

# БИОСОВМЕСТИМЫЕ МИКРОЭМУЛЬСИИ НА ОСНОВЕ ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ДОБАВКАМИ ПИПЕРИДИНИЕВЫХ ПАВ

© 2023 г. А. Б. Миргородская<sup>1,\*</sup>, Р. А. Кушназарова<sup>1</sup>, О. А. Ленина<sup>1</sup>,  
К. А. Петров<sup>1</sup>, Л. Я. Захарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр  
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия  
\*e-mail: mirgoralla@mail.ru

Поступило в редакцию 19 января 2023 г.

После доработки 6 февраля 2023 г.

Принято к печати 9 февраля 2023 г.

В настоящей работе получен и охарактеризован ряд микроэмульсий на основе олеиновой кислоты и Твин 80, модифицированных добавками пиперидиниевых ПАВ. Исследовано влияние добавок на размер, стабильность, солюбилизирующее действие сформированных систем в отношении гидрофильных (родамин Б) и гидрофобных (индометацин) веществ. Путем варьирования соотношения компонентов получены микроэмульсии, сильно отличающиеся по вязкости – от легкотекучих составов до гелей. Получены кинетические параметры, описывающие процесс высвобождения связанных субстратов из микроэмульсий. В испытаниях *in vivo* противовоспалительного действия микроэмульсий, содержащих индометацин, показано, что присутствие в них добавок пиперидиниевого ПАВ усиливает терапевтический эффект лекарства.

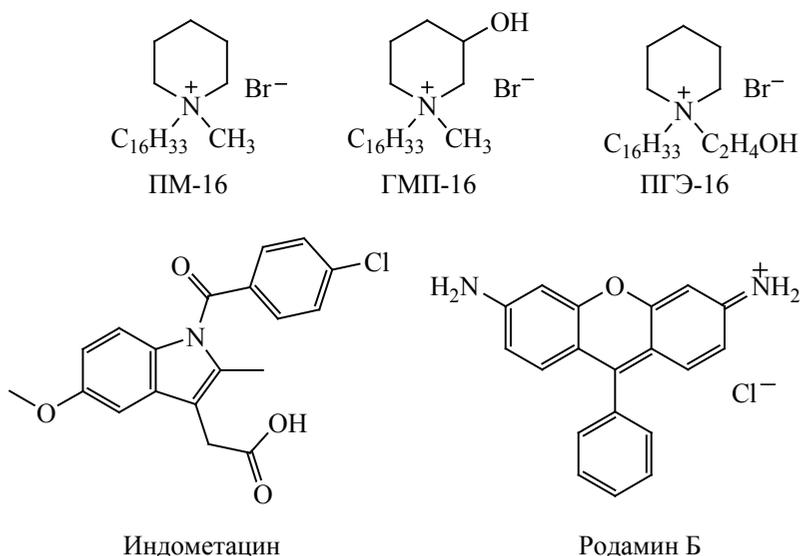
**Ключевые слова:** микроэмульсия, пиперидиниевые ПАВ, вязкость, размер, противовоспалительное действие

**DOI:** 10.31857/S0044460X23030162, **EDN:** QHWSGG

Анализ современных тенденций формирования и использования систем доставки в медико-биологических приложениях показывает, что супрамолекулярные композиции на основе амфифилов (мицеллы, везикулы, микро- и наноэмульсии, липосомы, твердые липидные наночастицы) имеют широкие возможности при использовании в качестве носителей, обеспечивающих адресное действие и биодоступность лекарственных веществ [1–4]. Для обеспечения эффективности и безопасности таких систем они должны состоять не только из биосовместимых, нетоксичных и фармацевтически приемлемых веществ, но и соответствовать ряду определенных физико-химических

показателей. Прежде всего размер получаемых частиц-носителей должен лежать в нанометровом диапазоне. Система должна быть стабильной, обладать высоким солюбилизирующим действием и обеспечивать пролонгированное высвобождение связанных веществ. При наружном применении важную роль приобретает повышенная вязкость систем. В значительной мере этим запросам соответствуют микроэмульсии, которые, как правило, состоят из водной и масляной (углеводородной) фаз, разделенных слоем мицеллообразующих ПАВ, иногда включающим и со-ПАВ [5–7]. При формировании микроэмульсий, предназначенных для биомедицинского применения, часто исполь-

Схема 1.



зуют неионные ПАВ, которые мало токсичны и совместимы с большим числом биологически активных веществ [8–10]. Однако, по своей эффективности они уступают более токсичным ионным ПАВ. Сочетание неионного ПАВ с катионным может придать поверхности дисперсных частиц положительный заряд, что улучшает их стабильность, усиливает солюбилизирующее действие и облегчает взаимодействие с отрицательно заряженными участками компонентов биосистем. Наличие катионных ПАВ в микроэмульсиях обеспечивает особенно высокую эффективность при их наружном использовании, при создании офтальмологических и трансдермальных препаратов [11–14].

Настоящая работа является продолжением и развитием наших исследований микроэмульсий на основе олеиновой кислоты и Твин 80, применяемых в качестве носителя для лекарственных веществ [15–17]. В ней было запланировано провести широкое варьирование соотношения составляющих компонентов, а также осуществить частичную замену Твин 80 пиперидиниевыми катионными ПАВ. Выбор последних обусловлен тем, что пиперидиниевые ПАВ проявили себя как вещества, обладающие мультифункциональной активностью, способные выступать в

качестве антимикробных агентов и адъювантов, улучшающих солюбилизирующее действие и транспортные свойства композиций, содержащих биоактивные добавки [18–21]. В качестве пиперидиниевых катионных ПАВ использовали бромид 1-метил-1-гексадецилпиперидиния (ПМ-16), бромид 1-метил-1-гексадецил-3-гидроксипиперидиния (ГМП-16) и бромид 1-(2-гидроксиэтил)-1-гексадецилпиперидиния (ПГЭ-16). Была поставлена задача охарактеризовать размеры и стабильность полученных микроэмульсий, создать системы, отличающиеся своей вязкостью. Предполагалось использовать эти системы для солюбилизации гидрофильных (родамин Б) и гидрофобных (индометацин) веществ, оценить скорость высвобождения инкапсулированных соединений, продемонстрировать эффективность полученных микроэмульсий, загруженных противовоспалительным средством, в испытаниях *in vivo*. Формулы исследованных катионных ПАВ и солюбилизаторов приведены на схеме 1.

В качестве базовой системы для проведения работы нами была выбрана микроэмульсия, исследованная в [10, 17], в состав которой входят биосовместимые компоненты: олеиновая кислота, вода, Твин 80 и этиловый спирт, который выступает одновременно и как со-ПАВ, и как модификатор

**Таблица 1.** Состав исследуемых микроэмульсий<sup>a</sup>

Компонент	Состав, мас%								
	МЭ1	МЭ2	МЭ3	МЭ4	МЭ5	МЭ6	МЭ7	МЭ8	МЭ9
Вода	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0	40.0	47.0	47.0	47.0
Твин 80	21.0	19.0	15.0	15.0	15.0	13.3	6.5	6.5	6.5
ГМП-16	0	2.0	6.0	0	0	4.0	7.0	0	0
ПГЭ-16	0	0	0	6.0	0	0	0	7.0	0
ПМ-16	0	0	0	0	6.0	0	0	0	7.0
Олеиновая кислота	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	16.5	16.0	16.0	16.0
Этанол	37.0	37.0	37.0	37.0	37.0	26.2	23.5	23.5	23.5

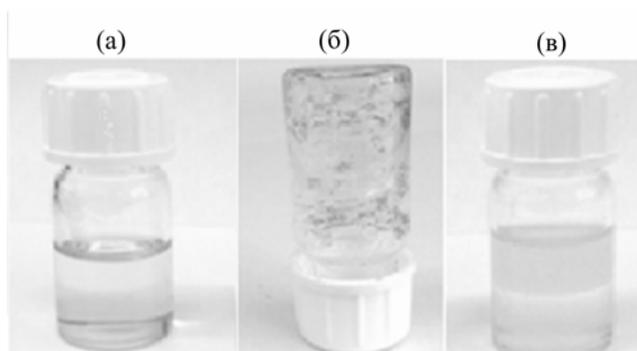
<sup>a</sup> Вязкость текучих микроэмульсий составляет 1.88, 1.80, 1.78, 1.24, 1.48 и 6.3 сП для микроэмульсий МЭ1, МЭ2, МЭ3, МЭ4, МЭ5 и МЭ6 соответственно.

водной фазы – МЭ1. Для придания положительного заряда частицам, для увеличения стабильности и усиления солубилизационных свойств системы ее состав был модифицирован добавками гексадецилпиперидиниевых ПАВ, в том числе содержащими гидроксигруппу в структуре молекулы. Кроме того, нами была реализована возможность за счет варьирования соотношения компонентов получать гелеобразные композиции удобные в применении при нанесении на различные поверхности. Составы исследованных микроэмульсий приведены в табл. 1.

Сформированные жидкие микроэмульсии (МЭ1–МЭ4) характеризуются значением вязкости от 1.2 до 2 сП, которая несколько снижается по мере увеличения в системе доли катионного ПАВ (см. примечание к табл. 1). Наибольшее снижение наблюдается в случае, когда в микроэмульсии содержится ПМ-16, в молекулах которого нет ОН-группы. Методом динамического рассеяния света было установлено, что в образце МЭ1 наблюдается мономодальное распределение частиц по размерам. В случае производных от нее систем МЭ2–МЭ5, вне зависимости от структуры введенных катионных ПАВ, содержится два типа частиц: с гидродинамическим диаметром 4–6 и 16–26 нм. По мере увеличения содержания катионного ПАВ размер обоих типов частиц уменьшается, при этом возрастает доля мелких агрегатов. Исследуемые микроэмульсии как минимум в течение двух месяцев сохраняют свою прозрачность, макрооднородность и характер распределения частиц в системе.

Изменение соотношения компонентов микроэмульсий и увеличение в них доли воды приводит к значительному росту вязкости системы. В табл. 1 в качестве примера приведен состав более вязкой микроэмульсии (МЭ6), а также гелеобразных композиций (МЭ7–МЭ9). Оказалось, что при одинаковом соотношении компонентов более густые гели образуются в системах, содержащих гидроксипиперидиниевые ПАВ, а аналогичная система, содержащая ПМ-16, является довольно текучим гелем. Вероятно, возможность образования водородных связей гидроксипиперидиниевыми ПАВ приводит к усилению взаимодействия между компонентами микроэмульсии и ее дополнительному структурированию, при этом различное положение ОН-группы в структуре молекулы заметного отличия в их поведении не вызывает. Интересно отметить, что в случае, когда в композиции подобной МЭ7 содержится только Твин 80, микроэмульсия не образуется. Рисунок 1 иллюстрирует внешний вид некоторых образцов, полученных в ходе исследования.

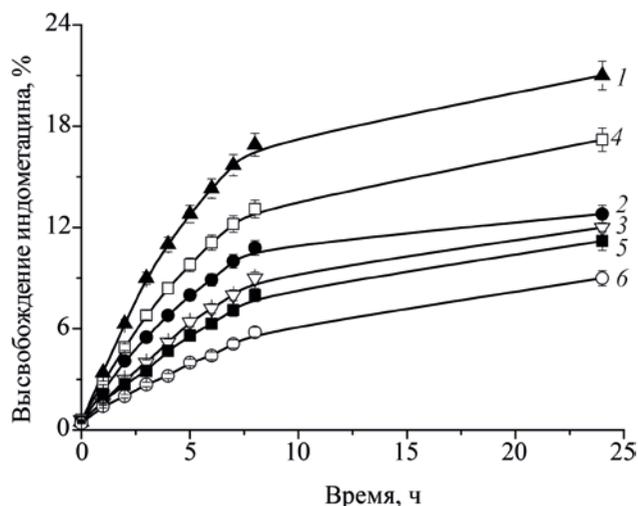
Некоторые из сформированных микроэмульсий были использованы нами как носители гидрофильных и гидрофобных органических соединений. В качестве гидрофильного соединения был использован краситель родамин Б, часто применяемый в диагностике как чувствительный флуоресцентный зонд. Противовоспалительный препарат индометацин, растворимость которого в воде составляет ~0.001 мас% [22, 23], был выбран в качестве гидрофобного субстрата. Для индоме-



**Рис. 1.** Внешний вид образцов, полученных в ходе исследований: (а) жидкая микроэмульсия МЭ2, (б) гелеобразная система МЭ7, (в) расслоившаяся композиция, состав которой аналогичен МЭ7, но катионное ПАВ заменено на Твин 80.

тацина следовало создать систему с высоким содержанием лекарственного вещества, способную к его последующему пролонгированному высвобождению. В случае родамина Б была поставлена задача обеспечить замедленный выход красителя, растворенного в микроэмульсии, во внешнюю среду. Для обоих веществ количественное определение их содержания в исследуемых системах проводили с привлечением метода спектрофотометрии. За аналитический сигнал в случае индометацина принимали полосу поглощения 320 нм ( $\epsilon$  7200 л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>), а для родамина Б – поглощение при 554 нм ( $\epsilon$  94000 л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>). Высвобождение солубилизаторов из микроэмульсий изучали методом диализа в условиях, имитирующих биологические: рН 6.86 (фосфатный буфер), температура 37°C.

Использование сформированных микроэмульсий позволяет существенно повысить растворимость индометацина в водных системах, причем составы, содержащие гидроксипиперидиниевые ПАВ, характеризуются несколько большей солубилизационной емкостью. Предельно достигаемое содержание лекарства составляет 1.3, 1.5, 1.4 и 1.2 мас% для композиций МЭ1, МЭ3, МЭ4 и МЭ5 соответственно. Для гелеобразных микроэмуль-



**Рис. 2.** Кинетические зависимости высвобождения индометацина из микроэмульсий (рН 6.86, 37°C). 1 – МЭ1, 2 – МЭ3, 3 – МЭ4, 4 – МЭ5, 5 – МЭ7, 6 – МЭ8.

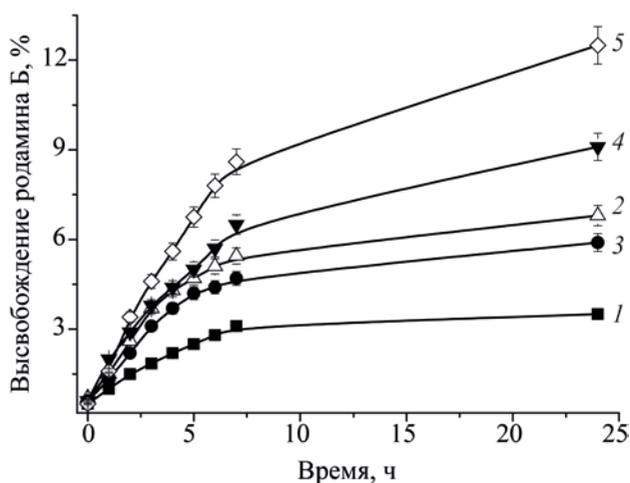
сий точно определить растворимость индометацина оказалось технически сложно. В связи с этим в дальнейших исследованиях мы использовали системы, которые содержали 0.5 мас% индометацина. Данные, отражающие кинетику высвобождения этого лекарства из исследуемых микроэмульсий, представлены на рис. 2. Из них следует, что процесс высвобождения происходит медленно: за сутки выход индометацина не превышает 20%, тогда как в тех же условиях полный выход свободного лекарства, помещенного в диализный мешок в виде насыщенного водно-спиртового раствора, завершается приблизительно через 4 ч. Выход индометацина из гелеобразных систем более медленный, чем из жидких, при этом структура используемого для модификации микроэмульсий пиперидиниевого ПАВ не оказывает существенного влияния.

Гидрофильный краситель родамин Б легко растворяется и в создаваемых микроэмульсиях. Для экспериментов были выбраны системы, в которых концентрация родамина Б составляла 0.05 мас%. Процесс высвобождения красителя из микроэмульсии (рис. 3), как и в случае индометацина, происходит существенно медленнее, чем из водного раствора. Так, за 4 ч во внешнюю среду вышел

**Таблица 2.** Результаты количественного анализа зависимостей, представленных на рис. 2 и 3, с помощью различных математических моделей

Система	Модель первого порядка $\ln(1-Q) = -k_1 t$		Модель Хигучи $Q = k_X t^{1/2}$		Модель Корсмейер–Пеппаса $Q = k_{КП} t^n$		
	$[R^2]$	$k_1$	$[R^2]$	$k_X$	$[R^2]$	$k_{КП}$	$n$
<b>Индометацин</b>							
Свободный субстрат	0.9960	0.660	0.8457	45.56	0.946	47.2	0.46
МЭ1	0.9436	0.026	0.9283	5.69	0.9939	3.97	0.72
МЭ2	0.9593	0.015	0.9627	3.5	0.9989	2.5	0.71
МЭ3	0.9845	0.012	0.9336	2.8	0.9987	1.7	0.80
МЭ4	0.9174	0.019	0.9392	4.3	0.9959	3.15	0.69
МЭ7	0.9783	0.011	0.9418	2.5	0.9984	1.6	0.78
МЭ8	0.9664	0.008	0.9490	1.8	0.9951	1.2	0.75
<b>Родамин Б</b>							
Свободный субстрат	0.8859	0.92	0.8318	54.56	0.9239	58.65	0.41
МЭ1	0.7489	0.0050	0.9838	1.12	0.9989	0.98	0.58
МЭ2	0.7462	0.0093	0.9610	2.06	0.9728	1.80	0.59
МЭ3	0.8158	0.0081	0.9271	1.77	0.9549	1.42	0.64
МЭ7	0.8104	0.010	0.9685	2.27	0.9926	1.90	0.61
МЭ8	0.9469	0.0140	0.9201	2.97	0.9985	2.04	0.74

практически весь родамин Б, растворенный в воде, а из микроэмульсий за то же время высвободилось не более 8%. На основании этого можно утверждать, что микроэмульсии могут удерживать как гидрофильные, так и гидрофобные солилизаты,



**Рис. 3.** Кинетические зависимости высвобождения родамина Б из микроэмульсий (рН 6.86, 37°C). 1 – МЭ1, 2 – МЭ3, 3 – МЭ4, 4 – МЭ7, 5 – МЭ8.

тем самым способны обеспечивать их пролонгированное действие, в частности, при использовании в фармакологических составах.

Для изучения механизма высвобождения индометацина и родамина Б из микроэмульсий, модифицированных катионными ПАВ, полученные кинетические зависимости (рис. 2, 3) аппроксимировали с применением трех наиболее используемых в настоящее время математических приближений: модель первого порядка, модели Хигучи и Корсмейера–Пеппаса [16, 24, 25]. Уравнения, лежащие в их основе, представлены в табл. 2 вместе с данными, полученными в результате проведенного анализа. Значения коэффициента корреляции ( $R^2$ ) позволяют выбрать модель, наиболее точно описывающую высвобождение субстрата из микроэмульсий. Полученные экспериментальные результаты по высвобождению как индометацина, так и родамина Б лучше всего описываются уравнением Корсмейера–Пеппаса:  $R^2 \geq 0.99$ . Это полуэмпирическая модель, применяемая для сферических систем доставки, в основе которой лежат представления о том, что высвобождение

**Таблица 3.** Влияние микроэмульсий, нагруженных индометацином, на каррагинан-индуцируемый отек у крыс<sup>a</sup>

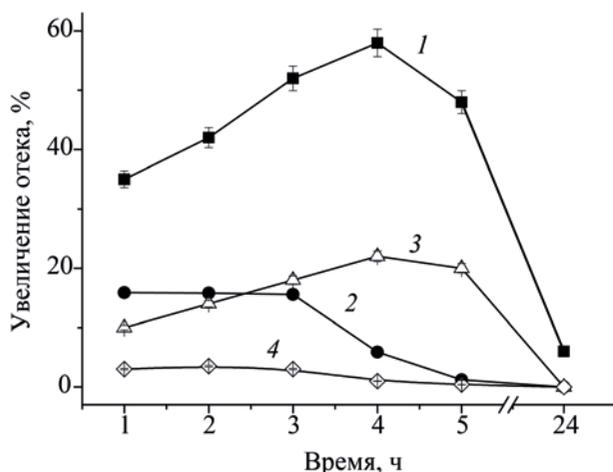
Система	Объем лапы крыс, мл						
	0 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	24 ч
Контроль <sup>b</sup>	1.05±0.06	1.42±0.05	1.48±0.08	1.60±0.08	1.66 ± 0.1	1.55 ± 0.1	1.05±0.06
МЭ1	1.76±0.1	2.04±0.09	2.03±0.08	2.03±0.07	1.86±0.12	1.77±0.09	1.76±0.1
МЭ7	1.42±0.05	1.49±0.04	1.49±0.06	1.5±0.07	1.48±0.07	1.45±0.55	1.42±0.05
Мазь <sup>b</sup>	0.98±0.03	1.07±0.02	1.12±0.03	1.16±0.02	1.19±0.04	1.20±0.04	0.98±0.03

<sup>a</sup> Каждая подопытная группа состояла из 6 животных. Полученные данные обрабатывали методами непараметрического анализа.

<sup>b</sup> Данные опубликованы в работе [16].

включенного вещества может протекать не только путем его диффузии из носителя в объем раствора, но и за счет разрушения самого носителя [26, 27]. Значение наклона ( $n$ ) аппроксимированной кривой позволяет судить о механизме процесса: если  $n = 0.45$ , то высвобождение представляет собой диффузию Фика. При значениях  $n$ , лежащих в пределах от 0.5 до 1, процесс контролируется не только диффузией, но и разрушением носителя. Если же  $n$  превышает 1, то высвобождение субстрата происходит прежде всего из-за разрушения носителя. На основании значений  $n$  (табл. 2), полу-

ченных для исследуемых микроэмульсий, можно говорить, что процесс диффузии обоих субстратов сопровождается постепенной деструкцией носителя. Для систем, содержащих индометацин, уменьшение значения константы  $k$  при переходе от базовой микроэмульсии МЭ1 к аналогичным композициям МЭ3–МЭ5 свидетельствуют о том, что присутствие в них катионного ПАВ приводит к дополнительному связыванию этого лекарства и замедлению его высвобождения, что может обеспечивать их пролонгированное действие при использовании в качестве средств доставки. Следует отметить, что несколько лучшее связывание индометацина проявляют составы, включающие ПАВ с ОН-группой, при этом гелеобразные микроэмульсии удерживают это лекарство лучше, чем жидкие. Напротив, родамин Б лучше всего связывается микроэмульсией, не содержащей катионное ПАВ (МЭ1), при этом его высвобождение из гелеобразных микроэмульсий происходит несколько легче, чем для жидких, что, скорее всего связано с различной локализацией гидрофильного и гидрофобного субстратов в системе. Как видно из данных табл. 2 высвобождение из диализного мешка как свободного индометацина, так и свободного родамина также контролируется диффузией Фика ( $n = 0.46$ ), однако значение  $k$  при этом почти на порядок выше, чем для формулированного субстрата. Вероятно, в случае микроэмульсий сначала происходит высвобождение связанного вещества из наночастицы в дисперсионную среду и лишь после этого через поры диализного мешка во внешний принимающий раствор.



**Рис. 4.** Динамика развития каррагинан-индуцируемого воспаления у крыс и результаты действия различных композиций, содержащих 0.5 мас% индометацина: 1 – контроль (без терапии), 2 – МЭ1, 3 – аптечная мазь, 4 – МЭ7.

На следующем этапе работы был сделан переход от экспериментов *in vitro* к исследованиям

*in vivo*. Индометацин, являющийся нестероидным противовоспалительным препаратом, широко используется в составе аптечных мазей для наружного применения. Нами с использованием модели каррагинан-индуцированного отека на крысах было сопоставлено противовоспалительное действие трех систем, содержащих 0.5 мас% индометацина: микроэмульсия МЭ1 без добавок катионного ПАВ, гелеобразная микроэмульсия МЭ7, содержащая 7 мас% ГМП-16, и аптечная мазь. Данные об изменении объема лапы крыс в группе, не получавшей терапию, и группах, получавших тестируемые композиции, приведены в табл. 3 и на рис. 4.

Установлено, что в контрольной группе среднее значение объема вытесненной жидкости до введения каррагинана было равно 1.05 мл, что принимали за 100%. После введения каррагинана наблюдалось постепенное увеличение отека. Максимальные показатели, превышающие исходные данные на 58.1%, были достигнуты через 4 ч. Далее отек постепенно уменьшался, однако даже через 24 ч после начала эксперимента он полностью не прошел (рис. 4, кривая 1).

При наложении повязок, пропитанных немодифицированной микроэмульсией МЭ1, отек увеличивался в течение 2 ч, затем скорость его развития снижалась и через сутки отек проходил совсем (рис. 4, кривая 2).

В группе с применением гелеобразной МЭ7, загруженной индометацином, уже через 2 ч увеличение отека составляло лишь 3.4% по отношению к исходным данным, а через 5 ч объем вытесненной жидкости был равен исходным значениям, что свидетельствовало о полном снятии воспаления (рис. 4, кривая 4). Следует отметить, что гелеобразная форма предлагаемой композиции облегчает ее нанесение на раневую поверхность и позволяет удерживаться на поверхности кожи даже в отсутствие повязки.

Для сравнения была испытана противовоспалительная мазь «Индометацин», разбавленная вазелином таким образом, чтобы содержание в ней лекарственного вещества составляло 0.5 мас%, т. е. было таким же, как и в сформированных нами системах. Полученные результаты (рис. 4, кривая 3) позволяют говорить, что в этом случае воспа-

ние не развивалось так быстро, и отек не достигал таких значений как в контрольном эксперименте, однако выздоровление происходило существенно медленнее, чем в случае использования композиции МЭ7. Это свидетельствует о том, что исследуемые микроэмульсии могут выступать в качестве эффективных носителей для противовоспалительных лекарств.

Таким образом, в настоящей работе на основе биосовместимых составляющих сформированы стабильные микроэмульсии, модифицированные добавками пиперидиниевых ПАВ, проявляющие высокое солюбилизирующее действие. Путем варьирования соотношения компонентов получены композиции, сильно отличающиеся по вязкости – от легкотекучих составов до гелей, которые были использованы в качестве носителей для гидрофильных (родамин Б) и гидрофобных (индометацин) субстратов. Гелеобразные системы характеризуются наиболее низкой скоростью высвобождения субстратов и за счет этого могут быть предложены в качестве систем доставки лекарств с пролонгированным действием. Присутствие в микроэмульсиях добавок пиперидиниевых ПАВ позволяет получать составы с улучшенными физико-химическими характеристиками и высоким терапевтическим действием, превышающим активность известных лекарственных форм. Полученные результаты свидетельствуют о значительных перспективах использования сформированных систем для создания новых препаратов, предназначенных прежде всего для наружного применения. Важно отметить, что варьирование структурных факторов и оптимизация физико-химических свойств наноразмерных носителей (поверхностный заряд, размер, вязкость) может быть использовано в качестве эффективного инструмента для контроля функциональной активности инкапсулированных препаратов, включая пролонгированный эффект и терапевтическое действие.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для исследования применяли Твин 80, олеиновую кислоту, индометацин, родамин Б, каррагинан (Sigma-Aldrich), содержащие 99% основного вещества. Катионные пиперидиниевые ПАВ синтезировали взаимодействием соответствующего N-алкилпиперидина с гексадецилбромидом в аце-

тонитриле с последующей перекристаллизацией реакционной смеси по методике [18, 19]. Микроэмульсии получали при последовательном смешении олеиновой кислоты, ПАВ, этилового спирта и воды, в соотношениях, приведенных в табл. 1.

Размеры частиц в микроэмульсиях определяли на фотонном корреляционном спектрометре динамического и электрофоретического рассеяния света Malvern ZetaSizer Nano (Malvern Instruments, Великобритания) с He-Ne газовым лазером мощностью 10 мВт и длиной волны 633 нм. Угол рассеяния света составлял 173°.

Солюбилизационное действие микроэмульсий в отношении индометацина оценивали спектрофотометрическим методом по аналогии с [18]. Для этого с помощью прибора Sperecord 250 Plus фиксировали значение оптической плотности ( $D$ ) насыщенных индометацином образцов микроэмульсий при длине волны 320 нм и определяли предельно достигаемую концентрацию ( $C$ ) этого лекарства в системе, используя уравнение Бугера–Ламберта–Бера (1).

$$D = \varepsilon \cdot L \cdot C, \quad (1)$$

где  $L$  – толщина поглощающего слоя.

Вязкость исследуемых микроэмульсий определяли по методу Пуазейля путем измерения продолжительности течения жидкости в калиброванном вискозиметре при температуре эксперимента 25°C.

Контроль высвобождения индометацина из микроэмульсий проводили при 37°C методом диализа по аналогии с работой [16]. Диализные мешки имели размер пор 12–14 кДа. В качестве внешней среды служил фосфатный буферный раствор (рН 6.86).

Противовоспалительная активность композиций, содержащих индометацин, была изучена на крысах линии Wistar с использованием модели каррагинан-индуцированного отека по методике, описанной в работе [16]. Степень отека оценивали при помощи установки Plethysmometer (Ugo Basile), определяя объем воды, вытесненный лапой животного из измерительной ячейки прибора. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в Директиве Совета Европейского Союза 2010/63/

ЕС, протокол экспериментов был одобрен Комиссией по Биоэтике Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН».

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Миргородская Алла Бенционовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5594-0679>

Кушназарова Рушана Абдурашитовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2111-2530>

Захарова Люция Яруллоевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2981-445X>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.Я. Захарова является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yuan L., Pan M., Shi K., Hu D., Li Y., Chen Y., Qian Z. // *Appl. Mater. Today*. 2022. Vol. 27. P. 101438. doi 10.1016/j.apmt.2022.101438
2. Ibarra-Sánchez L.Á., Gámez-Méndez A., Martínez-Ruiz M., Nájera-Martínez E.F., Morales-Flores B.A., Melchor-Martínez E.M., Sosa-Hernández J.E., Parra-Saldívar R., Iqbal H.M.N. // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2022. Vol. 70. P. 103219. doi 10.1016/j.jddst.2022.103219
3. Gaynanova G., Vasileva L., Kashapov R., Kuznetsova D., Kushnazarova R., Tyryshkina A., Vasilieva E., Petrov K., Zakharova L., Sinyashin O. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 22. P. 6786. doi 10.3390/molecules26226786
4. Chen K., Zhang Y., Zhu L., Chu H., Huang K., Shao X., Asakiya C., Huang K., Xu W. // *J. Controlled Release*. Vol. 341. P. 869. doi 10.1016/j.jconrel.2021.12.020
5. Ponce Ponte M., Bianco M., Longhi M., Aloisio C. // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 348. P. 118408. doi 10.1016/j.molliq.2021.118408
6. Саутина Н.В., Рыбакова А.И., Блохин Д.С., Ключков В.В., Галяметдинов Ю.Г. // *ЖФХ*. 2021. Т. 95. № 11. С. 1763; Sautina N.V., Rybakova A.I., Blokhin D.S., Klochkov V.V., Galyametdinov Y.G. // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2021. V. 95. N 11. P. 2325. doi 10.1134/S0036024421110200
7. Szumala P., Macierzanka A. // *Int. J. Pharm.* 2022. Vol. 615. P. 121488. doi 10.1016/j.ijpharm.2022.121488
8. Pavoni L., Perinelli D.R., Bonacucina G., Cespi M., Palmieri G.F. // *Nanomaterials*. 2020. Vol. 10. P. 135. doi 10.3390/nano10010135

9. *Vu Q.L., Fang C.-W., Suhail M., Wu P.-C.* // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 14. P. 1233. doi 10.3390/ph14121233
10. *Mehta S.K., Kaur G., Bhasin K.K.* // *Colloids Surf. (B)*. 2007. Vol. 60. P. 95. doi 10.1016/j.colsurfb.2007.06.012
11. *Rahić O., Tucak A., Omerović N., Sirbubalo M., Hindija L., Hadžiabdić J., Vranić E.* // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. P. 28. doi 10.3390/pharmaceutics13010028
12. *Ramadan D., McCrudden M.T.C., Courtenay A.J.* // *Drug Deliv. Transl. Res.* 2021. Vol. 12. P. 758. doi 10.1007/s13346-021-00909-6
13. *Ahmady A.R., Hosseinzadeh P., Solouk A., Akbari S., Szulc A.M., Brycki B.E.* // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2022. Vol. 299. P. 102581. doi 10.1016/j.cis.2021.102581
14. *Putro J.N., Ismadji S., Gunarto Ch., Soetaredjo F.E., Ju Y.H.* // *J. Mol. Liq.* 2020. Vol. 298. P. 112034. doi 10.1016/j.molliq.2019.112034.
15. *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya.* // *J. Mol. Liq.* 2019. Vol. 292. P. 111407. doi 10.1016/j.molliq.2019.111407
16. *Mirgorodskaya A.B., Koroleva M.Y., Kushnazarova R.A., Mishchenko E.V., Petrov K.A., Lenina O.A., Vyshtakalyuk A.B., Voloshina A.D., Zakharova L.Y.* // *Nanotechnology*. 2022. Vol. 33. N 15. doi 10.1088/1361-6528/ac467d
17. *Миргородская А.Б., Кушназарова Р.А., Жукова Н.А., Мамедов В.А., Захарова Л.Я.* // *ЖФХ*. 2018. Т. 92. № 12. С. 1983; *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Zhukova N.A., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya.* // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2018. Vol. 92. N 12. P. 2588. doi 10.1134/S0036024418120312
18. *Kushnazarova R.A., Mirgorodskaya A.B., Kuznetsov D.M., Tyryshkina A.A., Voloshina A.D., Gumerova S.K., Lenina O.A., Nikitin E.N., Zakharova L.Ya.* // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 336. 116318. doi 10.1016/j.molliq.2021.116318
19. *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Valeeva F.G., Lukashenko S.S., Tyryshkina A.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G.* // *Mendelev Commun.* 2021. Vol. 31. P. 323. doi 10.1016/j.mencom.2021.04.014
20. *Миргородская А.Б., Кушназарова Р.А., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. № 2. С. 328; *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya.* // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. N 2. P. 328. doi 10.1007/s11172-019-2388-4
21. *Миргородская А.Б., Кушназарова Р.А., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.* // *ЖФХ*. 2020. Т. 94. № 9. С. 1385; *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya.* // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2020. Vol. 94. N 9. P. 1902. doi 10.1134/S0036024420090198
22. *Яцкевич Е.И., Миргородская А.Б., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. Т. 9. С. 2232; *Yackevich E.I., Mirgorodskaya A.B., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2015. Vol. 64. N 9. P. 2232. doi 10.1007/s11172-015-1143-8
23. *Mirgorodskaya A.B., Zakharova L.Ya., Khairutdinova E.I., Lukashenko S.S., Sinyashin O.G.* // *Colloids Surf. (A)*. 2016. Vol. 510. P. 33. doi 10.1016/j.colsurfa.2016.07.065
24. *Siepmann J., Peppas N.A.* // *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001. Vol. 48. P. 139. doi 10.1016/S0169-409X(01)00112-0
25. *Li Q., Liu X., Byambasuren K., Wang X., Qiu S., Gao Y., Dang L., Liu Z., Shu Q., Wang Z.* // *J. Mol. Liq.* 2020. Vol. 303. P. 112675. doi 10.1016/j.molliq.2020.112675
26. *Bruschi M.L.* *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems.* Cambridge: Woodhead Publishing, 2015. 208 p. doi 10.1016/C2014-0-02342-8
27. *Arifin D.Y., Lee L.Y., Wang C.H.* // *Adv. Drug Delivery Rev.* 2006. Vol. 58. P. 1274. doi 10.1016/j.addr.2006.09.007

# Biocompatible Microemulsions Based on Oleic Acid Modified with Piperidinium Surfactants

A. B. Mirgorodskaya<sup>a,\*</sup>, R. A. Kushnazarova<sup>a</sup>, O. A. Lenina<sup>a</sup>,  
K. A. Petrov<sup>a</sup>, and L. Ya. Zakharova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

*\*e-mail: mirgoralla@mail.ru*

Received January 19, 2023; revised February 6, 2023; accepted February 9, 2023

A number of microemulsions based on oleic acid and Tween 80, modified with piperidinium surfactants, have been obtained and characterized. The effect of additives on the size, stability, and solubilization effect of the formed systems with respect to hydrophilic (rhodamine B) and hydrophobic (indomethacin) substances was studied. By varying the ratio of components, it was possible to form microemulsions that differ greatly in viscosity: from easy-flowing compositions to gels. The kinetic parameters describing release process of substrates from microemulsions have been obtained. *In vivo* tests of the anti-inflammatory action of microemulsions loaded with indomethacin have shown that the presence of piperidinium surfactants enhances the therapeutic effect of the drug. *In vivo* tests of the anti-inflammatory action of microemulsions loaded with indomethacin have shown that the presence of piperidinium surfactants enhances the therapeutic effect of the drug.

**Keywords:** microemulsion, piperidinium surfactants, viscosity, size, anti-inflammatory effect