

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ПОВЕРХНОСТНЫХ ЯВЛЕНИЙ

УДК 544.725.2

ВЛИЯНИЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ
ВОДА/АОТ/ИЗОПРОПИЛМИРИСТАТ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

© 2021 г. Н. В. Саутина^{а,*}, А. И. Рыбакова^а, Д. С. Блохин^б, В. В. Ключков^б, Ю. Г. Галяметдинов^а

^аКазанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия

^бКазанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

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

Поступила в редакцию 16.03.2021 г.

После доработки 19.04.2021 г.

Принята к публикации 20.04.2021 г.

Получены новые биоразлагаемые микроэмульсионные системы вода/бис(2-этилгексил) сульфосукцинат натрия (АОТ)/изопропилмиристат (ИПМ) для доставки лекарственных и физиологически активных веществ. Подобраны оптимальные концентрации компонентов, позволяющие сольубилизовать наибольшее количество водорастворимых веществ. Исследована диффузия модельных веществ (L-лизина, L-серина, глицина и β -аланина) через мембрану. Выявлено, что в зависимости от концевых функциональных групп аминокислот скорость и характер высвобождения из микроэмульсии значительно отличаются. Методами N^1 ЯМР, ЯМР самодиффузии, поляризованной люминесценции зондов лаурдана и флуоресцеина и динамического рассеяния света оценено влияние гидрофобности и размера вводимых соединений на взаимодействие с компонентами транспортной системы. Показано, что короткоцепочечные и полярные аминокислоты высвобождаются быстрее, а заряженные – пролонгированно. Сделан вывод, что полученные результаты позволят оценить особенности доставки более сложных аналогов, таких как лекарственные средства и белковые молекулы.

Ключевые слова: микроэмульсии, ЯМР-самодиффузия, высвобождение, доставка веществ, зондовая флуоресцентная спектроскопия

DOI: 10.31857/S0044453721110200

В качестве систем направленного транспорта лекарственных и биологически активных веществ микроэмульсии (МЭ) вызывают повышенный интерес, благодаря своей способности к сольубилизации как гидрофильных, так и гидрофобных веществ [1–11]. Они могут иметь различную структуру (масло-в-воде, вода-в-масле, а также биконтинуальную), что оказывает существенное влияние на релизинг лекарственных средств.

Для обеспечения оптимальной биодоступности вводимого компонента, необходимо иметь информацию о его локализации в МЭ-системе. Для этой цели одним из наиболее подходящих методов является ЯМР-спектроскопия [6, 12]. В работах [13, 14] определили, что при добавлении хлорамфеникола в МЭ, состоящую из изопропилмиристата, Span 20 и Tween 20, а также детергированной воды в качестве водной фазы, изменения в химических сдвигах протонов метиленовых групп вблизи эфирной связи (α -CH₂(~0.2 м.д.)) а также вблизи оксиэтиленовых групп

(CH₂CH₂O)_n (~0.15 м.д.)) были наиболее существенны при добавлении препарата. Был сделан вывод, что молекулы хлорамфеникола, скорее всего, находятся в гидрофильных оболочках капель микроэмульсии, которые состоят из множества оксиэтиленовых групп. Основываясь на тех же заключениях, Nathout с соавт. [15] подтвердили наличие тестостерона внутри маслянистых доменов бинепрерывной микроэмульсии, состоящей из олеиновой кислоты/Твин 20/Транскутол/вода, а также его небольшого количества около межфазной пленки ПАВ.

Информативным методом для исследования структурных свойств обратных микроэмульсий служит флуоресцентная зондовая спектроскопия, так как интенсивность различных вибронных пиков очень сильно зависит от полярности микроокружения зонда [16]. Лаурдан – пространственный зонд для исследования структур бислоев и мембран. Он локализуется на границе вода/масло, при этом хвост лауриновой кислоты прикреплен к области гидрофобного радикала

[17–21]. Другой зонд для исследования взаимодействий – флуоресцеин. Он хорошо растворяется в воде и будет предположительно находиться в водном пуле микроэмульсии [22]. Путем совместного применения данных зондов можно более полно оценить геометрию упаковки молекул ПАВ в водной и масляной фазе МЭ, а также расположение в них введенных молекул.

Аминокислоты – структурные элементы белков и участники межмолекулярных взаимодействий [23]. Кроме того, они входят в состав лекарственных средств. Различия в свойствах аминокислот и их биологические функции связаны с различиями в боковых цепях – фрагментах, соединенных с α -атомом углерода аминокарбоновой группировки, благодаря чему они могут служить моделями при исследовании взаимодействий ПАВ – инкорпорированное вещество в процессе переноса через мембрану.

Цель данной работы – исследование взаимодействия молекул аминокислот, отличающихся функциональными группами с компонентами потенциальной транспортной системы на основе обратной микроэмульсии и влияния этих групп на скорость диффузии через мембрану.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе исследованы микроэмульсии состава бис(2-этилгексил) сульфосукцинат натрия (АОТ) (99.9%, “Aldrich”), изопропилмиристант (ИПМ) 98%, “Alfa Aesar”) и бидистиллированная вода, которые были получены по методике [24]. В качестве допируемых соединений использованы аминокислоты: β -аланин, глицин (99% “Reanal”), L-лизин (99% “Aldrich”) и L-серин (99.2% “Диам”). Их характеристики представлены в табл. 1 согласно [25].

Аминокислоту вводили в сухом виде, перемешивали при комнатной температуре, затем обрабатывали ультразвуком до восстановления прозрачности. Оптическую изотропность образцов и отсутствие кристаллизации фиксировали методом поляризационно-оптической микроскопии (Olympus BX51, Tokyo, Japan).

Исследование высвобождения введенных веществ из МЭ проводили методом равновесного диализа с помощью диффузионной ячейки Франца через модельную мембрану – целлофановую пленку по методике [26]. Отбор проб проводили через определенные промежутки времени. В качестве приемной среды использовали раствор Рингера (многокомпонентный физиологический раствор: 8.60 г натрия хлорид, 0.30 г калия хлорид и 0.25 г кальция хлорида гексагидрат (в пересчете на безводный), вспомогательное вещество: вода для инъекций – до 1 л).

Концентрацию высвободившейся аминокислоты C_k (моль/л) в приемной среде оценивали спектрофотометрически на приборе Lambda 35–Perkin-Elmer. Отбирали пробу приемной среды (2 см³) и переносили в спектрофотометрическую кювету, а после измерения сразу возвращали в акцепторную часть ячейки Франца.

Размер частиц МЭ определяли методом динамического рассеяния света (ДРС) на анализаторе Zetasizer Nano-ZS 90 (Malvern Instruments Ltd., UK) с длиной волны 635 нм и углом рассеяния 90°.

Регистрацию спектров ЯМР ¹H (700 МГц) исследуемых образцов проводили на ЯМР-спектрометре AVANCE III-700 фирмы Bruker. Спектрометр работает в режиме внутренней стабилизации по линии резонанса ²H. При записи спектров ЯМР ¹H использовали 90°-импульсы, задержки между импульсами 2 с; ширина спектра 9.40 м.д.; число накоплений от 10.

Спектры поляризационной флуоресценции лаурдана и флуоресцеина регистрировали на сканирующем спектрофлуориметре Cary Eclipse фирмы Varian с использованием комплекта поляризаторов (Manual Polarizer Accessory 00-100761-00, Varian), помещенного между исследуемым образцом, эмиссионным монохроматором и детектором. Измерения проводили в кварцевой кювете с длиной оптического пути 1 см при комнатной температуре. Светофильтры использовали в автоматическом режиме. Длина волны возбуждения лаурдана составляла 340 нм, флуоресцеина 440 нм, параметры щели возбуждения и эмиссии 5 нм.

Таблица 1. Характеристики аминокислот

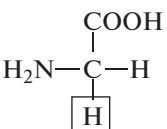
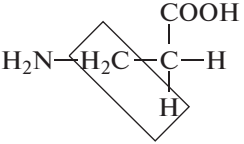
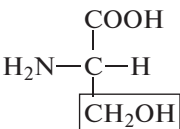
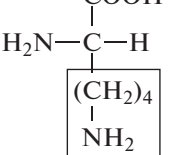
Характеристика	Глицин	β -аланин	L-серин	L-лизин
Структурная формула				
Объем молекулы, Å ³	60.1	88.6	89.0	186.6
Гидрофобность (0 для аргинина)	0.501	0.616	0.359	0.283

Таблица 2. Состав, степень гидратации и размер капель микроэмульсий

№ системы	Состав			W	D , нм
	АОТ, мас. %	ИПМ, мас. %	H_2O , мас. %		
1	20	70	10	12.35	8.7
2	30	60	10	8.23	6.5
3	40	50	10	6.17	4.9
4	50	40	10	4.94	4.2
5	60	30	10	4.11	43.8
6	70	20	10	3.53	220.0

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами были получены и охарактеризованы самоорганизующиеся транспортные системы биомедицинского назначения вода/бис(2-этилгексил)сульфосукцинат натрия(АОТ)/изопропилмирилат(ИПМ). В табл. 2 представлены их состав, размеры, полученные методом ДРС. Результаты показывают, что образцы 1–4 имеют мономодальное распределение со средним размером капель от 4 до 9 нм. Изотропность образцов подтверждена методом поляризационно-оптической микроскопии.

По значениям коэффициентов самодиффузии (КСД) компонентов системы, полученных методом ЯМР, определен тип микроэмульсии [27–30]. В табл. 3 в качестве примера приведены КСД для образца МЭ № 1. Для исследуемых систем коэффициент самодиффузии чистого растворителя (воды) на два порядка больше, чем для капель воды в микроэмульсии. Следовательно, для всех систем вода будет дисперсной фазой, и структура МЭ – вода-в-масле.

Найдено максимальное количество АК, которое может быть солюбилизировано в системах, отличающихся содержанием АОТ, при сохранении гомогенной фазы при 25°C (рис. 1). Результаты показывают, что наибольшее количество АК

может быть введено в МЭ с содержанием ПАВ 20 мас. % за счет большего размера капель и, соответственно, области водного пула. Установлена практически линейная зависимость гидродинамического размера микроэмульсии с введенной аминокислотой от ее размера (рис. 2). Наибольший диаметр имеет МЭ с лизином, объем которого максимален в линейке исследуемых аминокислот.

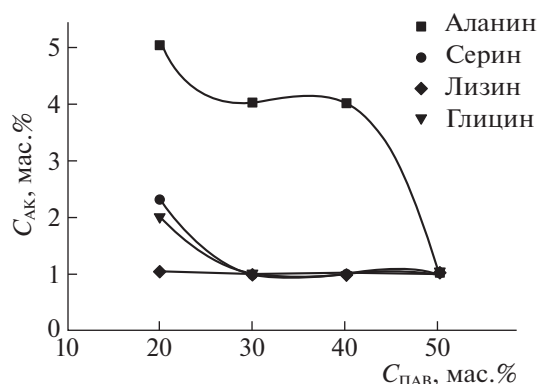
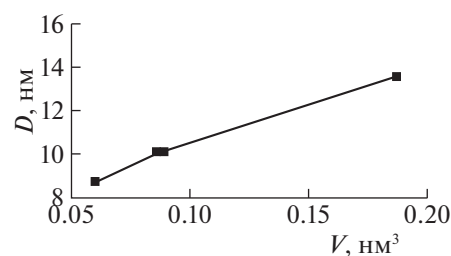
Исследован *in vitro* массоперенос аминокислот из МЭ через модельную мембрану в физиологический раствор Рингера с применением диффузионной ячейки Франца. Концентрация АК составляла 1%. По экспериментальным данным рассчитана концентрация целевого компонента C_k по формуле:

$$C_k = \frac{A_{\max}}{E_{\max}}, \quad (1)$$

где A_{\max} – оптическая плотность раствора аминокислоты при длине волны (λ_{\max}), E_{\max} – молярный коэффициент экстинкции АК в ИПМ.

Вычислено количество вещества, прошедшее через единицу площади поверхности мембраны за время τ (рис. 3) согласно уравнению:

$$Q = \frac{C_k V}{S_0}, \quad (2)$$

**Рис. 1.** Зависимости максимальной концентрации АК в МЭ, от концентрации ПАВ.**Рис. 2.** Зависимость гидродинамического диаметра микроэмульсии с введенной аминокислотой от объема аминокислоты.

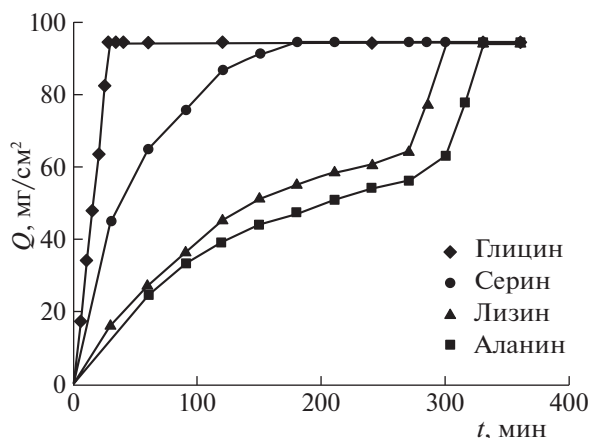


Рис. 3. Кинетика массопереноса аминокислот из микроэмульсии № 1.

V – объем приемной среды, см^3 ; S_0 – площадь, через которую идет диффузия, равная площади отверстия ячейки Франца. Результаты исследования показывают, что скорость высвобождения глицина подчиняется линейному закону, имеет место так называемое “взрывное высвобождение” [31], когда более 50% общего количества высвобождается в первые 30 мин. Для лизина и аланина кривая высвобождения состоит из двух частей. Исходя из полученных результатов мы предполагаем следующий механизм переноса: согласно [32], глицин не связывается с поверхностью раздела и находится в водной фазе микроэмульсии, поэтому он полностью выходит в результате диффузии за короткий срок. Серин – гидрофильная АК, имеет функциональную группу –ОН, что, по-видимому, обуславливает его сравнительно быстрое высвобождение. Остальные аминокислоты имеют больший объем, а в случае аланина – большую гидрофобность. Вследствие этого часть АК находится в ИПМ вблизи границы раздела. Поэтому первоначально происходит медленное высвобождение из внутренней фазы МЭ, а далее высвобождается оставшееся количество из внешней фазы – ИПМ. Следует также отметить, что, несмотря на наибольший показатель гидрофильности, L-лизин высвобождается пролонгировано. Ранее в работах [33–35] было выявлено влияние лизина на структуру жидкокристаллических и микроэмульсионных систем, в том числе на температуру фа-

Таблица 3. Коэффициенты самодиффузии (D , $\text{м}^2/\text{с}$) компонентов в микроэмульсии № 1

Образец	$D_{\text{ИПМ}} \times 10^{10}$	$D_{\text{АОТ}} \times 10^{11}$	$D_{\text{H}_2\text{O}} \times 10^{10}$
МЭ	1.66	0.71	0.31
Растворитель	2.48	–	26.2

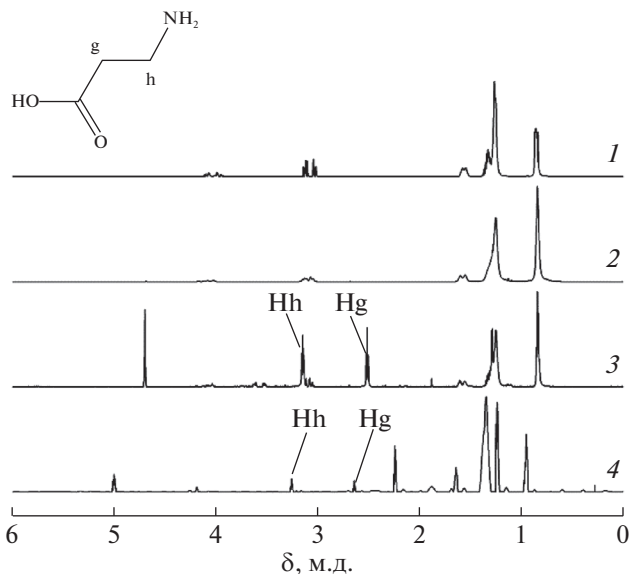


Рис. 4. Спектр ^1H ЯМР водного раствора АОТ 0.012 М (1), водного раствора АОТ 0.0025 М (2), диализата высвобождения МЭ + 5% β -ala 8 ч (3) и МЭ + 5% β -ala (4).

зового перехода. Возможно, обнаруженные эффекты связаны с тем, что эта АК является основной заряженной аминокислотой, имеющей длинную боковую цепь с концевой NH_2 -группой, которая взаимодействует с заряженной группой – SO_3 молекулы АОТ, в результате чего АК перемещается на границу раздела фаз.

Для определения состава диализата был снят ^1H ЯМР-спектр после высвобождения аланина из микроэмульсии, а также спектры водных растворов АОТ с концентрацией до ККМ (0.0025 М) и после ККМ (0.012 М) (рис. 4). Химические сдвиги АК в МЭ и в диализате дают несколько отличающиеся значения. Так, в микроэмульсии группа – CH_2 – COOH определяется при 2.65 м.д., в диализате – 2.56 м.д., группа – CH_2 – NH_2 в МЭ определяется при 3.26 м.д., а после высвобождения – 3.18 м.д. Данные химических сдвигов в водной среде соответствуют значениям для водного раствора β -аланина по базе данных ЯМР (рис. 5). Химические сдвиги функциональных групп АОТ диализата близки к таковым для водных растворов АОТ до ККМ. Это позволяет сделать вывод, что после прохождения через мембрану, молекулы ПАВ не образуют мицеллярных структур в растворе и не взаимодействуют с аминокислотой, которая высвобождается отдельно.

Метод ЯМР-самодиффузии позволяет провести оценку связывания противоионов, определить распределение компонентов системы между фазами. Нами получена зависимость коэффициентов самодиффузии головных групп АОТ от гидрофобности вводимой аминокислоты (рис. 6).

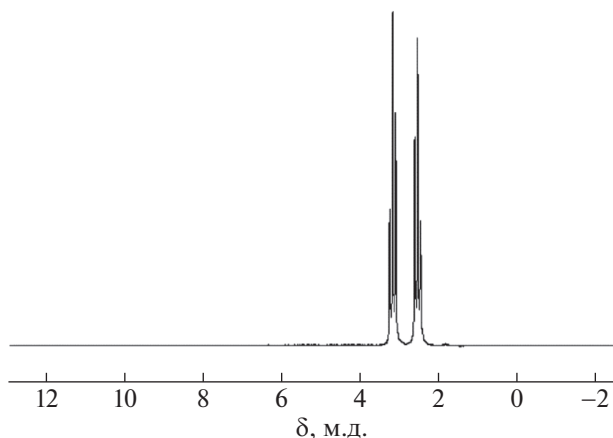


Рис. 5. Спектр ^1H ЯМР водного раствора β -аланина.

С увеличением гидрофобности аминокислоты КСД головных групп АОТ увеличиваются, а КСД воды остается практически постоянным. В случае положительно заряженной АК лизина наблюдается существенное увеличение КСД АОТ, вероятно, вследствие электростатического притяжения заряженных NH_2 -группы лизина и $-\text{SO}_3$ -группы АОТ.

При концентрации АОТ 20 мас. % время релаксации протонов воды изменяется незначительно: T_1 в присутствии глицина составляет 1.16 с, а без аминокислоты — 1.2 с. При этом время релаксации головных групп АОТ существенно увеличивается (рис. 7). Полученные результаты КСД и времени релаксации, согласно [36, 37], свидетельствуют о нахождении аминокислот в водном пуле МЭ вблизи головных групп АОТ.

С увеличением концентрации ПАВ время релаксации протонов головных групп АОТ увеличивается как в присутствии АК, так и без нее. Однако при определенной концентрации (50 мас. %) значение T_1 в присутствии АК уменьшается, возможно, при этой концентрации в МЭ происходят изменения в положении головных групп ПАВ.

Для оценки влияния функциональных групп аминокислоты на внутримолекулярные взаимодействия в МЭ были сняты ^1H ЯМР-спектры МЭ с добавлением и без аминокислот β -аланина и глицина при концентрации 2 и 5 мас. % (рис. 8). На спектрах высокого разрешения (частота 700 МГц) в присутствии АК наблюдаются химические сдвиги протонов метиленовых групп $-\text{CH}_2$ (H_2), находящихся в близости к $-\text{SO}_3$ -группе АОТ в области 3.17–3.21 м.д. в область более высоких частот. В случае более полярной АК глицина смещение спектра выражено заметнее ($\Delta\delta = 0.05$ для глицина и 0.04 для аланина). При увеличении концентрации аланина до 5 мас. % наблюдаются также небольшие сдвиги в области

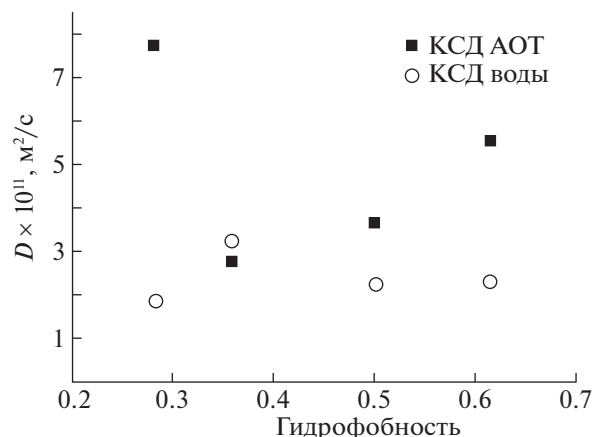


Рис. 6. Зависимость коэффициентов самодиффузии головных групп АОТ от гидрофобности вводимой аминокислоты.

хвостовых (H_5/H_5') групп АОТ (табл. 4). Изменения химических сдвигов небольшие, и мы, ссылаясь на высокую чувствительность прибора, можем только сделать предположение, что аланин находится на границе раздела и вблизи хвостовых групп АОТ [13, 14, 32]. Для более точного определения воспользуемся методом зондовой флуоресцентной спектроскопии.

Следует отметить интересный факт, что ЯМР-сигнал воды в области 4.48 м.д., характерный для МЭ, пропадает в образце с большим содержанием β -аланина (5 мас. %) (рис. 8, спектр 4). Это может быть объяснено активным замещением молекул воды молекулами аминокислоты в ядре мицеллы, что приводит к выходу воды из исследуемой системы.

Изменение микрополярности на границе раздела фаз в результате введения аминокислот может быть зафиксировано методом флуоресцент-

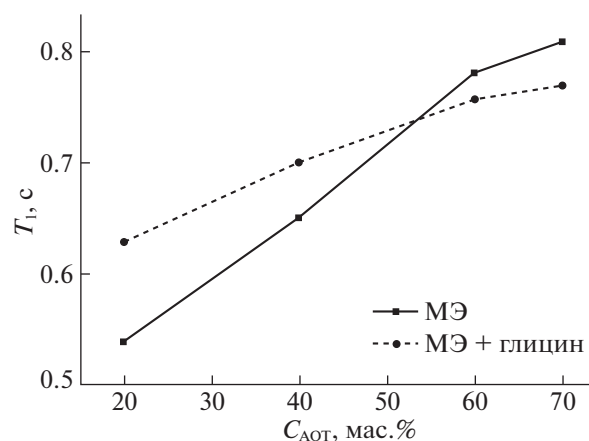


Рис. 7. Зависимости времени релаксации протонов головных групп АОТ от концентрации ПАВ в присутствии глицина (1) и без него (2).

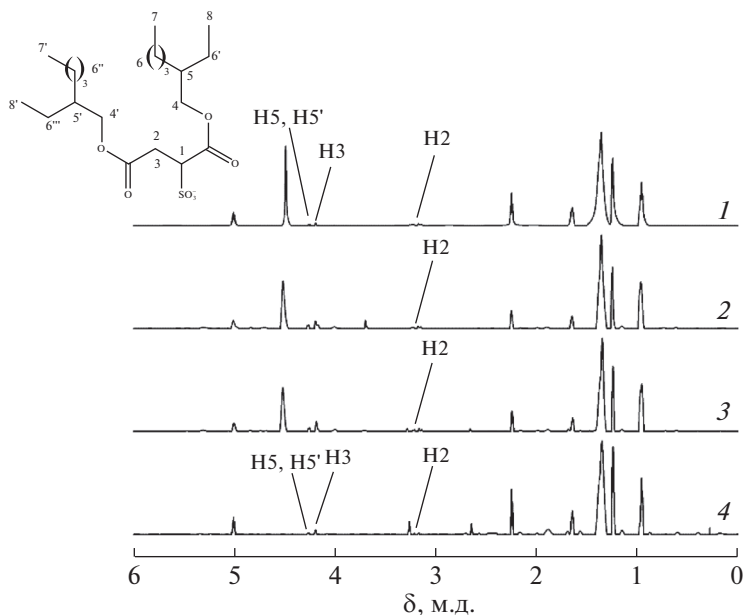


Рис. 8. Спектр ^1H ЯМР МЭ (1), МЭ + 2% глицина (2), МЭ + 2% аланина (3) и МЭ + 5% аланина (4).

ной зондовой спектроскопии с применением двух зондов. Лаурдан будет находиться в хвостовой части молекулы АОТ и на границе раздела, флуоресцеин — в водном пуле микроэмульсии [20]. Нами была измерена величина рН водного раствора аминокислот (6–6.5), при значениях рН 5.5–6.8 флуоресцеин нейтрален.

Установлено влияние пространственного ограничения на спектрально люминесцентные характеристики зондов. Определена анизотропия флуоресценции зондов (r) и параметр порядка (S) по уравнениям:

$$r = \frac{I_{\text{VV}} - GI_{\text{VH}}}{I_{\text{VV}} + 2GI_{\text{VH}}}, \quad (3)$$

где I_{VV} — интенсивность люминесценции при вертикальном положении поляризаторов излучения и поглощения, I_{VH} — интенсивность люминесценции при вертикальном и горизонтальном положениях поляризаторов излучения и поглощения соответственно, G -фактор — отношение чув-

ствительностей детектирующей системы для вертикально и горизонтально поляризованного света,

$$\frac{r}{r_0} = \frac{S}{1 + S - S^2}, \quad (4)$$

где r — анизотропия; r_0 — предельная анизотропия. Согласно литературным данным для лаурдана экспериментально полученное значение $r_0 = 0.26$ [38], для флуоресцеина $r_0 = 0.38$ [22]. Критический угол отклонения зонда рассчитывали по формуле:

$$S = 0.5 \cos \theta_c (1 + \cos \theta_c). \quad (5)$$

Результаты (табл. 5) показывают, что анизотропия лаурдана и флуоресцеина в МЭ выше значений, полученных в водном растворе. Так как движение молекул зонда в обратной мицелле имеет больше ограничений, чем в чистом растворителе, это указывает на то, что оба зонда находятся на границе раздела либо внутри водного пула в обратной мицелле, а не в дисперсионной среде [39]. Из данных табл. 5 следует, что введение всех АК, кроме наиболее гидрофобного аланина, приводит к увеличению анизотропии флуоресцеина и соответственно параметра порядка, при этом уменьшается критический угол. Это указывает на то, что равновесное распределение молекул зонда в присутствии АК в системе становится более ограниченным, что свидетельствует о повышении вязкости гидрофильного слоя мицеллы. Следовательно, АК при данной концентрации находятся в водном пуле МЭ и, по данным ЯМР, вблизи $-\text{SO}_3^-$ -группы АОТ. Анизо-

Таблица 4. ^1H ЯМР параметры молекулы АОТ в системе вода/АОТ/ИПМ

δ , м.д.		Функциональная группа АОТ	
1 (МЭ)	3 (МЭ + 5% АК)		
3.17	3.22	H2	
4.18	4.19	H3	
4.26	4.27	H5, H5'	

Таблица 5. Значения параметров анизотропии лаурдана и флуоресцеина в исследуемых системах

Состав	Лаурдан			Флуоресцеин		
	r	S	θ_c	r	S	θ_c
Растворитель	0.064	0.30	64.9	0.015	0.04	85.6
МЭ	0.104	0.50	51.7	0.140	0.46	54.5
МЭ с аланином	0.066	0.44	55.5	0.066	0.20	72.1
МЭ с глицином	0.081	0.38	59.5	0.184	0.60	45.1
МЭ с серином	0.069	0.33	63.3	0.193	0.62	43.5
МЭ с лизином	0.069	0.32	63.4	0.163	0.54	49.5

тропия флуоресценции лаурдана при добавлении АК напротив, уменьшается. Это может быть следствием как увеличения размера водного пула, так и того, что лаурдан не испытывает притяжения головных групп АОТ, которые связаны с молекулами аминокислот [22].

При добавлении гидрофобного аланина размер МЭ увеличивается, а анизотропия флуоресцеина и микровязкость гидрофильной области мицеллы уменьшаются. Однако при увеличении концентрации аминокислоты аланина до 5% эти параметры становятся больше, чем у исходной микроэмульсии (r возрастает до 0.162). Этим можно объяснить выход воды из системы в результате солюбилизации АК, наблюдаемый ранее по данным ЯМР (рис. 8).

Таким образом, совокупностью методов (ЯМР, флуоресцентной зондовой спектроскопии и ДРС) установлено, что на локализацию модельных соединений в микроэмульсионных транспортных системах оказывает существенное влияние природа функциональной группы, что в свою очередь влияет на скорость и характер высвобождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены микроэмульсионные системы вода/АОТ/ИПМ. Показано, что с увеличением объема вводимой аминокислоты размер микроэмульсии линейно увеличивается. Исследовано высвобождение аминокислот, отличающихся функциональными группами. Установлено, что полярность и заряд аминокислоты влияет на скорость и характер высвобождения из транспортного средства. Комплексом методов оценено расположение аминокислот в обратной микроэмульсии. Выявлено, что имеющие наименьший объем молекулы, а также полярные концевые группы находятся в водном пуле микроэмульсии вблизи головных групп ПАВ, в то время как более гидрофобный аланин локализуется не только в водном пуле микроэмульсии, но частично солюбилизирован в хвостовой части АОТ, благодаря чему может быть растворен в большем количестве. За-

ряженная аминокислота лизин преимущественно перемещается на границе раздела фаз в системе, взаимодействует с заряженными группами АОТ, благодаря чему высвобождается пролонгированно.

Знание особенностей расположения молекул в транспортной микроэмульсионной системе позволит управлять процессами доставки и релинга различных соединений, в том числе лекарственных средств.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-03-00187_А.

В.В. Ключков и Д.С. Блохин признательны за субсидию, выделенную Казанскому федеральному университету по государственному заданию в сфере научной деятельности (№ 0671-2020-0051) на проведение ЯМР-экспериментов.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП “Нанотехнологии и наноматериалы” ФГБОУ ВО “КНИТУ”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ma J., Song X., Luo J., Zhao T. et al.* // *Langmuir*. 2019. V. 35. № 42. P. 13636.
2. *Ohadi M., Shahravan A., Dehghannoudeh N. et al.* // *Drug Des. Devel. Ther.* 2020. V. 14. P. 541.
3. *Grande F., Ragno G., Muzzalupo R. et al.* // *Pharmaceutics*. 2020. V. 12. № 5. P. 423.
4. *Okur N.U., Cxag E.S., Sifaka P.I.* // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2020. V. 36. № 6. P. 1.
5. *Shaparenko N.O., Beketova D.I., Demidova M.G., Bulavchenko A.I.* // *Russ. J. Phys. Chem. A*. 2018. V. 92. № 5. P. 948.
6. *Rahdar A., Taboada P., Hajinezhad M.R. et al.* // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 277. P. 624.
7. *Saleem M.A., Nazar M.F., Siddique M.Y., Khan A.M. et al.* // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 292. P. 111388.
8. *Anil L., Kannan K.* // *J. Pharm. Sci. & Res.* 2018. V. 10. № 1. P. 16.
9. *Kumar A., Kansal S.K., Ibhadon A.O.* // *Chem. Phys. Lipids*. 2018. V. 215. P. 11.

10. *Poh Y., Ng S., Ho K.* // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 273. P. 339.
11. *Pajic N.B., Nikolic I., Mitsou E. et al.* // *J. Mol. Liq.* 2018. V. 272. P. 746.
12. *Hathout R.M., Woodman T.J.* // *JCR.* 2012. V. 161. № 1. P. 62.
13. *Ly F.F., Li N., Zheng Q. et al.* // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006. V. 62. № 3. P. 288.
14. *Naz T., Nazir S., Rashid M.A. et al.* // *Pharm. Chem. J.* 2020. V. 53. № 11. P. 1047.
15. *Hathout R.M., Woodman T.J., Mansour S. et al.* // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2010. V. 40. P. 188.
16. *Piñeiro L., Novo M., Al-Soufi W.* // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2015. V. 215. P. 1.
17. *Chong P.* // *Biochemistry.* 1988. V. 27. P. 399.
18. *Chong P.* // *High Press Res.* 1990. V. 5. P. 761.
19. *Amaro M., Reina F., Hof M. et al.* // *J. Phys. D Appl. Phys.* 2017. V. 50. № 13. P. 134004.
20. *Lissi E.A., Abuin E.B., Rubio M.A., Cerón A.* // *Langmuir.* 2000. V. 16. № 1. P. 178.
21. *Amiri-Rigi A., Abbasi S.* // *Food Chem.* 2016. V. 197. P. 1002.
22. *Dutt G.B.* // *J. Phys. Chem. B.* 2008. V. 112. № 24. P. 7220.
23. *Арутюнян Л.Г.* // *Коллоидн. журн.* 2008. Т. 70. № 5. С. 715.
24. *Dogrul A., Arslan A., Tirnaksiz F.* // *J. Microencapsul.* 2014. V. 31. № 5. P. 448.
25. *Иванов А.С.* // *Биомедицинская химия.* 2011. Т. 57. № 1. С. 31.
26. *Salamanca C., Barrera-Ocampo A., Lasso J., Camacho N. et al.* // *Pharmaceutics.* 2018. V. 10. № 3. P. 148.
27. *Lindman B., Oisson U.* // *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 1996. V. 100. № 3. P. 344.
28. *Liu H., Wang Y., Lang Y. et al.* // *J. Pharm. Sci.* 2009. V. 98. № 3. P. 1167.
29. *Fanun M.* // *J. Mol. Liq.* 2007. V. 133. № 1–3. P. 22.
30. *Fanun M.* // *J. Mol. Liq.* 2007. V. 135. № 1–3. P. 5.
31. *Cojocar V., Ranetti A.E., Hinescu L.G. et al.* // *Farmacia.* 2015. V. 63. № 5. P. 656.
32. *Mehta S.K., Kaur G., Bhasin K.K.* // *Pharm. Res.* 2008. V. 25. № 1. P. 227.
33. *Sautina N.V., Galyametdinov Y.G.* // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2019. V. 93. № 5. P. 860.
34. *Sautina N.V., Rybakova A.I., Galyametdinov Y.G.* // *Liq. Cryst. and Their Appl.* 2019. V. 19. № 1. P. 26.
35. *Sautina N.V., Rybakova A.I., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Y.G.* // *Liq. Cryst. and their Appl.* 2020. V. 20. № 2. P. 91.
36. *Kreilgaard M., Pedersen E.J., Jaroszewski J.W.* // *JCR.* 2000. V. 69. P. 421.
37. *Binks D.A., Spencer N., Wilkie J., Britton M.M.* // *J. Phys. Chem. B.* 2010. V. 114. P. 12558.
38. *Harris F.M., Best K.B., Bell J.D.* // *BBA.* 2002. V. 1565. № 1. P. 123.
39. *Volkova O.I., Kuleshova A.A., Korvatovskii B.N., Salletsky A.M.* // *Optics and Spectroscopy.* 2020. V. 128. № 12. P. 1975.