromide) surfactants. 2. Structure of the lyotropic mesophases in the presence of water // *Langmuir.* 1993. V. 9. P. 940–944. <https://doi.org/10.1021/la00028a011>
31. Mol L., Bergenstahl B., Claesson P.M. Forces in dimethyldodecylamine oxide- and dimethyldodecylphosphine oxide–water systems measured with an osmotic stress technique // *Langmuir.* 1993. V. 9. P. 2926–2932. <https://doi.org/10.1021/la00035a033>
32. Murashova N.M., Levchishin S.Yu., Yurtov E.V. Effect of bis-(2-ethylhexyl) phosphoric acid on sodium bis-(2-ethylhexyl) phosphate microemulsion for selective extraction of non-ferrous metals // *J. Surfact. Deterg.* 2014. V. 17. P. 1249–1258. <https://doi.org/10.1007/s11743-014-1598-x>
33. Nave S., Eastoe J., Heenan R.K., Steytler D., Grillo I. What is so special about Aerosol-OT? 2. Microemulsion systems // *Langmuir.* 2000. V. 16. № 23. P. 8741–8748. <https://doi.org/10.1021/la000342i>
34. Nazário, L.M.M., Hatton T.A., Crespo J.P.S.G. Nonionic cosurfactants in AOT reversed micelles: effect on percolation, size, and solubilization site // *Langmuir.* 1996. V. 12. № 26. P. 6326–6335. <https://doi.org/10.1021/la960687u>
35. Kaler E.W., Bennett K.E., Davis T. et al. Toward understanding microemulsion microstructure: a small-angle X-ray scattering study // *J. Chem. Phys.* 1983. V. 79. № 11. P. 5673–5684. <https://doi.org/10.1063/1.445688>
36. Konarev P.V., Volkov V.V., Sokolova A.V. et al. PRIMUS: a windows PC-based system for small-angle scattering data analysis // *J. Appl. Crystallogr.* 2003. V. 36. P. 1277–1282. <https://doi.org/10.1107/S0021889803012779>
37. Castelletto V., Ansari I.A., Hamley I.W. Influence of added clay particles on the structure and rheology of a hexagonal phase formed by an amphiphilic block copolymer in aqueous solution // *Macromolecules.* 2003. V. 36. № 5. P. 1694–1700. <https://doi.org/10.1021/ma021396x>
38. Goodby J.W., Collings P.J., Kato T. et al. Handbook of Liquid Crystals. New York: John Wiley & Sons, 2014. V. 1. 945 p.
39. Саутина Н.В., Рыбакова А.И., Галяметдинов Ю.Г. и др. Влияние межмолекулярных взаимодействий в системе вода/АОТ/изопропилмириститат на высвобождение биологически активных веществ // *Журнал физической химии.* 2021. Т. 95. № 11. С. 1763–1770.