

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.03.073>

УДК 544.77.051.7

Н.О. Ліпковська, <https://orcid.org/0000-0001-8872-4537>

В.М. Барвінченко, <https://orcid.org/0000-0003-1570-349X>

М.Т. Картель, <https://orcid.org/0000-0002-9431-5921>

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ

E-mail: lipkovska@ukr.net, vbarvinchenko@gmail.com

Вплив катіонних поверхнево-активних антисептиків на розчинення природного поліфенолу куркуміну у водних середовищах

Представлено академіком НАН України М.Т. Картелем

Встановлено закономірності солюбілізації, таутомерних перетворень і зміни спектральних характеристик природного поліфенолу куркуміну в разі розчинення у водному середовищі катіонних ПАР — антисептиків етонію та декаметоксину залежно від їх концентрації в розчині. Показано, що в організованих міцелярних середовищах цих катіонних ПАР куркумін розчиняється в енольній формі, його розчинність збільшується на два порядки. Методом розчинності визначено величини констант зв'язування куркуміну з міцелями етонію ($\lg K_{зв} = 4,39$) та декаметоксину ($\lg K_{зв} = 4,47$). В доміцелярних розчинах довголанцюгового катіонного ПАР етонію до появи звичайних класичних міцел куркумін розчиняється у водному розчині переважно в кетонній формі і його концентрація зростає у 150 разів за рахунок утворення ним розчинних супрамолекулярних комплексів. На відміну від етонію, в доміцелярних розчинах коротколанцюгової катіонної ПАР декаметоксину практично не відбувається поліпшення розчинності та зсуву рівноваги кето-енольної таутомерії куркуміну. Виявлені закономірності мають вагоме наукове і прикладне значення для розробки лікарських препаратів на основі таких систем.

Ключові слова: куркумін, етоній, декаметоксин, солюбілізація, кето-енольна таутомерія, спектрофотометрія.

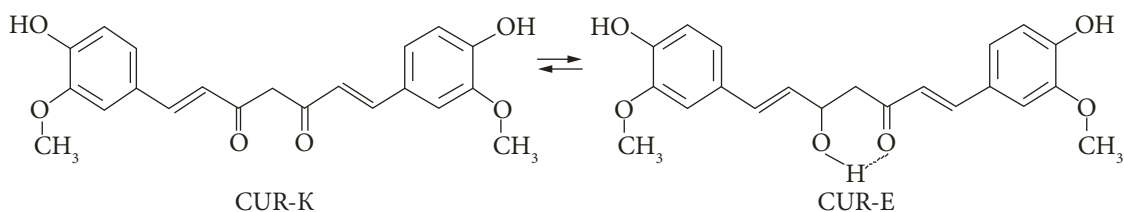
Сьогодні увагу медиків все більше привертають різноманітні фармакологічні дії і лікувальні властивості куркуміну (CUR) — поліфенолу, отриманого з кореневищ рослини *Curcuma longa* Linn, який давно використовується в традиційній медицині, а також як консервант і барвник у харчовій промисловості (харчова добавка Е 100) [1]. Якщо раніше куркумін був відомий як протизапальний засіб з високою антиоксидантною активністю,

Цит у в а н н я: Ліпковська Н.О., Барвінченко В.М., Картель М.Т. Вплив катіонних поверхнево-активних антисептиків на розчинення природного поліфенолу куркуміну у водних середовищах. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2023. № 3. С. 73—81. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.03.073>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

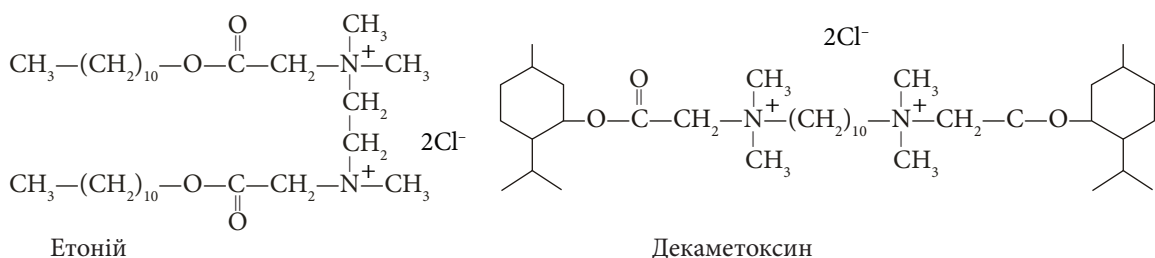
то протягом останнього десятиліття він активно досліджується як потенційний терапевтичний агент для профілактики та лікування різних патологічних станів, зокрема таких складних, як хвороби Альцгеймера і Паркінсона, COVID19, розсіяний склероз, епілепсія, церебральний параліч, а також автоімунних, серцево-судинних та онкологічних захворювань [2—4].

За хімічною структурою куркумін є діарилгептанойдом, який належить до групи куркуміноїдів, що надають жовтого забарвлення куркумі. Його молекула являє собою біс- α,β -ненасичений β -дикетон (CUR-K), утворений у результаті кон'югації двох молекул ферулової кислоти за допомогою метиленового містка і який знаходиться в рівновазі з енольною формою (CUR-E):



Використання корисних фармакологічних властивостей куркуміну обмежується його поганою розчинністю і, відповідно, низькою біодоступністю [5] у водних середовищах та біологічних рідинах організму. Тому одним з важливих завдань є розробка ефективних лікарських форм куркуміну, які б забезпечували поліпшення його розчинності як однієї з основних біофармацевтичних характеристик, що значною мірою визначає ефективність лікарського засобу. Для вирішення цієї проблеми застосовують різні технології інкапсуляції куркуміну в наночастинки, такі як міцели, везикули, полімерні наночастинки тощо [6, 7], які здатні збільшувати його розчинність за рахунок локалізації в мікрофазі таких організованих систем. Одним з варіантів є солюбілізація куркуміну у мицелярних розчинах поверхнево-активних речовин (ПАР), переважно в неіонних твінах [8], які широко застосовуються в харчовій промисловості.

Найперспективнішими для застосування в лікарських препаратах вважаються екологічно безпечні, біодеградуєчі, лабільні димерні катіонні поверхнево-активні речовини (КПАР), які містять в молекулах зв'язки, що легко гідролізуються і мають поверхнево-активні і бактерицидні властивості [9]. Такими антисептичними засобами є вітчизняні препарати декаметоксин (DM) та етоній (ET) [10], молекули яких належать до складних естерів біс-четвертинних амонієвих солей, а саме до димерних симетричних КПАР. Вони мають однакові полярні гідрофільні групи, але істотно відрізняються між собою розмірами спейсерів і довжиною гідрофобних хвостових груп.



Метою дослідження було встановлення закономірностей впливу димерних симетричних КПАР — антисептичних засобів з групи естерів біс-четвертинних амонієвих солей — на розчинність куркуміну, а також визначення констант зв'язування куркуміну з міцелами етонію та декаметоксину для оцінки властивостей даних організованих середовищ під час розроблення та використання лікарських препаратів на основі таких систем у медичній практиці.

Матеріали та методи. У дослідженні використовували куркумін фірми “Sigma-Aldrich”, етоній та декаметоксин дослідного виробництва Інституту органічної хімії НАН України. Електронні спектри поглинання розчинів реєстрували на спектрофотометрі “Specord M-40” (“Carl Zeiss Jena”, Німеччина). Кислотність розчинів контролювали за допомогою скляного електрода універсального іономіра Hanna instruments HI 221.

Для дослідження розчинності куркуміну готували серію водних розчинів об'ємом 10 мл з концентрацією декаметоксину або етонію в межах $(0-2) \cdot 10^{-2}$ М, додавали по 0,005 г кристалічного куркуміну, перемішували на апараті для струшування до досягнення рівноваги (24 год), центрифугували протягом 10 хв при 2000 об/хв і вимірювали спектри поглинання відокремлених розчинів. Для визначення кількості солюбілізованого куркуміну отримані розчини розводили етанолом у співвідношенні 1 : 1, через 30 хв реєстрували спектри поглинання і розраховували концентрацію куркуміну виходячи з визначених молярних коефіцієнтів екстинкції. Температура в усіх експериментах була постійною і становила 293 К.

Збільшення розчинності куркуміну у водному розчині в результаті введення декаметоксину або етонію було використано для визначення його термодинамічної константи зв'язування ($K_{зв}$) з міцелами КПАР, яку розраховували на основі методу, описаного в роботі [11], за лінійним рівнянням

$$S/S_0 - 1 = K_{зв} (C_{КПАР} - ККМ),$$

де S_0 і S — розчинність куркуміну у воді та розчинах декаметоксину або етонію відповідно; $C_{КПАР}$ — загальна концентрація декаметоксину або етонію; ККМ — критична концентрація міцелоутворення декаметоксину або етонію.

Константу зв'язування визначали як тангенс кута нахилу прямої, побудованої в координатах $(S/S_0 - 1) - (C_{КПАР} - ККМ)$.

Результати досліджень та їх обговорення. Вплив КПАР у широкому інтервалі концентрацій на розчинення куркуміну досліджували за спектрами поглинання отриманих водних розчинів до і після введення етонію та декаметоксину (рис. 1). Виявлено, що інтенсивність світлопоглинання розчинів куркуміну і, відповідно, його розчинність істотно зростають, а різке збільшення спостерігається у разі перевищення концентрацій $C_{ET} \approx 0,002$ М та $C_{DM} \approx 0,008$ М, які відповідають їхнім ККМ [11, 12].

У присутності обох КПАР інтенсивність спектрів куркуміну значно зростає, але в доміцелярному концентраційному діапазоні спектральні характеристики отриманих розчинів розрізняються. Так, у розчинах декаметоксину спектри куркуміну в усьому дослідженому інтервалі концентрацій (див. рис. 1, б) мають у видимій області інтенсивну смугу поглинання з максимумом при 426 нм, яка відповідає його енольній таутомерній формі (CUR-E) [13]. У разі розчинення куркуміну в доміцелярних розчинах етонію, на відміну

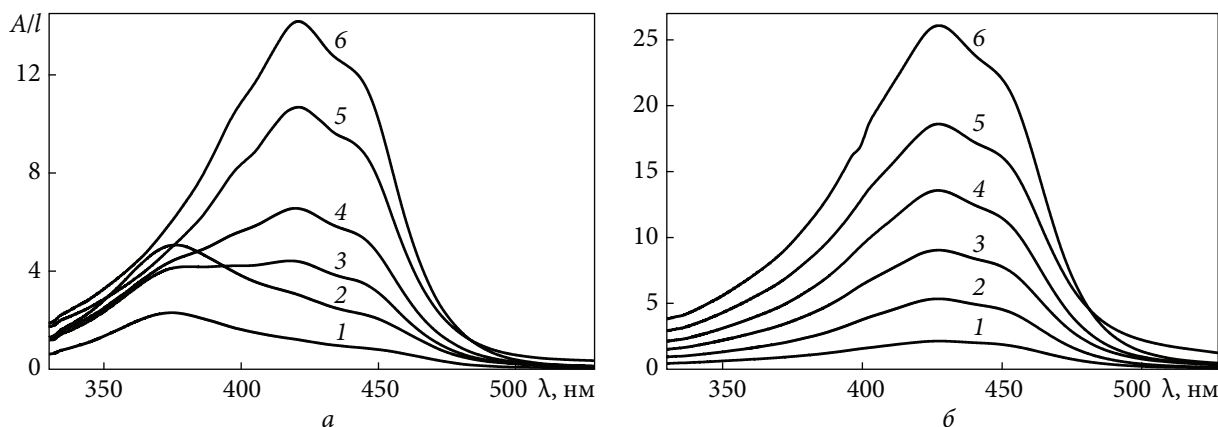


Рис. 1. Спектри поглинання куркуміну за умов його розчинення у водних розчинах етонію (а) та декаметоксину (б). $C_{\text{ЕТ}}$ (мМ): 1 (1), 2 (2), 3 (3), 4 (4), 6 (5), 8 (6). $C_{\text{ДКМ}}$ (мМ): 8 (1), 10 (2), 12 (3), 14 (4), 16 (5), 18 (6)

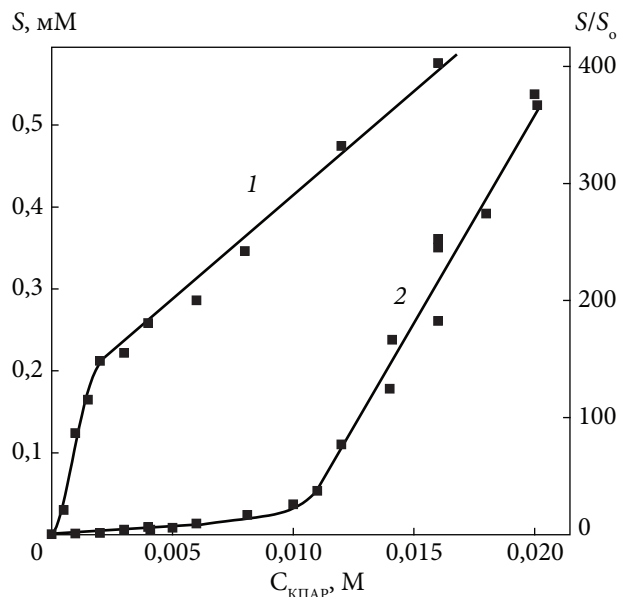
від розчинів декаметоксину, спочатку в спектрах поглинання з'являється максимум при 364 нм (рис. 1, а, криві 1, 2), характерний для кетонної таутомерної форми CUR-K [13]. Якщо $C_{\text{ЕТ}} > 0,002$ М, тобто в міцелярному розчині, у спектрах з'являється смуга CUR-E (крива 3), інтенсивність якої зростає зі збільшенням концентрації етонію (криві 4—6).

Оскільки залежно від концентрації КПАР куркумін може розчинятися у вигляді як кето-, так і енол-таутомеру, які мають різні спектральні властивості, то для визначення кількості солюбілізованого куркуміну необхідно було розробити методику його спектрофотометричного визначення в розчинах етонію та декаметоксину. Раніше нами було встановлено [13], що у водно-етанольних розчинах з концентрацією етанолу ≥ 45 % наявна лише енольна форма куркуміну, тому для визначення концентрації розчиненого куркуміну досліджуваний розчин розводили етиловим спиртом у співвідношенні 1 : 1, витримували 30 хв, що необхідно для повного таутомерного переходу в CUR-E, і вимірювали оптичну густину при $\lambda_{\text{макс}} = 426$ нм. За таких експериментальних умов світлопоглинання не залежить від концентрації КПАР, а молярний коефіцієнт екстинкції куркуміну становить 56300.

Розраховані величини розчинності куркуміну в розчинах етонію (крива 1) та декаметоксину (крива 2) різної концентрації наведені на рис. 2. Різкий перегин залежності розчинності куркуміну від концентрації КПАР спостерігається при концентраціях $C_{\text{ЕТ}} = 2 \cdot 10^{-3}$ М та $C_{\text{ДМ}} = 8 \cdot 10^{-3}$ М, які відповідають величинам ККМ цих КПАР.

Як відомо, солюбілізаційна дія розчинів ПАР починає виявлятися лише при концентраціях, що перевищують їх ККМ [14] за рахунок поглинання молекул солюбілізату міцелями ПАР. Однак розчинність куркуміну значно зростає (приблизно в 150 разів) вже в доміцелярних розчинах етонію (див. рис. 2, крива 1) на відміну від такої в розчинах декаметоксину (рис. 2, крива 2). Можна вважати, що в даних експериментальних умовах позитивно заряджені атоми азоту етонію електростатично зв'язуються з карбонільною групою куркуміну, оскільки вона має максимальну щільність електронів [13], з утворенням розчинних іонних асоціатів. У результаті такої взаємодії відбувається розрив внутрішньомолекулярного водневого зв'язку $\text{C}=\text{O} \dots \text{HO}$, який стабілізував енольну форму куркуміну, і перехід в кетонну таутомерну форму, що підтверджується появою смуги поглинання з максимумом 364 нм (див. рис. 1, а, криві 1, 2).

Рис.2. Залежність розчинності куркуміну (S) у водних розчинах етонію (1) і декаметоксину (2) та збільшення розчинності куркуміну щодо його водного розчину (S/S_0) від концентрації КПАР



Розчинення куркуміну, яке починається при концентраціях етонію, значно нижчих за ККМ, тобто до появи звичайних класичних міцел, може свідчити про наявність у доміцелярних розчинах міцелоподібних агрегатів етонію, які поступово утворюються шляхом локалізації іонів цієї КПАР на сольобілізаційному ядрі куркуміну. Чим довший вуглеводневий ланцюг КПАР, тим більше виявляються її гідрофобні властивості [14], що і пояснює відсутність збільшення розчинності та зсуву кето-енольної таутомерії куркуміну в доміцелярних розчинах декаметоксину, молекула якого має короткі гідрофобні “хвости”.

Збільшення розчинності куркуміну в присутності КПАР порівняно з такою у водному розчині було використано для визначення термодинамічних констант зв'язування ($K_{\text{зв}}$) куркуміну з етонієм та декаметоксином під час утворення міцелярних супрамолекулярних комплексів, які розраховували на основі методу, описаного в роботі [11]. Експериментально встановлено, що залежності $(S/S_0 - 1)$ від $(C_{\text{КПАР}} - \text{ККМ})$ для обох КПАР лінійні і характеризуються високими коефіцієнтами кореляції ($r^2 \geq 0,994$, $n = 6$). Знайдені величини констант зв'язування куркуміну з міцелями етонію ($K_{\text{зв}} = 2,5 \cdot 10^4$ л/моль або $\lg K_{\text{зв}} = 4,39 \pm 0,02$) та декаметоксину ($K_{\text{зв}} = 2,9 \cdot 10^4$ л/моль або $\lg K_{\text{зв}} = 4,47 \pm 0,02$) близькі за значеннями і в обох випадках перевищують відповідні константи зв'язування куркуміну з неіонними ПАР, зокрема твінами ($K_{\text{зв}} = (0,6-1,0) \cdot 10^4$ л/моль [8]). Це зумовлено тим, що зв'язування куркуміну з нейтральними міцелями ПАР відбувається переважно за рахунок гідрофобних взаємодій, а в разі позитивно заряджених міцел КПАР істотну роль відіграє і значно сильніша електростатична взаємодія. Зіставні величини констант зв'язування куркуміну з етонієм та декаметоксином пояснюються тим, що їхні молекули мають однакові реакційні центри — полярні “головки”, які складаються з двох амонієвих і двох естерних груп.

Для оцінки впливу гідрофобності поліфенолу на утворення супрамолекулярних комплексів був проаналізований зв'язок між знайденими константами зв'язування і величинами коефіцієнтів їх розподілу в системі вода — *n*-октанол ($\lg P$), де $\lg P$ — загальноприйнятий параметр гідрофобності, що характеризує ліофільні властивості речовини. Раніше під час дослідження розчинності флавоноїдів у КПАР [11, 12] нами було встановлено, що помірно гідрофобний кверцетин ($\lg P = 1,480$) утворює більш стійкі комплекси з міцелями етонію ($\lg K_{\text{зв}} = 3,71$) і декаметоксину ($\lg K_{\text{зв}} = 3,91$), ніж гідрофільний рутин ($\lg P = -2,020$), величини констант зв'язування якого також близькі: $\lg K_{\text{зв}} = 2,52$ (етоній) та $\lg K_{\text{зв}} = 2,42$ (декаметоксин). Наведене в літературі значення $\lg P = 2,5$ для куркуміну в енольній формі [4] свідчить про те, що даний поліфенол більш гідрофобний порівняно з кверцетином і рутином, що може пояснювати утворення ним

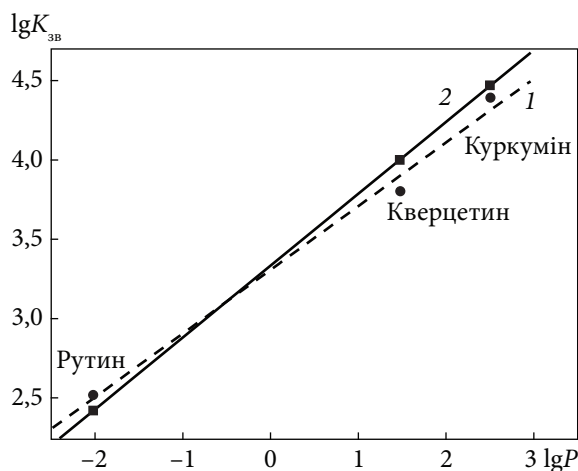


Рис. 3. Залежність констант зв'язування рутину, кверцетину, куркуміну з етонієм (1) та декаметоксином (2) від $\lg P$ цих поліфенолів

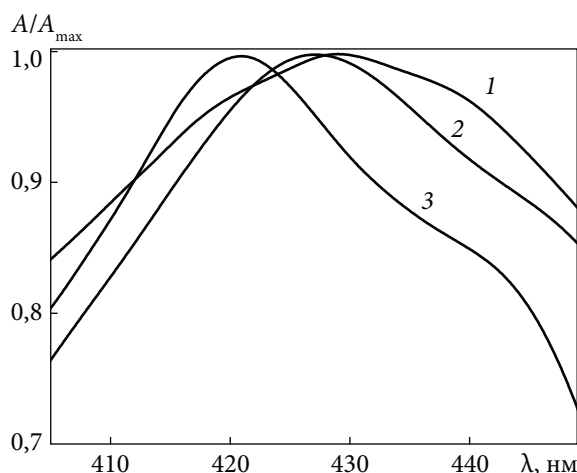


Рис. 4. Нормовані спектри поглинання куркуміну у воді (1), міцелярних розчинах декаметоксину (2) та етонію (3)

стійкіших супрамолекулярних комплексів з даними КПАР. На рис. 3 наведені залежності констант зв'язування рутину, кверцетину і куркуміну з етонієм (пряма 1) та декаметоксином (пряма 2) від їхніх величин $\lg P$. Отримані залежності лінеаризуються з високими коефіцієнтами кореляції: $r^2 = 0,999$ (1) та $r^2 = 0,990$ (2), що вказує на визначальну роль гідрофобних взаємодій під час розчинення природних поліфенолів у міцелах даних антисептичних засобів.

Молекули куркуміну містять як полярні (фенольні та кето-групи), так і неполярні (вуглеводневі і ароматичні) фрагменти, тому його сольобілізацію в міцелах ПАВ можуть забезпечувати щонайменше два мікросередовища: ядро міцели та її полярна частина. У зовнішній полярній області міцели сольобілізуються полярні групи куркуміну, а неполярна частина міцели взаємодіє з гідрофобними вуглецевими ланцюгами. Однак, якщо враховувати, що розчинність куркуміну в гексані, який моделює вуглеводневе ядро міцели, дуже невисока, а енергія зв'язку полярних груп куркуміну з водою перешкоджає повному залученню його молекул в ядро міцели, можна зробити висновок про переважну локалізацію куркуміну в проміжному (палісадному) шарі міцели. Для підтвердження цього припущення було зіставлено нормовані спектри поглинання куркуміну у воді та в міцелярних розчинах декаметоксину та етонію (рис. 4). У воді (полярному розчині, який має високе значення діелектричної проникності: $\epsilon = 78$) максимум смуги поглинання розчину куркуміну спостерігається при довжині хвилі $\lambda_{\max} = 428$ нм, тоді як у міцелярних розчинах відбувається гіпсохромний зсув цієї смуги до $\lambda_{\max} = 426$ нм для декаметоксину та $\lambda_{\max} = 422$ нм для етонію.

Для оцінки величин ефективної локальної діелектричної проникності досліджуваних міцелярних середовищ, які будуть визначати місце локалізації куркуміну, було проведено порівняння λ_{\max} його спектрів поглинання в міцелярних розчинах декаметоксину та етонію (див. рис. 4) і в органічних розчинниках з відомою діелектричною проникністю [15]. Знайдені методом екстраполяції величини діелектричної проникності (ϵ) становлять ≈ 37 для декаметоксину та ≈ 32 для етонію, тобто відповідають мікрооточенню проміжної полярності. Це підтверджує зроблене припущення, що сольобілізований куркумін знаходиться в палісадному шарі міцел етонію та декаметоксину.

Висновки. За результатами спектрофотометричного дослідження солюбілізації куркуміну у водних розчинах етонію та декаметоксину встановлено, що розчинність цього поліфенолу в організованих міцелярних середовищах КПАР відбувається в енольній формі і збільшується в 400 разів порівняно з такою у воді. Методом розчинності визначено константи зв'язування куркуміну з міцелями декаметоксину та етонію. Порівняння спектральних характеристик куркуміну у водних, міцелярних розчинах КПАР та в органічних розчинниках з відомою діелектричною проникністю дало можливість оцінити полярність середовища в місці локалізації молекули куркуміну в міцелях етонію та декаметоксину.

Виявлено істотні відмінності впливу концентрацій і будови молекул КПАР на розчинність та таутомерні перетворення куркуміну. В доміцелярних розчинах коротколанцюгового КПАР декаметоксину практично не відбувається збільшення розчинності та зсуву кето-енольної таутомерії куркуміну, тоді як у доміцелярних розчинах довголанцюгового КПАР етонію куркумін розчиняється переважно в кетонній формі і його розчинність загалом зростає в 150 разів за рахунок утворення ним розчинних супрамолекулярних комплексів з катіонами етонію.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Hewlings S., Kalman D. Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*. 2017. **6**, № 10. P. 92—103. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
2. Mortezaee K., Salehi E., Mirtavoos-Mahyari H., Motevaseli E., Najafi M., Farhood B., Rosengren R.J., Sahebkar A. Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: Implications for cancer therapy. *J. Cell. Physiol.* 2019. **234**, № 8. P. 12537—12550. <https://doi.org/10.1002/jcp.28122>
3. Vahedian-Azimi A., Abbasifard M., Rahimi-Bashar F., Guest P.C., Majeed M., Mohammadi A., Banach M., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Effectiveness of curcumin on outcomes of hospitalized COVID-19 patients: A systematic review of clinical trials. *Nutrients*. 2022. **14**, № 2. P. 256—268. <https://doi.org/10.3390/nu14020256>
4. Balasubramanian K. Molecular orbital basis for yellow curry spice curcumin's prevention of Alzheimer's disease. *J. Agric. Food Chem.* 2006. **54**, № 10. P. 3512—3520. <https://doi.org/10.1021/jf0603533>
5. Jamwal R. Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. *J. Integr. Med.* 2018. **16**, № 6. P. 367—374. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.07.001>
6. Zheng B., McClements D.J. Formulation of more efficacious curcumin delivery systems using colloid science: Enhanced solubility, stability and bioavailability. *Molecules*. 2020. **25**, № 12. P. 2791—2816. <https://doi.org/10.3390/molecules25122791>
7. Ganguly R., Kumar S., Kunwar A., Nath S., Sarma H.D., Tripathi A., Verma G., Chaudhari D.P., Aswal V.K., Melo J.S. Structural and therapeutic properties of curcumin solubilized pluronic F127 micellar solutions and hydrogels. *J. Mol. Liq.* **2020**. **314**. P. 113591—113628. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113591>
8. Wang X., Gao Y. Effects of length and unsaturation of the alkyl chain on the hydrophobic binding of curcumin with Tween micelles. *Food Chem.* 2018. **246**. P. 242—248. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.024>
9. Brycki B.E., Szulc A., Kowalczyk I., Koziróg A., Sobolewska E. Antimicrobial activity of gemini surfactants with ether group in the spacer part. *Molecules*. 2021. **26**, № 19. P. 5759—5775. <https://doi.org/10.3390/molecules26195759>
10. Компендиум. Лекарственные препараты: Коваленко В.Н. (ред.). Київ: Морион, 2015. 2320 с.
11. Ліпковська Н.О. Барвінченко В.М. Супрамолекулярні взаємодії природних флавоноїдів з катіонною ПАР етонієм в розчинах і на поверхні нанокремнезему. *Хімія, фізика та технологія поверхні*. 2018. **9**, № 1. С. 92—103. <https://doi.org/10.15407/hftp09.01.092>
12. Липковская Н.А., Барвинченко В.Н., Федянина Т.В., Ругаль А.А. Физико-химические свойства кверцетина и рутина в водных растворах антисептического препарата декаметоксин. *Журн. прикл. химии*. 2014. **87**, № 1. С. 40—45.

13. Kazakova O., Lipkovska N., Barvinchenko V. Keto-enol tautomerism of curcumin in the preparation of nanobiocomposites with fumed silica. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2022. 277. 121287. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121287>
14. Rosen M.J., Kunjappu J.T. Surfactants and interfacial phenomena. New York: John Wiley & Sons, 2012. 616 p. <https://doi.org/10.1002/9781118228920>
15. Patra D., Barakat C. Synchronous fluorescence spectroscopic study of solvatochromic curcumin dye. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2011. 79. P. 1034–1041. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.04.016>

Надійшло до редакції 10.02.2023

REFERENCES

1. Hewlings, S. & Kalman, D. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6, No. 10, pp. 92-103. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
2. Mortezaee, K., Salehi, E., Mirtavoos-Mahyari, H., Motevaseli, E., Najafi, M., Farhood, B., Rosengren, R. J. & Sahebkar, A. (2019). Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: Implications for cancer therapy. *J. Cell. Physiol.*, 234, No. 8, pp. 12537-12550. <https://doi.org/10.1002/jcp.28122>
3. Vahedian-Azimi, A., Abbasifard, M., Rahimi-Bashar, F., Guest, P.C., Majeed, M., Mohammadi, A., Banach, M., Jamialahmadi, T. & Sahebkar, A. (2022). Effectiveness of curcumin on outcomes of hospitalized COVID-19 patients: A systematic review of clinical trials. *Nutrients*, 14, No. 2, pp. 256-268. <https://doi.org/10.3390/nu14020256>
4. Balasubramanian, K. (2006). Molecular orbital basis for yellow CURry spice CURcumin's prevention of Alzheimer's disease. *J. Agric. Food Chem.*, 54, No. 10, pp. 3512-3520. <https://doi.org/10.1021/jf0603533>
5. Jamwal, R. (2018). Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. *J. Integr. Med.*, 16, No. 6, pp. 367-374. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.07.001>
6. Zheng, B. & McClements, D. J. (2020). Formulation of more efficacious curcumin delivery systems using colloid science: Enhanced solubility, stability and bioavailability. *Molecules*, 25, No. 12, pp. 2791-2816. <https://doi.org/10.3390/molecules25122791>
7. Ganguly, R., Kumar, S., Kunwar, A., Nath, S., Sarma, H. D., Tripathi, A., Verma, G., Chaudhari, D. P., Aswal, V. K. & Melo, J. S. (2020). Structural and therapeutic properties of curcumin solubilized pluronic F127 micellar solutions and hydrogels. *J. Mol. Liq.*, 314, pp. 113591-113628. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113591>
8. Wang, X. & Gao, Y. (2018). Effects of length and unsaturation of the alkyl chain on the hydrophobic binding of curcumin with Tween micelles. *Food Chem.*, 246, pp. 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.024>
9. Brycki, B. E., Szulc, A., Kowalczyk, I., Koziróg, A. & Sobolewska, E. (2021). Antimicrobial activity of gemini surfactants with ether group in the spacer part. *Molecules*, 26, No. 19, pp. 5759-5775. <https://doi.org/10.3390/molecules26195759>
10. Kovalenko, V. N. (Ed.). (2015). *Compendium. Medicines*. Kyiv: Morion (in Russian).
11. Lipkovska, N. O. & Barvinchenko, V. M. (2018). Supramolecular interactions of natural flavonoids with cationic surfactant ethonium in solutions and on silica surface. *Himia, Fizika ta Tehnologija Poverhni*, 9, No. 1, pp. 92-103 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/hftp09.01.092>
12. Lipkovskaya, N. A. Barvinchenko, V. N., Fedyanina, T. V. & Rugal', A. A. (2014). Physicochemical properties of quercetin and rutin in aqueous solutions of decamethoxin antiseptic drug. *Russ. J. Appl. Chem.*, 87, No. 1, pp. 36-41 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S1070427214010054>
13. Kazakova, O., Lipkovska, N. & Barvinchenko, V. (2022). Keto-enol tautomerism of curcumin in the preparation of nanobiocomposites with fumed silica. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 277, 121287. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121287>
14. Rosen, M. J. & Kunjappu, J. T. (2012). *Surfactants and interfacial phenomena*. New York: John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118228920>
15. Patra, D. & Barakat, C. (2011). Synchronous fluorescence spectroscopic study of solvatochromic curcumin dye. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 79, pp. 1034-1041. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.04.016>

Received 10.02.2023

N.O. Lipkovska, <https://orcid.org/0000-0001-8872-4537>

V.M. Barvinchenko, <https://orcid.org/0000-0003-1570-349X>

M.T. Kartel, <https://orcid.org/0000-0002-9431-5921>

Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

E-mail: lipkovska@ukr.net, vbarvinchenko@gmail.com

EFFECT OF CATIONIC SURFACTANT ANTISEPTICS ON THE SOLUBILITY OF THE NATURAL POLYPHENOL CURCUMIN IN AQUEOUS SOLUTIONS

The solubilization patterns, tautomeric transformations, and changes in the spectral characteristics of the natural polyphenol curcumin were investigated upon dissolution in aqueous solutions of cationic surfactant antiseptics, namely ethonium and decamethoxin. The effects were studied as a function of the concentration of the surfactants in solution. It was observed that curcumin predominantly dissolves in the enol form in the organized micellar media of these surfactants, resulting in a significant increase in its solubility by two orders of magnitude. Binding constants of curcumin with micelles of ethonium ($\lg K_b = 4.39$) and decamethoxin ($\lg K_b = 4.47$) were determined using the solubility method. In micellar solutions of the long-chain cationic surfactant ethonium, prior to the formation of classical micelles, curcumin mainly dissolves in the ketone form, and its concentration increases by 150 times due to the formation of soluble supramolecular complexes. In contrast, the short-chain cationic surfactant decamethoxin has little effect on the solubility of curcumin and its keto-enol tautomeric equilibrium under the given conditions. The discovered patterns have significant scientific and practical implications for the development of drug formulations based on these systems.

Keywords: *curcumin, ethonium, decamethoxin, solubilization, keto-enol tautomerism, spectrophotometry.*