

УДК 544.773.3
МРНТИ 31.15.37

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭМУЛЬСИИ, СВОЙСТВА И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ

КУШЕРОВА П.Т., НЕГИМ ЭЛЬ-САЙЕД

Казахстанско-Британский технический университет

Аннотация: *Востребованность эмульсий в сфере химии, медицины и косметологии усиливается благодаря свойствам, присущим эмульсиям, то есть благодаря тому, что эмульсии имеют две и более разных фаз, образуя изолированные от внешней среды капсулы. Эти капсулы могут содержать в себе вещества с определенными качествами и могут быть использованы в разных целях. В связи с этим развитие технологии получения эмульсии является важным направлением в промышленной химии. Стабильность и функциональность эмульсий – это самые важные показатели эмульсий, а доступность и безопасность применяющихся веществ, простота методов являются важными требованиями к технологиям получения эмульсий.*

В данной статье описан обзор зарубежной и отечественной литературы по современным технологиям и принципам получения множественных эмульсий, по видам и эффективности стабилизаторов. На сегодняшний день для получения эмульсий испытываются разные типы эмульгаторов, изучаются стабилизирующие свойства многих соединений от редких до доступных и простых соединений, разрабатываются технологии для получения от двойных до четвертичных эмульсий.

Ключевые слова: *множественные эмульсии, Пикеринг эмульсии, стабилизаторы эмульсии, методы получения эмульсии, свойства эмульсии*

КӨП РЕТТІК ЭМУЛЬСИЯЛАР, ҚАСИЕТТЕРІ МЕН АЛУ ӘДІСТЕРІ

Аңдатпа: *Эмульсиялар өзіндік қасиетінің, яғни екі немесе одан да көп әртүрлі фазалардан құралып, сыртқы ортадан оқшауланған капсула түзетіндігінің арқасында химия, медицина және косметология саласында үлкен сұраныс тудыруда. Осы капсулаларға белгілі бір қасиеттері бар заттарды ендіріп, оларды әртүрлі мақсаттарда пайдалануға болады. Осыған байланысты, эмульсия өндіру технологиясын дамыту өнеркәсіптік химияның өзекті саласына айналды. Эмульсиялардың тұрақтылығы мен функционалдылығы эмульсиялардың ең маңызды көрсеткіштерінің бірі, ал қолданылатын заттардың қолжетімділігі мен қауіпсіздігі, әдістердің қарапайымдылығы, эмульсия өндірісінің технологиясына арнаулы маңызды талаптар болып табылады.*

Бұл мақалада көп реттік эмульсия алудың заманауи технологияларына қатысты және тұрақтандырғыштардың түрлері мен тиімділігіне қатысты шетелдік және отандық әдебиеттерді шолу нәтижесі сипатталған. Қазіргі уақытта эмульсияларды өндіру үшін эмульгаторлардың көптеген түрлерімен, әсіресе сирек кездесетін қосылыстардан бастап қолжетімді қарапайым қосылыстарға дейінгі көптеген қосылыстардың тұрақтандырғыш қасиеттері зерттелуде, екінші реттіктен төртінші реттікке дейінгі эмульсияларды алу үшін технологиялар әзірленуде.

Түйінді сөздер: *көп реттік эмульсиялар, Пикеринг эмульсия, эмульсия тұрақтандырғыштары, эмульсия алудың әдістері, эмульсияның қасиеттері*

MULTIPLE EMULSIONS, PROPERTIES AND METHODS OF OBTAINING

Abstract: *The demand for emulsions in the field of chemistry, medicine and cosmetology is enhanced by the properties inherent in emulsions, that emulsions have two or more different phases, forming capsules that are isolated from the external environment. These capsules can contain substances with certain qualities and can be used for different purposes.*

In this regard, the development of technology for producing an emulsion is an important area in industrial chemistry. The stability and functionality of emulsions are the most important indicators of emulsions, and the availability and safety of the substances used, the simplicity of the methods are important requirements for technologies to obtain an emulsions.

This article describes a review of foreign and domestic literature on modern technologies and the principles of multiple emulsions obtaining, on the types and effectiveness of stabilizers. Nowadays, to obtain emulsions, different types of emulsifiers are tested, the stabilizing properties of many compounds, from rare to accessible and simple compounds, is being studied, and technologies are being developed for obtaining from double to quaternary emulsions.

Key words: *multiple emulsions, Pickering emulsions, emulsion stabilizers, methods of obtaining, properties of emulsion*

Введение

Сфера применения множественных эмульсий расширяется благодаря способности содержать в себе и водорастворимые полярные вещества и жирорастворимые неполярные вещества, способность удерживать их в глобулах или в дисперсионной фазе, и сохранять их от определенных внешних воздействий. Эти свойства делают эмульсии преимущественными объектами современных косметологических, фармацевтических и других отраслей.

Множественные эмульсии вызывают особый интерес в создании фармацевтических и косметических средств, учитывая, что вещество, содержащееся в одном из фаз, высвобождается при поступлении в подходящую среду, таким образом, они выполняют роль транспортирующих агентов [1,4]. Многие современные крема и другие косметологические средства стали разрабатываться на основе множественной эмульсии. Примером могут стать исследования специалистов [2], в которых была изучена стабильность эмульсии, содержащей 5%-ный экстракт чайного куста. В качестве эмульгаторов были использованы липофильный – цетилдиметикон кополиол и гидрофильный – цетиловый эфир полиоксиэтилена. Магния сульфат 7-во-

дный был применен в качестве кондуктометрического индикатора. Для получения двойной эмульсии смесь парафинового масла и воды с экстрактом чайного дерева и с кондуктометрическим индикатором нагревалась на водяной бане при температуре 75°C в присутствии липофильного ПАВ. По достижению заданной температуры смесь перемешивалась с оборотом 2000 об/мин в течении 10 мин и 1000 об/мин в течении 10 мин. Затем полученная эмульсия м/в переливалась в воду с гидрофильным эмульгатором при перемешивании со скоростью 700 об/мин в течении 60 мин. Полученная двойная эмульсия была зафиксирована с помощью микроскопа и были исследованы ее физико-химические показатели по истечении разного периода времени хранения при разной температуре. По результатам установлено, что эмульсия имеет рН подходящее к коже лица, устойчива к осажению и что температура хранения не влияет на ее физико-химические показатели. Данная эмульсия предложена как омолаживающее косметическое средство. Проведены исследования эмульсии в качестве косметического препарата с комбинированием витаминов А, В и С [3].

На основе множественной эмульсии разрабатываются современные медицинские препараты, так как с их помощью осуществляются глубокое внедрение лекарственного препарата в организм человека без потерь и замедленное высвобождение лекарства из внутренних глобул эмульсионной среды по пути к органу, сохраняя свои свойства.

Специалисты фармколледжа Индии получили двойную эмульсию с содержанием валсартана – препарата, применяемого при лечении артериальной гипертензии [4]. Для получения эмульсии применялись дистиллированная вода, масло, эмульгаторы и препарат валсартан. 10 мл дистиллированной воды с содержанием 25 мг препарата приливалось к маслу, содержащему эмульгаторы (Span 40, Span 60, and Span 80) и 25 мг препарата. После перемешивания со скоростью 5000 об/мин в течении 5 мин. была получена первичная эмульсия в/м. Далее 20 мл первичной эмульсии был введен в водную фазу с эмульгатором (Tween 80) и 50 мг препарата при перемешивании со скоростью 1000 об/мин. в течении 10 мин. Таким образом полученная двойная эмульсия отличается долгодействующим эффектом. Также были исследованы двойные эмульсии, содержащие антигены, витамины и другие лекарственные препараты [5,6,7]. Существует множество работ по изучению лекарственных препаратов на основе двойных эмульсий.

Множественные эмульсии применяются в кулинарной, строительной, нефтегазовой отрасли и в процессе полимеризации [8,9].

В связи с большой практической значимостью стремительно развиваются работы по получению и применению множественных эмульсий. Если ранее были известны два типа эмульсии – вода-в-масле-в-воде (в/м/в) и масло-в-воде-в-масле (м/в/м), то сейчас известны методы получения таких типов, как масло-в-масле-в-масле (м/м/м), вода-в-воде-в-воде (в/в/в) и масло-в-масле-в-воде (м/м/в) [10,11,12].

Известно, что множественные эмульсии без стабилизаторов и эмульгаторов являются неустойчивой системой, так как межфаз-

ное натяжение стремится к уменьшению. Согласно исследованиям [13], важными показателями стабильности множественной эмульсий являются:

- 1) низкое значение среднего размера глобул и равномерное распределение по размеру;
- 2) низкое значение межфазного натяжения;
- 3) большое количество глобул;
- 4) реологические характеристики: вязкость, межфазная эластичность, прочность межфазного слоя;
- 5) высокое значение zeta-потенциала;
- 6) природа самих фаз.

Для достижения данных показателей проведен ряд исследований и разрабатываются новые технологии.

В качестве эмульгаторов применяются поверхностно-активные вещества, высокомолекулярные соединения, порошкообразные твердые вещества и их сочетания. Параллельно изучается влияние внешних факторов, таких как температура, pH, соленость и время.

По результатам проведенного исследования [14] найдено, что частично гидрофобные частицы кремнезоля (80% Si(OH)₂) нестабильны при pH < 4,2 и что смачиваемость, то есть контактный угол частиц кремнезоля изменяется в зависимости от значения pH.

На стабильность эмульсии влияют множество факторов. Известно, что природа масляной фазы также влияет на стабильность эмульсии, минеральные масла более стабильны чем растительные масла, следовательно, эмульсии на основе минеральных масел более стабильны чем эмульсии на основе растительных масел [13]. Доказано что применение алифатических углеводородов в качестве неполярной фазы и повышение минерализованности водной фазы позволяет повысить стабильность эмульсии, так как при этом снижается межфазное натяжение липофильных ПАВ за счет усиления адсорбции на границе раздела фаз [15].

Для получения первичной эмульсии рекомендуется применять эмульгаторы с ГЛБ в пределах 2-7, перемешивать с высоким оборотом при температуре около 70°C, а для по-

лучения вторичной эмульсии рекомендуется применять эмульгаторы с ГЛБ в пределах 6-16, перемешивать с низким оборотом при низкой температуре около 10°C [13]. При больших содержаниях эмульгаторов может протекать самодиспергирование жидкостей и самообразование эмульсий. Также доказано что эмульсии, полученные при разогреве мазутов острым водяным паром более устойчивы, чем эмульсии, полученные простым смешиванием воды и мазута [16]. При использовании мономерных эмульгаторов образуется внутренняя капсула с размерами 0,5-2 мм, а внешняя капсула с размерами 10-60 мм. При использовании наномерных эмульгаторов образуются наномерные капсулы. Стабильность эмульсий, стабилизированных наночастицами, продлевается до 1 года [9].

С применением недавно разработанных технологий можно получить стабильные эмульсии, которые состоят из водной фазы, содержащей полярные растворы амидов, гликоли, спирты, алкилированные сульфоксиды, ацетонитрил, из неполярной фазы, содержащей ароматические, алифатические, циклические углеводороды, эфиры, кетоны, кремнийсодержащие углеводороды, и из эмульгаторов, таких как гидрофобные или гидрофильные коллоидные частицы [17]. Стабильность данных эмульсий длится до 15 месяцев. Множественные эмульсии, стабилизированные твердыми частицами, являются наиболее стабильными, о чем могут свидетельствовать результаты исследований [18], в которых применялся коллоидный диоксид кремния для стабилизации множественной эмульсии. В образец водной фазы, содержащий 0,5% диоксида кремния, вводился лимонен (масляная фаза) и перемешивался на ротаторе с оборотом 10 300 об/мин. По результатам найдено, что в процессе перемешивания образца образуется Пикеринг эмульсия, и по истечении 25 минут отстаивания самопроизвольно образуется двойная эмульсия в/м/в. Результаты другого эксперимента [19] также свидетельствуют об эффективности диоксида кремния в качестве стабилизатора.

Большинство исследований проводились с диоксидом кремния, но такие частицы как Fe₃O₄, гидроксипатит, монодисперсный полистирольный латекс, поли (метилметакрилат), галлуазитовые нанотрубки, микрочастицы гематита (α -Fe₂O₃), нерастворимые белки, комплекс хитозан/желатин-В тоже являются эффективными эмульгаторами эмульсий [20]. Доказана эффективность восстановленной целлюлозы в качестве эмульгатора эмульсии [21].

Следующие факторы, оказывающие влияние на стабильность, это осмотическое давление и вязкость. Специалисты из университета города Йена (Германия) доказали, что высокий предел эмульгирования и низкий переход вещества из внутренней глобулы В1 во внешнюю фазу В2 достигается регулированием осмотического градиента (180-200 мОсмоль/кг) [22]. Для этого во внутреннюю В1 фазу были добавлены NaCl и/или желатин, это обеспечило сохранение диаметров внутренних глобул (В1 в М) в пределах 1,1 μ м и внешних глобул (В1/О в В2) в пределах 4 μ м в период хранения, тогда как без добавления этих веществ диаметры глобул увеличились, что обозначает коалесценцию. Если осмотическое давление во внутренней фазе В1 выше чем во внешней фазе В2, то внешняя фаза может проникнуть во внутреннюю, что приводит к разрушению системы. Если осмотическое давление во внутренней фазе В1 ниже чем во внешней фазе В2, то внутренняя фаза может сжаться, что также приводит к разрушению системы. Для решения данных проблем в систему вводится NaCl, чтобы регулировать осмотическое давление [23]. Также установлено, что добавление полимера во внутреннюю фазу не оказывает влияния на стабильность эмульсии, а при добавлении во внешнюю фазу образуются стабильные эмульсии [24].

Но как оказалось, из-за низкой чувствительности и слабой проницаемости, стабильность и стойкий межфазный барьер эмульсий не всегда является преимуществом. В целях возможности внедрения необходимых веществ во внутренние капсулы предлагаются нано- и микрогели, которые как утверждают

специалисты [25], образуют барьерный межфазный слой, чувствительный к внешним факторам, но не изменяющий другие свойства.

Самым простым методом получения эмульсий является перемешивание с высоким оборотом, но также используются эмульсификаторы, такие как ультразвуковые системы, гомогенизаторы, коллоидные мельницы, смесители, которые позволяют получать простые и двойные эмульсии.

Благодаря научным достижениям на сегодняшний день разработаны методы и технологии получения от двойных до четвертичных эмульсий. Согласно результатам исследования [26] существуют следующие типы методов получения множественных эмульсий: микрофлюидные, мембранные, применение сополимерных стабилизаторов, образование множественных пикеринг эмульсий, применение межфазных комплексообразователей, гелеобразование, газирование, получение наноэмульсии образованием пористых частиц и т.д. Получение множественной эмульсии микрофлюидным методом описывается в работе специалистов Великобритании [27], ими была разработана система, состоящая из нескольких соединенных капиллярных трубок, которые сконструированы так, что при прохождении раствора А через одну трубку в следующую, где заполнена другая фаза В, образуются капсулы. Эти капсулы проходят через нее в третью трубку, заполненную фазой С и образуют третичную эмульсию (рис. 1). Также была предложена мембранная эмульсификация для получения эмульсий стабилизированных липофильными ПАВ (полиглицерол и полирициполеат) с определенными размерами дисперсной фазы [28]. Первичная

эмульсия вводится в водную фазу, которая содержит 2% эмульгатора (полиоксиэтилен сорбитан моноолеат) через мембраны. Размеры дисперсной фазы регулируются размерами используемых мембран и имеют следующую зависимость [29]:

Размер частиц мн.э. = $5,03 \cdot \text{размер поры мембраны} + 0,19$

Обычно глобулы дисперсной фазы имеют размеры 0,1-100 мкм.

Специалистами были изучены несколько видов мембранных установок с двухклапанной комбинированной системой, и установлено, что эмульсии, полученные с помощью мембранных эмульсификаторов с низким давлением и эмульсификаторов высокого давления с шариковым клапаном крайне нестабильны [5,22]. Согласно их выводам, наиболее подходящими для получения стабильных эмульсий являются мембранные эмульсификаторы с высоким давлением и двухклапанные комбинированные эмульсификаторы. В случаях, когда объем дисперсной фазы больше и глобулы находятся близко друг к другу, происходит инверсия фаз, при инверсии может образоваться двойная эмульсия, и инверсия может рассматриваться как один из методов получения множественной эмульсии. Например, в масляную фазу с эмульгатором вводится вода с эмульгатором со скоростью 5 мл/мин. при перемешивании со скоростью 80 об/мин. Когда объем водной фазы превышает объем масляной фазы на 0,7, то масляная фаза замещается водной фазой, появляются капли воды в каплях масла. При инверсионном методе легко достигается соотношение фаз, равное 1:4:5, что считается самым подходящим для стабильности множественной фазы [30].

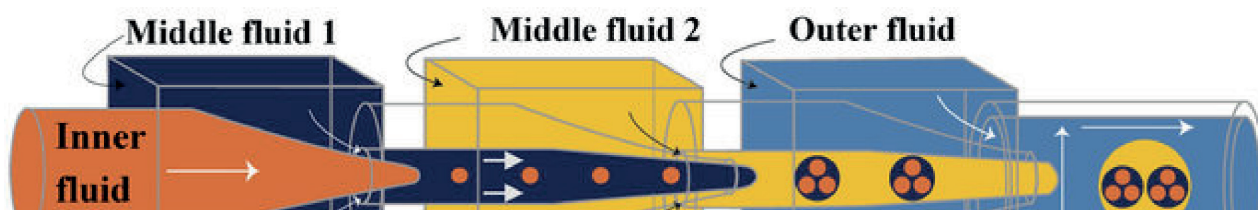


Рис. 1 – Микрофлюидный эмульсификатор для получения множественных эмульсий [27]

Все методы получения множественных эмульсий разделяются на два: одношаговую и двухшаговую. При одношаговом методе все растворы и эмульгаторы объединяются в одну систему и с помощью эмульсификаторов (ультразвук, гомогенизатор и т.п.) сразу получают множественную эмульсию. Как утверждает специалист корейского университета [31], получение эмульсии одношаговым методом не дает возможности контролировать размеры и тип получаемой эмульсии. А по утверждению специалистов университета Анкара (Турция) [32], двухшаговый метод получения множественной эмульсии считается наиболее под-

ходящим, так как это дает возможность контролировать тип и дисперсность получаемой эмульсии. На первой стадии двухшагового метода получают первичную эмульсию, на второй стадии первичная эмульсия рассматривается как одна фаза, и при эмульгировании ее получается двойная эмульсия.

Подведя итог вышеизложенного, можно сказать, что наивысшая устойчивость множественных эмульсий достигается при стабилизации твердыми наночастицами, и остается только подобрать желаемый состав согласно целевому назначению и выбрать наиболее доступный и безопасный вариант.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федотова Е.Ф. Множественные эмульсии как перспективное направление в создании современных косметических средств// Журнал Сырье и Упаковка. – 2011. – № 8. – С.121.
2. Mahmood T., Akhtar N. Stability of a Cosmetic Multiple Emulsion Loaded with Green Tea Extract// The Scientific World Journal. – 2013. – ID 153695. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/153695>.
3. Gianeti M.D., Gaspar L.R., De Camargo Jr.F.B., Campos P.M.B.G. Benefits of combinations of vitamin A, C and E derivatives and the stability of cosmetic formulations// Journal of Molecules. – 2012. – Vol.17. – №2. – P.2219-2230.
4. Sonakpuriya P., Bhowmick M., Pandey G.K., Dubey B. Formulation and evaluation of multiple emulsion of Valsartan// International journal of PharmTech Research. – 2013. – Vol.5(1). – P.132-146.
5. Tubesha Z., Bakar Z.A., Ismail M. Characterization and Stability Evaluation of Thymoquinone Nanoemulsions Prepared by High-Pressure Homogenization// Journal of Nanomaterials. – 2013. – ID 453290. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/453290>.
6. Metera A., Dlushka E., Markowska-Radomska A., Tudek B., Fraczyk T., Kosicki K. Functionalized Multiple Emulsions as Platforms for Targeted Drug Delivery// International Journal of Chemical Engineering and Applications. – 2017. – Vol.8. – №5. – DOI:10.18178/ijcea.2017.8.5.675.
7. Akhtar N., Ahmad M., Khan H.M.Sh., Akram J., Gulfishan M.A., Uzair M. Formulation and Characterization of multiple emulsion containing 1% L-ascorbic acid// Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia. – 2010. – Vol.24. - №1. – P.1-10.
8. Щукин Е.Д. / Коллоидная химия. – 1982. – С.68.
9. Website UKEssays. The multiple emulsions. – 2013. – <http://www.ukessays.com/essays/chemistry/the-multiple-emulsions.php?vref=1>.
10. Mohamed L., Dyab A.K.F., Taha F. Non-aqueous castor oil-in-glycerin-in-castor oil double (o/o/o) Pickering emulsions: physico-chemical characterization and in vitro release study// Journal of Dispersion Science and Technology. – 2019. – DOI:10.1080/01932691.2018.1554491.
11. Song Y., Shum H.Ch. Monodisperse w/w/w Double Emulsion Induced by Phase Separation// Langmuir. – 2012. – Vol.28(33). – P.12054-12059. – DOI:10.1021/la3026599.
12. Yoo H. Preparation of biodegradable polymeric hollow microspheres using O/O/W emulsion stabilized by Labrafil (R)// Colloids and surfaces B: Biointerfaces. – 2006. – Vol.52(1). – P.47-51. – DOI:10.1016/j.colsurfb.2006.07.005.

13. Kumar R., Kumar M.S., Mahadevan N. Multiple emulsions: A review// *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research*. – 2012. – Vol.2(1). – P.9-19.
14. Dyab A.K.F. Destabilization of Pickering emulsions using Ph// *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2012. – Vol.402. – P.2-12. – DOI: 10.1016/j.colsurfa.2012.02.041.
15. Воюцкий С.С./ Курс коллоидной химии. – 1976. – С.55.
16. Федулов И.Ф., Киреев В.А/ Учебник физической химии. – 1952. – С.258.
17. Barthel H., Binks B.P., Dyab A.K.F., Fletcher P. Multiple emulsions// Patent: US 7,722,891 B2. – 2010. – https://www.researchgate.net/publication/257068117_Multiple_emulsions.
18. Sawiak L., Bailes K., Harbottle D., Clegg P.S. Mixing Time, Inversion and Multiple Emulsion Formation in a Limonene and Water Pickering Emulsion// *Frontiers in Chemistry*. – 2018. – Vol.6. – DOI:10.3389/fchem.2018.00132, License CC BY 4.0.
19. Zhou F-sh., Wang T-t., Xiong Zh-q., Guo W-y., Xiang X., Wang H-n., Zhu X-l., Liu F., Cui B-l. The Preparation and Performance of Self-Dispersed Nanomicon Emulsified Wax Solid Lubricant Ewax for Drilling Fluids// *Journal of spectroscopy*. – 2014. – ID 530284. – <http://dx.doi.org/10.1155/2014/530284>.
20. Hielscher Ultrasonics. Pickering Emulsions with Power Ultrasonics. – <https://www.hielscher.com/pickering-emulsions-with-power-ultrasonics.htm>.
21. Li Zh, Wu H., Yang M., Xu D., Chen J., Feng H., Lu Y., Zhang L., Yu Y., Kang W. Stability mechanism of o/w Pickering emulsions stabilized with regenerated cellulose// *Carbohydrate Polymers*. – 2018. – Vol.18. – P.224-233.
22. Muschiolik G., Scherze I., Preissler P., Weiss J., Knoth A., Fechner A. Multiple Emulsions – Preparation and Stability// *IUFoST, 13th World Congress of Food Science and Technology*. – 2006. – DOI:10.1051/IUFoST:20060043.
23. Wen L., Papadopoulos K.D. Effects of osmotic pressure on water transport in W1/O/W2 emulsions// *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2001. – Vol.235. – №2. – P.398-404.
24. Musashino K., Hasegawa Y., Imaoka H., Adachi Sh., Matsuno R. Preparation of W/O/W Multiple Emulsions with Polymers in the Outer Aqueous Phase// *Food Sci. Technol. Res*. – 2001. – Vol.7(1). – P.78–83.
25. Geisel K., Rudov A.A., Potemkin J.J., Richtering W. Hollow core-shell microgels at oil-water interfaces: spreading of soft particles reduces the compressibility of the monolayer// *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids*. – 2015. – Vol.31. – P.13145-13154.
26. Silva B.F.B., Rodriguez-Abreu C., Vilanova N. Recent advances in multiple emulsions and their application as templates// *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. – 2016. – Vol.25. – P.98-108. – <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2016.07.006>.
27. Vladisavljevic G.T., Nuamani R.A., Nabavi S.A. Microfluidic Production of Multiple Emulsions// *Micromachines*. – 2017. – Vol.8(3):75. – DOI: 10.3390/mi8030075.
28. Aryanti N., Williams R.A. Rotating Membrane Emulsification for Producing Single and Multiple Emulsions// *MATEC Web of Conferences*. – 2018. – Vol.156(6):08001. – DOI:10.1051/mateconf/201815608001, License CC BY 4.0.
29. Agrawal A., Kulkarni S., Sharma Sh.B. Recent advancements and applications of multiple emulsions// *International Journal of Advances in Pharmaceutics*. – 2015. – Vol.4(6). – DOI:10.7439/ijap.
30. Vyas S.P., Khar R.K. Multiple emulsions: Novel carrier systems// *CBS Publishers and Distributors*. – 2004. – 1st Ed. – P.303-328.
31. Oh Ch. O/W/O Multiple Emulsions via One-Step Emulsification Process// *Journal of Dispersion Science and Technology*. – 2004. – Vol.25(1). – <https://doi.org/10.1081/DIS-120027668>.

32. Bozkir A., Hayta G. Preparation and Evaluation of Multiple Emulsions Water-in-oil-in-water (w/o/w) as Delivery System for Influenza Virus Antigens// Journal of Drug Targeting. – 2004. – Vol.12(3). – <http://doi.org/10.1080/10611860410001688018>.