

Научный обзор

УДК: 544.773

ЖИДКИЕ КРИСТАЛЛЫ ЛЕЦИТИНА КАК НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Наталья Михайловна Мурашова*

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия

ИН Ф О Р М А Ц И Я

История статьи:

Поступила 9.01.2024

Одобрена 12.02.2024

Принята 26.02.2024

Ключевые слова:

лецитин,
фосфолипиды,
лиотропные жидкие
кристаллы,
фазовые диаграммы,
наноструктурированные
носители,
доставка лекарственных
веществ

А Н Н О Т А Ц И Я

Лецитин является биосовместимым нетоксичным ПАВ, получаемым обычно из растительного сырья; чаще всего используется соевый лецитин. В тройных и многокомпонентных системах, включающих лецитин, воду и различные природные и синтетические масла, а также другие компоненты, чаще всего встречаются ламеллярная (L_α) и обратная гексагональная (H_{II}) фазы. Существование L_α - и H_{II} -фаз при температурах, близких к комнатной, показано в системах, содержащих соевый лецитин, воду и следующие компоненты: циклогексан, лимонен, изопропилпальмитат, диацилглицериды из подсолнечного масла, глицеринтриолеат, олеиновая кислота, линолевая кислота, пальмитиновая кислота, полиэтиленгликоль ПЭГ-400, Tween-80 в комбинации с изопропилмиристалом. Существование только L_α фазы показано в системах, содержащих соевый лецитин, воду и такие компоненты, как декан, соевое масло, пропиленгликоль в сочетании с вазелиновым маслом, короткоцепочечные спирты и триацилглицериды со средней длиной цепи (C_8 – C_{10}), Tween-80 в комбинации с бутанолом-1 и изопропилпальмитатом. Существование только обратной гексагональной фазы показано для системы соевый лецитин – 1,2-пропиленгликоль – касторовое масло – вода при массовом соотношении вода : пропиленгликоль, равном 1:1. Описано применение L_α - и H_{II} -фаз лецитина в качестве носителей масло- и водорастворимых биологически активных веществ: аскорбилпальмитата, ацетилгексапептида-3, дигидромирицетина, куркумина, тетрагидробиоптерина. Показано, что для получения жидких кристаллов можно использовать коммерческие препараты лецитина с невысоким содержанием основного вещества, в том числе фосфолипидные концентраты. В качестве носителей биологически активных веществ предложены ламеллярные жидкие кристаллы в системах лецитин (фосфолипидный концентрат) – вазелиновое масло – вода и лецитин (фосфолипидный концентрат) – жирное растительное масло – эфирное масло – вода.

DOI:

10.18083/LCAppl.2024.2.5

Для цитирования:

Мурашова Н. М. Жидкие кристаллы лецитина как носители лекарственных веществ // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2024. Т. 24, № 2. С. 5–20.

Review**LIQUID CRYSTALS OF LECITHIN AS DRUG CARRIERS**

Nataliya M. Murashova*

*Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia***ARTICLE INFO:****Article history:**

Received 9 January 2024

Approved 12 February 2024

Accepted 26 February 2024

Key words:lecithin,
phospholipids,
lyotropic liquid crystals,
phase diagrams,
nanocarriers,
drug delivery**ABSTRACT**

Lecithin is a biocompatible, non-toxic surfactant, usually obtained from plant materials. It is the most commonly used is soy lecithin. In ternary and multicomponent systems, including lecithin, water and various natural and synthetic oils, as well as other components, lamellar (L_α) and reverse hexagonal (H_{II}) phases are most often found. The existence of L_α and H_{II} phases at temperatures close to room temperature is shown in the systems containing soy lecithin, water and the following components: cyclohexane, limonene, isopropyl palmitate, diacylglycerides from sunflower oil, glycerol trioleate, oleic acid, linoleic acid, palmitic acid, polyethylene glycol PEG-400, Tween-80 in combination with isopropyl myristate. The presence of single L_α phase is demonstrated in the systems containing soy lecithin, water and components such as decane, soybean oil, propylene glycol in combination with vaseline oil, short chain alcohols and medium chain triacylglycerides (C_8 - C_{10}), Tween-80 in combination with butanol-1 and isopropyl palmitate. The existence of the reverse hexagonal phase is shown for the system of soy lecithin – 1,2-propylene glycol – castor oil – water (water : propylene glycol mass ratio of 1:1). The use of L_α and H_{II} phases of lecithin as carriers of oil- and water-soluble biologically active substances: ascorbyl palmitate, acetylhexapeptide-3, dihydromyricetin, curcumin, tetrahydrobiopterin is described. It is shown that commercial lecithin preparations with low content of the main substance, including phospholipid concentrates, can be used to obtain liquid crystals. Lamellar liquid crystals in the systems lecithin (phospholipid concentrate) – vaseline oil – water and lecithin (phospholipid concentrate) – fatty vegetable oil – essential oil – water are proposed as carriers of biologically active substances.

DOI:

10.18083/LCAppl.2024.2.5

For citation:Murashova N. M. Liquid crystals of lecithin as drug carriers. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2024, **24** (2), 5–20 (in Russ.).

Введение

В качестве носителей для адресной доставки лекарственных веществ можно применять самоорганизующиеся наноструктуры, образованные поверхностно-активными веществами (ПАВ), в том числе лиотропные жидкие кристаллы. Для доставки биологически активных веществ предлагаются различные типы жидкокристаллических фаз – гексагональная, обратная гексагональная, ламеллярная, кубическая и обратная кубическая. В отличие от других наноструктурированных систем, например микроэмульсий или мицеллярных растворов, жидкие кристаллы отличаются высокой концентрацией ПАВ и высокой вязкостью, что затрудняет их выдавливание из шприца. В основном лиотропные жидкокристаллические мезофазы предлагаются как основы препаратов для трансдермального введения лекарственных веществ и для нанесения их на кожу и слизистые оболочки. Количество научных публикаций по использованию лиотропных жидких кристаллов для адресной доставки лекарственных веществ постоянно возрастает; согласно данным базы научных публикаций *ScienceDirect*, средняя скорость удвоения составляет примерно 8,5 лет. Пер-

спективными системами для создания лекарственных препаратов являются жидкие кристаллы на основе нетоксичных липидов природного происхождения, например глицерилмоноолеата или лецитина [1–4].

Лецитин – это ПАВ биологического происхождения, он является компонентом липидного бислоя клеточных мембран. В США лецитин относится к категории пищевых добавок, общепризнанных как безопасные (*GRAS - Generally recognized as safe*) и не имеет максимальной суточной дозы [5].

Необходимо пояснить, что часто в биохимических и медицинских работах слово «лецитин» используют как синоним названия *sn*-3-фосфатидилхолин (или *L*- α -фосфатидилхолин), который является не индивидуальным веществом, а смесью сложных эфиров глицерина с остатком фосфорной кислоты и холина (в положении 3) и с остатками различных жирных кислот (в положениях 1 и 2). В то же время в пищевой промышленности под понятием «лецитин» часто подразумевают смесь фосфолипидов с преобладающим содержанием фосфатидилхолина [5]. Структурная формула часто встречающегося в живых системах 1-пальмитоил-2-олеил-*L*- α -фосфатидилхолина показана на рис. 1.

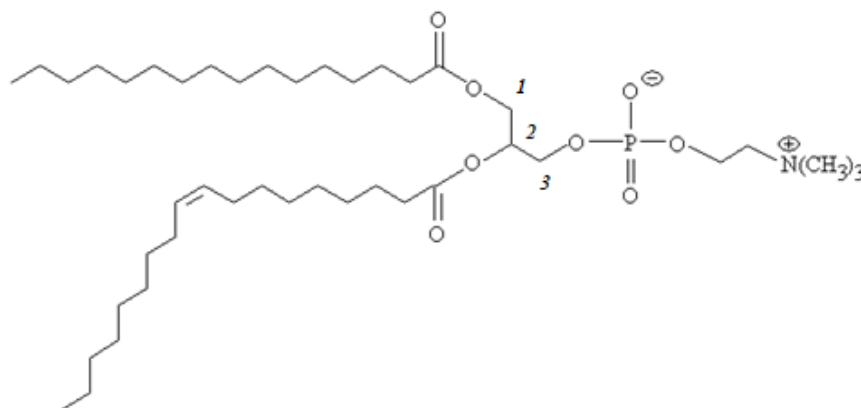


Рис. 1. Структурная формула 1-пальмитоил-2-олеил-*L*- α -фосфатидилхолина

Fig. 1. Structural formula of 1-palmitoyl-2-oleyl-*L*- α -phosphatidylcholine

По своим физическим свойствам очищенный лецитин представляет собой окрашенное в светло-желтый цвет гигроскопичное, воскоподобное вещество, растворимое в этаноле, диэтиловом эфире, петролейном эфире, CS_2 , CHCl_3 , CCl_4 , бензоле. Лецитин нерастворим в ацетоне и метилацетате, что

используется для его выделения и очистки. Температура плавления лецитина 237–238 °C [6].

Основным источником получения лецитина в промышленных масштабах является соя, его выделяют из соевого масла. Лецитин и другие фосфолипиды используются как эмульгаторы в пищевой

промышленности, косметике, фармацевтике, а также как пищевые добавки. В состав соевого лецитина (фосфолипидного концентрата) кроме фосфатидилхолина входят другие фосфолипиды, такие как фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноамин, фосфатидилсерин, фосфатидная кислота, гликолипиды, а также примеси углеводов и нейтральных жиров. Например, лецитин, очищенный от нейтральных жиров (нерастворимая в ацетоне фракция) имеет следующий состав (мас. %): фосфатидилхолин – 23, фосфатидилинозитол – 19, фосфатидилэтаноамин – 21, фосфатидилсерин – 15, свободные фосфатиды – 6, гликолипиды – 14, нейтральные жиры – 2; всего содержание фосфолипидов составляет 98 мас. % [5, 7]. В настоящее время на российском рынке представлен целый ряд фосфолипидных концентратов с содержанием фосфатидилхолина 22–23 мас. %, которые используются как биологически активные добавки или как компоненты спортивного питания: соевый лецитин «Мослецитин» (ООО «Витапром», Россия), соевый лецитин «Лецигран» (ООО «Плеза», Россия), соевый лецитин «WATT NUTRITION» («Watt Nutrition», Россия), соевый лецитин «GURU superfood» (ООО «Гуру», Россия) и др.

Благодаря своей биосовместимости лецитин является подходящим компонентом для создания наноструктурированных носителей для адресной доставки лекарственных веществ. Хорошо известны такие наноструктуры лецитина, как липосомы, которые активно изучаются в течение нескольких последних десятилетий и предлагаются как носители для адресной доставки биологически активных веществ [8, 9]. Наноструктуры липидов, в том числе лецитина, и использование липидных наноконтейнеров для адресной доставки лекарственных веществ описаны в книге [10]. Самоорганизация лецитина в полярных и неполярных средах и возникающие при этом структуры – обратные мицеллы, лецитиновые органогели, липосомы, жидкокристаллические мезофазы различного строения и микроэмульсии, были подробно описаны в обзоре Ю.А. Щипунова, вышедшем в 1997 году [11]. Свойствам и применению в пищевых композициях самоорганизующихся структур липидов, в том числе структур на основе лецитина, посвящен обзор [12], опубликованный в 2020 году. Такие самоорганизующиеся наноструктуры лецитина, как микроэмульсии, и перспективы их применения в качестве носителей биологических активных веществ описаны в обзорной статье 2023 года [13].

В данной работе рассмотрены области существования различных жидкокристаллических мезофаз лецитина в бинарных, тройных и многокомпонентных системах и возможности применения жидких кристаллов на основе лецитина и фосфолипидных концентратов в качестве носителей биологически активных веществ.

Области существования и структура жидких кристаллов лецитина в бинарных, тройных и многокомпонентных системах

Для липидов, образующих биологические мембраны, в том числе для лецитина, характерно явление полиморфизма – способность к формированию жидкокристаллических фаз различного типа. Чаще всего липиды биомембран образуют обратную гексагональную (H_{II}) и ламеллярную (L_{α}) мезофазы. При комнатной температуре ламеллярная структура часто встречается для фосфатидилхолина (лецитина), фосфатидилглицерола, фосфатидной кислоты; к образованию обратной гексагональной фазы склонны фосфатидилэтаноламин и фосфатидная кислота в присутствии ионов Ca^{2+} . Тип мезофазы, которую формирует тот или иной фосфолипид, зависит от геометрии молекулы, а именно от отношения объема молекулы к произведению длины полностью вытянутого углеводородного «хвоста» и площади, занимаемой молекулой на межфазной границе (параметра упаковки молекулы). На тип образующихся жидкокристаллических мезофаз влияет также состав системы и температура. Например, переходу от обратной гексагональной к ламеллярной структуре жидких кристаллов способствует понижение температуры, повышение концентрации воды, наличие остатков насыщенных жирных кислот в молекуле, увеличение размера полярной «головы» и ее ионизация [14]. Все эти закономерности выполняются и для лецитина.

Лучше всего изучены области существования и структура жидкокристаллических фаз лецитина в бинарной системе с водой. На рисунке 2 представлена фазовая диаграмма системы лецитин – вода для соевого и яичного лецитина. При температуре от комнатной до 100 °С в системе с водой наиболее предпочтительной для лецитина является ламеллярная упаковка молекул. При комнатной температуре ламеллярная мезофаза существует в диапазоне концентраций воды от 7 до 35 мас. % для соевого лецитина и от 12 до 45 мас. % для яичного [11, 15].

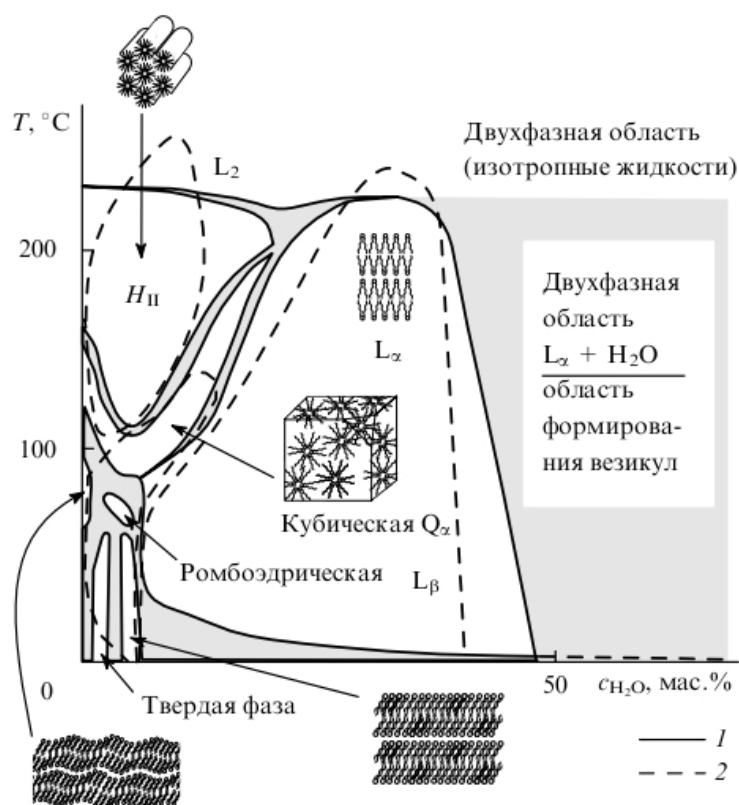


Рис. 2. Фазовая диаграмма бинарной системы лецитин – вода. 1 – яичный лецитин, 2 – соевый лецитин [11]

Fig. 2. Phase diagram of the binary system lecithin – water. 1 – egg lecithin, 2 – soy lecithin [11]

При температуре выше 90 °C и низкой концентрации воды описано существование неламеллярных фаз лецитина: кубической (Q_{α}) и обратной гексагональной. Переход $L_{\alpha} \rightarrow Q_{\alpha} \rightarrow H_{II}$, происходящий при повышении температуры, объясняют различной степенью расширения полярных и неполярных областей монослоя ПАВ при нагревании: расширение происходит более интенсивно в области углеводородных цепей, что приводит к изменению параметра упаковки молекул лецитина [11, 15].

С возрастанием содержания воды в составе ламеллярной мезофазы происходит увеличение расстояния между бислоями молекул лецитина. Для яичного лецитина при $T = 24$ °C толщина водной прослойки между бислоями (включая полярные «головы» молекул лецитина) линейно возрастает от 1,52 нм при концентрации воды 15 мас. % до 3,45 нм при ее концентрации 44 мас. %, это соответствует

увеличению периода ламеллярной структуры от 5,1 до 6,4 нм [15]. Сходное увеличение расстояния между бислоями с ростом содержания воды описано и для соевого лецитина [11]. Такие изменения в структуре влияют на физико-химические свойства жидких кристаллов, например приводят к значительному снижению вязкости. Например, в системе соевый лецитин – вода при скоростях сдвига 0,1–1,0 с^{-1} вязкость жидкокристаллических образцов с содержанием лецитина 600 г/л примерно в 10 раз ниже, чем с содержанием 750 г/л [16].

Жидкокристаллические мезофазы могут возникать в бинарных смесях лецитина с полярными органическими растворителями. Например, жидкие кристаллы формируются в смесях лецитина с глицерином, формамидом и этиленгликолем, но не образуются с этанолом (лецитин растворим в этаноле) и ацетоном (лецитин в ацетоне образует осадок) [11].

В трехкомпонентных системах лецитин – неполярный растворитель – вода наличие ненасыщенных изогнутых углеводородных «хвостов» в молекуле лецитина и присутствие короткоцепочечных алканов способствует образованию неламеллярных фаз. Например, в системе диолеилфосфатидилхолин – вода – додекан при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ описано существование L_{α} -фазы при концентрации лецитина более 60–65 мас. % в широком диапазоне концентраций воды и додекана и показаны две области существования H_{II} -фазы: одна – при более низком, вторая – при более высоком содержании воды, чем для ламеллярной фазы. При $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ в этой же системе существует обратная кубическая фазы [17]. В системах диолеилфосфатидилхолин – алкан – вода способность алканов приводить к образованию H_{II} -фазы снижается от октана (C_8) к эйкозану (C_{20}). Для тройных систем лецитин – додекан – вода показано, что при $T = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$ количество воды и углеводорода,

необходимое для образования H_{II} -фазы, возрастает в ряду диолеилфосфатидилхолин (2 ненасыщенных углеводородных «хвоста» в молекуле) – 1-пальмитоил-2-олеилфосфатидилхолин (1 ненасыщенный «хвост» и 1 насыщенный) – дипальмитоилфосфатидилхолин (2 насыщенных «хвоста»); этот эффект объясняют разным диаметром цилиндров в обратной гексагональной фазе [18].

В системе соевый лецитин – циклогексан – вода при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ показаны области существования нескольких жидкокристаллических фаз (рис. 3, а): обратной гексагональной, ламеллярной, обратной анизотропной нематической и обратной кубической, а также область лецитиновых органоделей, построенных из обратных цилиндрических мицелл [19]. В похожей системе соевый лецитин – декан – вода (рис. 3, б) H_{II} -фазы обнаружено не было, показана только широкая область L_{α} -фазы и узкая область органоделей [20].

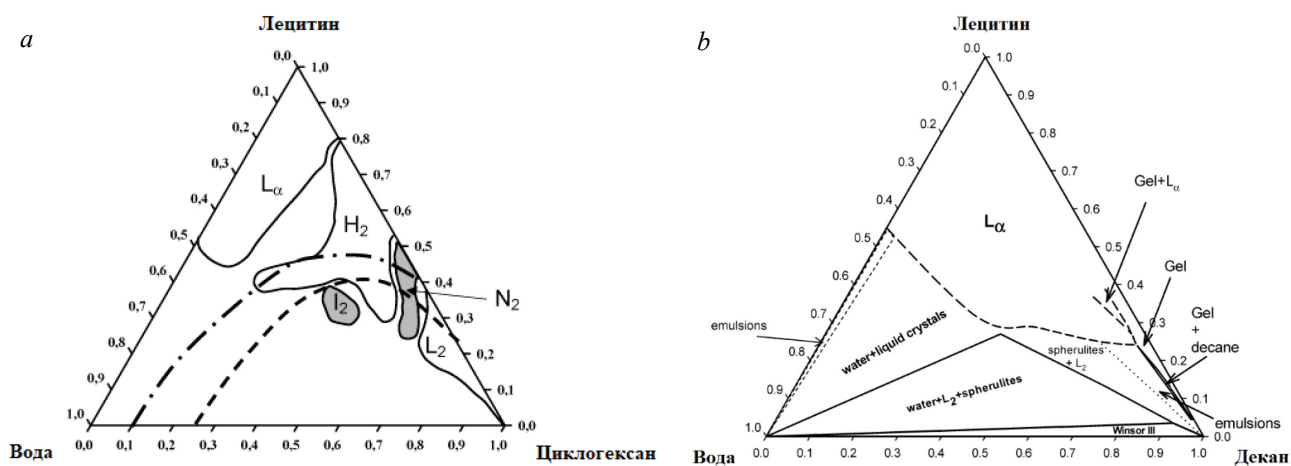


Рис. 3. Фазовые диаграммы трехкомпонентных систем при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$: а) лецитин – циклогексан – вода [19], б) лецитин – декан – вода [20]. Обозначения жидкокристаллических фаз: L_{α} – ламеллярная, H_2 – обратная гексагональная, N_2 – обратная анизотропная нематическая, I_2 – обратная кубическая. L_2 – обратные мицеллы (в том числе лецитиновый органогель)

Fig. 3. Phase diagrams of three-component systems at $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$: а) lecithin – cyclohexane – water [19], б) lecithin – decane – water [20]. Designations of liquid crystalline phases: L_{α} – lamellar, H_2 – reverse hexagonal, N_2 – reverse anisotropic nematic, I_2 – reverse cubic. L_2 – reverse micelles (including lecithin organogel)

Жидкокристаллические фазы различного строения обнаружены в тройных системах, содержащих лецитин, воду и сложные эфиры жирных кислот (в том числе растительные масла). Например, при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ для системы соевый лецитин – вода – изопропилпальмитат показаны области существования жидкокристаллических фаз L_{α} и H_{II} и

область лецитиновых органоделей [21]. В системе соевый лецитин – вода – диацилглицериды из подсолнечного масла при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ показаны широкая (до 10 мас. % воды) область обратных мицелл, узкая область L_{α} -фазы, находящаяся около оси лецитин – вода, и области обратной гексагональной и обратной кубической фаз [22].

В системе соевый лецитин с содержанием основного вещества 40 мас. % – вода – глицеринтриолеат при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ описано существование L_{α} и H_{II} -фаз [23]. Для системы соевый лецитин – вода – соевое масло показана только область ламеллярных жидких кристаллов в углу фазовой диаграммы, обогащенном лецитином, и узкая область обратных мицелл, при комнатной температуре в этой системе другие фазы не обнаружены [24].

Способствовать формированию неламеллярных мезофаз лецитина может введение жирных кислот с длинной углеводородной цепью, особенно ненасыщенных. Например, при $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ для тройных систем соевый лецитин – вода – олеиновая кислота (18 атомов углерода и 1 двойная связь) и соевый лецитин – вода – линолевая кислота (18 атомов углерода и 2 двойные связи) показаны области существования ламеллярной, обратной гексагональной и обратной кубической фаз; при этом для системы соевый лецитин – вода – пальмитиновая кислота (16 атомов углерода и нет двойных связей) определены только области существования L_{α} - и H_{II} -фаз. В тройных системах, содержащих ненасыщенные жирные кислоты, область существования L_{α} -фазы была существенно уже, чем в системе с пальмитиновой кислотой. Такое различие объясняют большей гибкостью изогнутых углеводородных «хвостов», содержащих двойные связи (*цис*-изомеров). Это изменяет эффективный параметр упаковки молекул ПАВ и, соответственно, спонтанную кривизну монослоя ПАВ, что способствует формированию неламеллярных фаз [25]. Среди других веществ, способствующих образованию неламеллярных жидкокристаллических фаз лецитина в смеси с водой, можно упомянуть R-(+)-лимонен. При комнатной температуре в системе, содержащей соевый лецитин, воду и R-(+)-лимонен обнаружены ламеллярная, обратная гексагональная, обратная кубическая и обратная анизотропная нематическая фазы [26].

В трех- и многокомпонентных системах, содержащих лецитин и еще одно ПАВ, также описано существование различных жидкокристаллических мезофаз. Описаны области существования L_{α} - и H_{II} -фаз для трехкомпонентной системы полиэтиленгликоль ПЭГ-400 – соевый лецитин – вода [27]. Для четырехкомпонентной системы яичный лецитин – хлорид цетилтриметиламмония (СТАС) – вода – хлорид натрия (100 мМ водный раствор NaCl) при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ показаны области существова-

ния прямых мицелл, L_{α} - и H_{II} -фаз; при изменении состава наблюдается постепенный переход от ламеллярных жидких кристаллов к прямым мицеллам [28]. В четырехкомпонентной системе, содержащей Tween-80 (полиоксиэтилен сорбитанмоноолеат), лецитин, воду и изопропилмиристат, описано формирование обратной гексагональной и ламеллярной жидкокристаллических фаз [29]. Для четырехкомпонентной системы лецитин – пропиленгликоль – вазелиновое масло – вода при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и соотношении вода : пропиленгликоль, равном 1:4, показана относительно узкая (до 10 мас. % смеси вода-пропиленгликоль) область существования обратной микроэмульсии и широкая область существования L_{α} -фазы, при этом неламеллярных жидкокристаллических фаз обнаружено не было [30]. В аналогичной системе соевый лецитин – 1,2-пропиленгликоль – касторовое масло – вода при $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ и при массовом соотношении вода : пропиленгликоль, равном 1:1, была определена область существования только H_{II} -фазы [31]. Фазовые равновесия с участием ламеллярной мезофазы показаны при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в четырехкомпонентных системах, содержащих соевый лецитин, короткоцепочечные спирты (н-пропанол, н-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол), триацилглицериды со средней длиной цепи (C_8 - C_{10}) и воду [32]. В более сложной пятикомпонентной системе с двумя ПАВ и спиртом, лецитин – Tween-80 – бутанол – изопропилпальмитат – вода, была обнаружена L_{α} -фаза, а также и прямые, и обратные микроэмульсии [33].

Таким образом, в трех- и многокомпонентных системах, содержащих лецитин, воду и полярный органический растворитель, а также другие ПАВ, или короткоцепочечные спирты, или пропиленгликоль, при температурах, близких к комнатной, возможно формирование как жидких кристаллов ламеллярного строения, характерных для бинарной системы лецитин – вода в области температур ниже $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, так и неламеллярных мезофаз, чаще всего обратной гексагональной.

Возможности применения жидкокристаллических фаз лецитина в качестве носителей лекарственных веществ

Жидкокристаллические фазы, образованные лецитином, могут служить носителями биологически активных веществ; они могут применяться для трансдермальной доставки, а также для нанесения

на слизистые оболочки. Лецитин, как и другие ПАВ, улучшает проникновение лекарственных веществ через кожу за счет взаимодействия с липидами самого верхнего слоя эпидермиса [34]. Такое взаимодействие, влияющее на организацию липидов рогового слоя (*stratum corneum*), было показано, например, для лецитиновых органогелей в изопропилпальмитате [35].

Отметим, что сами по себе жидкокристаллические фазы лецитина и других липидов предлагаются как носители для доставки биологически активных не очень часто. Для сравнения, количество публикаций в базе данных *ScienceDirect* за 1997–2016 годы по сочетанию ключевых слов *drug delivery + liposomes* превышает 2300, а для сочетания *drug delivery + lyotropic liquid crystals* равно 130 [4]. В последние годы в качестве носителей лекарственных веществ активно исследуются наноразмерные частицы, получаемые из жидкокристаллических фаз фосфолипидов, в том числе лецитина. Это не только хорошо известные липосомы, которые можно считать частицами ламеллярной фазы, но также гексосомы, получаемые при диспергировании гексагональной фазы, кубосомы – частицы кубической фазы и кохлеаты – частицы цилиндрической формы, получающиеся в результате скручивания липидного бислоя в рулон [10, 36–38].

В качестве примера L_α -фазы как носителя биологически активных веществ можно привести ламеллярные жидкие кристаллы в системе лецитин – Tween-80 – изопропилмиристат – вода (массовое соотношение лецитин : Tween-80 было 1:1), предложенные для доставки витамина аскорбилпальмитата. Композиция содержала 1 мас. % аскорбилпальмитата и предназначалась для нанесения на кожу [39]. Также для доставки аскорбилпальмитата были предложены жидкие кристаллы ламеллярного строения, содержащие Tween-80, лецитин, бутанол, изопропилпальмитат и воду [33]. Как носитель для трансдермальной доставки компонента антивозрастной косметики ацетилгексапептида-3 была рассмотрена L_α -фаза, образующаяся в системе лецитин – вазелиновое масло – смесь пропиленгликоля и воды. В эксперименте по диализу время высвобождения ацетилгексапептида-3 из образца ламеллярных жидких кристаллов составило 25 ч [40].

В качестве примера использования H_{II} фазы лецитина для доставки биологически активных веществ можно привести жидкие кристаллы в трех-

компонентной системе лецитин – пропиленгликоль ПЭГ-400 – вода и в четырехкомпонентной системе лецитин – пропиленгликоль ПЭГ-400 – олеиновая кислота – вода. Эта жидкокристаллическая фаза была предложена в качестве носителя дигидромирицетина – природного флавоноида с антиоксидантной, антимикробной и противовоспалительной активностью. В опытах по диализу время высвобождения дигидромирицетина из образцов различного состава было довольно значительным, 120–130 ч [27]. Обратная гексагональная фаза в системе лецитин – пропиленгликоль – касторовое масло – вода была рассмотрена в качестве носителя известного биологически активного вещества куркумина. При проведении диализа время высвобождения 50 % куркумина из H_{II} -фазы составило, в зависимости от состава жидких кристаллов, от 40 до 60 ч [31].

В патенте США 2015 года предложены различные системы для трансдермальной доставки тетрагидробиптерина, в том числе жидкие кристаллы, содержащие 65 мас. % лецитина, 18,0 мас. % изопропилпальмитата, 8 мас. % каприн-каприловых триглицеридов и 9 мас. % пропиленгликоля [41]. В другом патенте описана композиция для контролируемого высвобождения лекарственных веществ в виде кубической жидкокристаллической фазы, содержащая 48 мас. % моноолеина, 12 мас. % яичного лецитина и 40 мас. % воды [42].

Отметим, что для жидкокристаллических носителей характерна низкая скорость высвобождения биологически активных веществ. Это свойство объясняется, вероятно, очень высокой вязкостью жидкокристаллических фаз, что обусловлено высоким содержанием в них лецитина и других ПАВ. Например, для обратной гексагональной фазы, существующей в системе лецитин – пропиленгликоль – касторовое масло – вода, значения вязкости образцов, содержащих 75 мас. % лецитина, при низких скоростях сдвига составляли тысячи и десятки тысяч Па·с (рис. 4, а), а время высвобождения 25 % куркумина из образцов того же состава варьировалось от примерно 8 до 24 ч (рис. 4, б) [31]. Однако низкую скорость высвобождения биологически активных веществ нельзя рассматривать как недостаток жидкокристаллических носителей, так как это свойство дает возможность создавать препараты с замедленным высвобождением лекарственных веществ, обладающие пролонгированным действием.

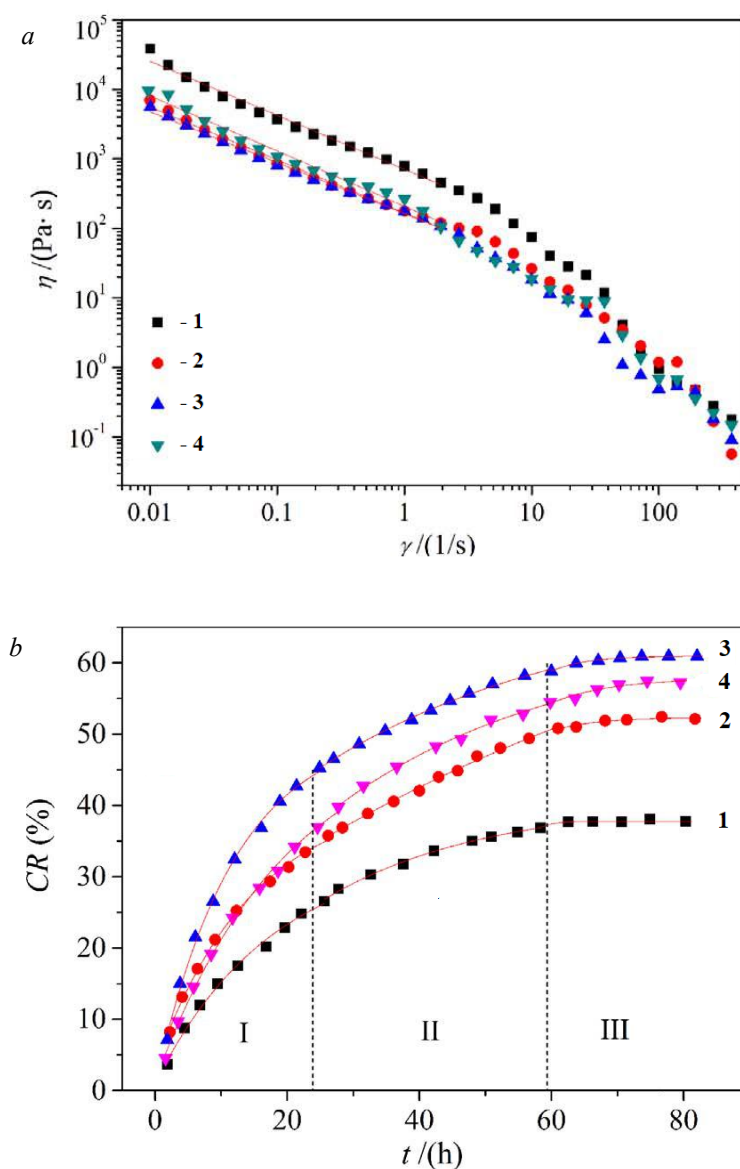


Рис. 4. Зависимость вязкости от скорости сдвига (а) и зависимость количества высвободившегося при диализе куркумина от времени (б) для жидкокристаллического носителя в системе лецитин – пропиленгликоль – касторовое масло – вода. Составы образцов, мас. %: соевый лецитин 75,0; касторовое масло 8,0; содержание пропиленгликоля и воды: 1 – вода 17,0; 2 – вода 11,9, пропиленгликоль 5,1; 3 – вода 8,5, пропиленгликоль 8,5; 4 – вода 5,1, пропиленгликоль 11,9. Участки I, II и III обозначают различные стадии высвобождения куркумина [31]

Fig. 4. Dependence of viscosity on shear rate (a) and dependence of the curcumin amount released during dialysis on time (b) for a liquid crystalline carrier in the system lecithin – propylene glycol – castor oil – water.

Composition of samples, wt.%: soy lecithin 75.0; castor oil 8.0; content of propylene glycol and water:

1 – water 17.0; 2 – water 11.9, propylene glycol 5.1; 3 – water 8.5, propylene glycol 8.5;

4 – water 5.1, propylene glycol 11.9. Regions I, II and III indicate different stages of curcumin release [31]

Таким образом, лиотропные жидкие кристаллы на основе лецитина можно применять в качестве носителей как водорастворимых (например, ацетилгексапептид-3), так и масло-растворимых (например, куркумин) биологически активных веществ. Особенностью жидкокристаллических носителей является низкая скорость высвобождения веществ, что можно использовать для разработки препаратов пролонгированного действия. Относительно малое число научных публикаций, связанных с применением жидкокристаллических фаз лецитина как носителей лекарственных веществ объясняется, вероятно, значительной стоимостью лецитина с высокой степенью очистки, содержание которого в образцах обычно составляет десятки мас. %, часто – более 50 мас. %. По своей стоимости жидкокристаллические носители на основе очищенного лецитина существенно проигрывают аналогичным носителям на основе синтетических ПАВ. Поэтому одним из перспективных направлений представляется разработка жидкокристаллических носителей на основе недорогих коммерческих препаратов лецитина с невысокой степенью очистки.

Жидкие кристаллы на основе коммерческих препаратов лецитина (фосфолипидных концентратов) как носители лекарственных веществ

Для получения лиотропных жидких кристаллов, предназначенных для нанесения на кожу и слизистые оболочки, можно применять доступные по цене коммерческие препараты лецитина (в том числе фосфолипидные концентраты, содержащие лецитин), а также вазелиновое масло и растительные масла [43]. Были определены области существования жидкокристаллической фазы в системе лецитин – вазелиновое масло – вода при использовании образцов лецитина с содержанием основного вещества от 60 до 22 мас. % (рис. 5). Методом поляризационной оптической микроскопии было установлено, что все полученные жидкие кристаллы имели ламеллярную структуру. Снижение содержания лецитина и увеличение концентрации других фосфолипидов в коммерческом препарате приводит к расширению области существования жидкокристаллической фазы как по воде, так и по вазелиновому маслу [44]. Можно полагать, что примеси других фосфолипидов в образцах лецитина играют роль соПАВ, способствуя солюбилизации больших количеств воды и масла.

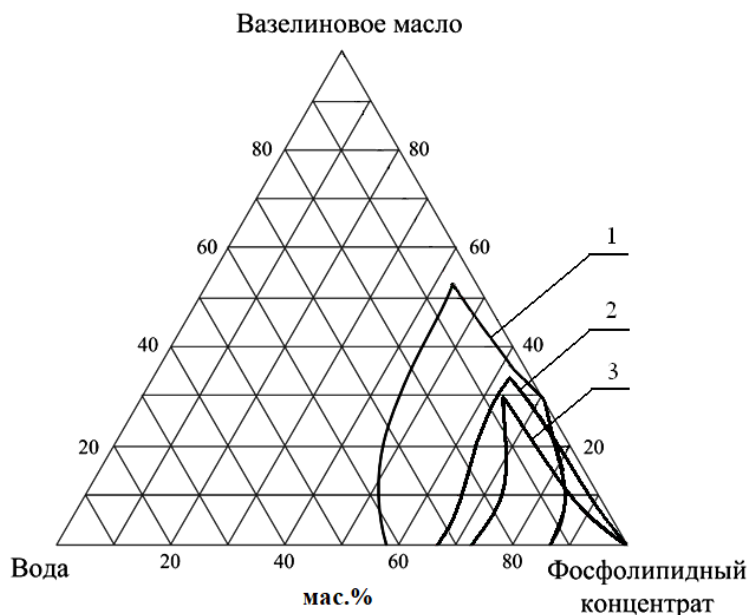


Рис. 5. Области существования ламеллярных жидких кристаллов в системах лецитин – вазелиновое масло – вода при $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Содержание лецитина в использованных образцах: 1 – 22 мас. % (соевый лецитин «Мослецитин»); 2 – 40 мас. % (соевый лецитин «Sigma»); 3 – 60 мас. % (яичный лецитин «Fluka») [44]

Fig. 5. Regions of lamellar liquid crystal phase existence in systems lecithin – vaseline oil – water at $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Lecithin content: 1 – 22 wt. % (soy lecithin «Moslecithin»); 2 – 40 wt. % (soy lecithin «Sigma»); 3 – 60 wt. % (egg lecithin «Fluka») [44]

Наличие ламеллярной мезофазы в системе, содержащей фосфолипидный концентрат из семян подсолнечника «Наш лецитин», пропиленгликоль, вазелиновое масло и воду при соотношениях лецитин : пропиленгликоль 2:1, 1:1 и 1:2 было также показано в работе [45], повышение содержания пропиленгликоля в смеси с лецитином приводило к сужению области существования L_{α} -фазы.

Был запатентован следующий состав жидкокристаллического носителя для трансдермальной доставки биологически активных веществ (мас. %): фосфолипидный концентрат (лецитин) – 45–83; вазелиновое масло – 5–45; вода – 5–40 [46]. Поскольку вазелиновое масло медленно всасывается и образует на поверхности кожи масляную пленку, была запатентована жидкокристаллическая композиция, содержащая вместо вазелинового масла смесь жирного растительного масла и эфирного масла. Она включает следующие компоненты (мас. %): фосфолипидный концентрат – 48,9–77,3; жирное растительное масло – 7,1–23,8; эфирное масло – 2,1–6,7; вода – остальное [47]. Была разработана методика получения жидких кристаллов в системах лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода, которая позволяет вводить в их состав водорастворимые вещества, неустойчивые к нагреванию, например белки и пептиды. Для получения жидких кристаллов предложено параллельно растворять половину лецитина в растительном масле при температуре 60 °С и потом добавлять эфирное масло при комнатной температуре, а другую половину лецитина диспергировать в воде (или в водном растворе биологически активных веществ) при

комнатной температуре, и затем проводить смешивание водной и масляной части при комнатной температуре [48].

В разработанные жидкокристаллические носители, имеющие ламеллярную структуру, можно вводить в концентрациях от десятых долей до нескольких массовых процентов масло- и водорастворимые биологически активные вещества, а также плохо растворимые в воде и в масле вещества (табл.). В ламеллярных жидких кристаллах водорастворимые вещества могут сольбилизоваться в водной прослойке между полярными «головами» молекул лецитина. Маслорастворимые вещества могут сольбилизоваться в слоях масла со стороны углеводородных «хвостов» молекул лецитина. Объем водной и масляной части в составе предложенных жидкокристаллических носителей примерно одинаков, поэтому сольбилизационная емкость по водо- и маслорастворимым веществам составляет величины примерно одного порядка – единицы мас. %. Нерастворимые в воде и в масле лекарственные вещества остаются в виде частиц твердой фазы, их можно вводить в концентрациях в десятые доли и единицы мас. %. Такие частицы будут зафиксированы в высоковязкой жидкокристаллической матрице, что обеспечит устойчивость всей композиции. Поэтому ламеллярные жидкие кристаллы в системах лецитин – смесь масел – вода рекомендуется применять для создания препаратов, которые могут включать примерно равные количества водо- и маслорастворимых биологически активных веществ, а также плохо растворимые в воде и масле вещества в виде микро- или наночастиц [43, 49].

Таблица. Содержание биологически активных веществ различной природы в ламеллярных жидких кристаллах на основе фосфолипидного концентрата с концентрацией лецитина 22 мас. %. Исходный состав образцов, мас. %: фосфолипидный концентрат «Мослецитин» – 70; вода – 15; масло авокадо – 10 и масло чайного дерева – 5 (или вазелиновое масло – 15) [43, 49]

Table. Content of biologically active substances of various natures in lamellar liquid crystals based on a phospholipid concentrate with 22 wt. % lecithin. Initial composition of the samples, wt. %: phospholipid concentrate «Moslecithin» – 70; water – 15; avocado oil – 10 and tea tree oil – 5 (or vaseline oil – 15) [43, 49]

Вещество	Максимальное содержание, мас. %	
	Лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода	Лецитин – вазелиновое масло – вода
Аскорбиновая кислота (водорастворимое)	15,4	15,0
α -Токоферола ацетат (маслорастворимое)	8,1	9,6
Метилурацил (в виде порошка)	4,0	0,6
Стрептоцид (в виде порошка)	13,5	14,0

Вязкость жидких кристаллов в системах лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода, измеренная при низких скоростях сдвига ($0,01\text{--}1,0\text{ с}^{-1}$), незначительно меняется при замене одного эфирного или растительного масла на другое [50], примерно в 9 раз снижается при уменьшении концентрации лецитина (фосфолипидного концентрата) с 70 до 50 мас. % и может в несколько раз возрастать при введении наночастиц оксидов металлов и маслорастворимых биологических активных веществ, таких как токоферола ацетат, облепиховое масло и рыбий жир [51]. Показано увеличение вязкости жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода при использовании в качестве водной фазы раствора хлорида натрия с концентрацией выше, чем $0,1\text{ моль/л}$, а также растворов CaCl_2 и CuCl_2 [52].

Жидкокристаллический носитель в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода обеспечивает замедленное высвобождение веществ. За 5 ч диализа из образца с содержанием воды 15 мас. % выделилось 1,3 % водорастворимого красителя Родамина С, из образца, где было 30 мас. % воды – 2,8 %, при этом ламеллярная жидкокристаллическая структура образцов сохранялась. Различие в скорости высвобождения красителя коррелирует с разницей в вязкости: вязкость образца, содержащего 15 мас. % воды, была примерно в 2 раза выше, чем образца с 30 мас. % воды (в диапазоне скоростей сдвига $0,01\text{--}10\text{ с}^{-1}$) [50]. Низкая скорость высвобождения веществ, характерная для жидких кристаллов, дает возможность создавать препараты с пролонгированным действием.

Эффект биологически активных веществ в составе препарата может дополняться действием растительных и эфирных масел, входящих в структуру жидкокристаллического носителя. Например, введение в состав жидкокристаллического носителя масел с регенерирующим и ранозаживляющим действием, таких как масло авокадо и эфирное масло чайного дерева, позволяет создавать на их основе ранозаживляющие средства.

Было разработано ранозаживляющее средство на основе жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода и оценена его эффективность на модели плоскостных ран у мышей. Положительным контролем яв-

лялась мазь «Метилурацил» производства ОАО «Нижфарм». Применение жидких кристаллов с добавлением метилурацила и белково-пептидного экстракта из органов иммунной системы свиней способствовало увеличению прочности образующихся на месте раны рубцов в 2,4 и 3,2 раза относительно животных без лечения, и в 1,8 и 2,3 раза относительно положительного контроля [53, 54]. Отметим, что использование метилурацила в концентрации 3,5 мас. % в сочетании с разработанным жидкокристаллическим носителем показало более выраженный ранозаживляющий эффект, чем применение известной мази «Метилурацил», содержащей 10 мас. % метилурацила. Это свидетельствует о преимуществе предложенного жидкокристаллического носителя по сравнению со стандартной мазевой основой (вазелин 50 мас. %, ланолин безводный 35 мас. %, вода 15 мас. %).

Выводы

Лецитин является биосовместимым нетоксичным ПАВ природного происхождения, в основном его получают при переработке сои. Применение самоорганизующихся структур лецитина, в том числе жидкокристаллических фаз, является перспективным направлением при создании новых медицинских и косметических средств. В бинарной системе с водой для лецитина характерно образование ламеллярной жидкокристаллической фазы. В тройных и многокомпонентных системах, включающих лецитин, воду и различные природные и синтетические масла, а также другие компоненты, чаще всего встречаются ламеллярная (L_α) и обратная гексагональная (H_{II}) фазы.

Например, области существования L_α - и H_{II} -фаз определены в трехкомпонентных системах, содержащих соевый лецитин, воду и следующие органические растворители и масла: циклогексан, лимонен, изопропилпальмитат, диацилглицериды из подсолнечного масла, глицеринтриолеат, олеиновая кислота, линолевая кислота, пальмитиновая кислота. Показано существование L_α - и H_{II} -фаз в системах более сложного состава, содержащих соевый лецитин, воду, а также другие компоненты: полиэтиленгликоль ПЭГ-400, Tween-80 в комбинации с изопропилмиристатом.

В некоторых системах описано только существование ламеллярной фазы, например в системах, содержащих соевый лецитин, воду и такие компоненты, как декан, соевое масло, пропиленгликоль + вазелиновое масло, короткоцепочечные спирты (н-пропанол, н-бутанол, трет-бутанол, н-пентанол) + триацилглицериды со средней длиной цепи (C₈-C₁₀), Tween-80 в сочетании с бутанолом и изо-пропилпальмитатом. Существование только обратной гексагональной фазы показано для системы соевый лецитин – 1,2-пропиленгликоль – касторовое масло – вода при массовом соотношении вода : пропиленгликоль, равном 1:1.

Описан ряд примеров применения ламеллярной и обратной гексагональной мезофаз лецитина в качестве носителей масло- и водорастворимых биологически активных веществ: аскорбилпальмитата, ацетилгексапептида-3, дицидромиирицетина, куркумина, тетрагидробиоптерина. Для жидкокристаллических носителей наблюдается низкая скорость высвобождения веществ, что можно использовать для разработки препаратов пролонгированного действия.

Для получения жидкокристаллических носителей можно использовать коммерческие препараты лецитина, в том числе относительно дешевые фосфолипидные концентраты. Были определены области существования ламеллярной фазы для систем лецитин – вазелиновое масло – вода при использовании коммерческих образцов лецитина с содержанием основного вещества от 60 до 22 мас. %. В качестве носителя для трансдермальной доставки биологически активных веществ были предложены ламеллярные жидкие кристаллы в системах соевый лецитин (фосфолипидный концентрат) – жирное растительное масло – эфирное масло – вода. Такой носитель рекомендуется применять для создания препаратов, которые могут включать водо- и масло-растворимые биологически активные вещества в концентрациях в единицы мас. %, а также плохо растворимые в воде и масле вещества в виде микро- или наночастиц. Возможность замены высокоочищенного лецитина недорогими фосфолипидными концентратами должна способствовать более широкому применению жидких кристаллов на основе лецитина для создания медицинских и косметических средств.

В целом проведенный анализ литературных данных свидетельствует о перспективности применения лиотропных жидкокристаллических фаз на

основе лецитина и фосфолипидных концентратов в качестве носителей биологически активных веществ.

Список источников / References

1. Rajabalaya R., Musa M.N., Kifli N., David S.R. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. *Drug Design, Development and Therapy*, 2017, **11**, 393–406. DOI: 10.2147/DDDT.S103505.
2. Rapalli V.K., Waghule T., Hans N., Mahmood A., Gorantla S., Dubey S.K., Singhvi G. Insights of lyotropic liquid crystals in topical drug delivery for targeting various skin disorders. *J. Mol. Liq.*, 2020, **315**, 113771. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.113771.
3. Bala R., Sindhu R.K., Kaundle B., Madaan R., Cavalu S. The prospective of liquid crystals in nano formulations for drug delivery systems. *J. Mol. Struct.*, 2021, **1245**, 131117. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131117.
4. Мурашова Н. М., Трофимова Е. С., Юртов Е. В. Динамика научных публикаций по применению наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ // *Наноиндустрия*. 2019. Т. 12, № 1 (87). С. 24–38 [Murashova N.M., Trofimova E.S., Yurtov E.V. Dynamics of scientific publications on the using of nanoparticles and nanostructures for targeted drug delivery. *Nanoindustry*, 2019, **12** (1), 24–38. DOI: 10.22184/1993-8578.2019.12.1.24.38].
5. Van Nieuwenhuyzen W. Production and utilization of natural phospholipids. *Polar lipids. Biology, chemistry and technology* / Ed. by Ahmad M.U., Xu X. Urbana, Illinois, USA: AOCS Press, 2015, 245–276. DOI: 10.1016/B978-1-63067-044-3.50013-3.
6. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К.-М. Справочник биохимика: пер. с англ. М. : Мир, 1991. 554 с. [Dawson R.M.C., Elliott D.C., Elliott W.H., Jones K.M. Data for biochemical research. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, 1986, 429 p.].
7. Сарафанова Л. А. Пищевые добавки: Энциклопедия. СПб. : ГИОРД, 2004. 808 с. [Sarafanova L.A. Nutritional supplements: Encyclopedia. Saint Petersburg: GIORД, 2004, 808 p. (in Russ.)].
8. Шве́ц В. И., Каплун А. П., Краснополя́ский Ю. М., Степа́нов А. Е., Чехо́нин В. П. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии XXI века // *Российские нанотехнологии*. 2008. Т. 3, № 11–12. С. 52–66. [Shvets V.I., Kaplun A.P., Krasnopol'skii Yu.M., Stepanov A.E., Chekhonin V.P. From liposomes of the 1970s to 21st century nanobiotechnology. *Nanotechnologies in Russia*, 2008, **3** (11–12), 643–655. DOI: 10.1134/S1995078008110013].

9. Краснопольский Ю. М., Григорьева А. С., Кацай А. Г., Конахович Н. Ф., Прохоров В. В., Стадниченко А. В., Балабаньян В. Ю., Лютик А. И., Швеи В. И. Технологии и перспективы использования липосомальных лекарственных препаратов в клинической практике // *Российские нанотехнологии*. 2017. Т. 12, № 7–8. С. 132–141. DOI: 10.1134/S1992722317040161. [Krasnopol'skii Yu.M., Grigor'eva A.S., Katsai A.G., Konakhovich N.F., Prokhorov V.V., Stadnichenko A.V., Balaban'yan V.Yu., Lyutik A.I., Shvets V.I. Technologies and perspectives of liposomal drug application in clinical practice. *Nanotechnologies in Russia*, 2017, **12** (7–8), 461–470. DOI: 10.1134/S1995078017040139].
10. Тараховский Ю. С. Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ. М. : Издательство ЛКИ, 2011. 280 с. [Tarakhovsky Yu.S. Intelligent lipid nanocontainers in targeted delivery of drugs. Moscow : Publishing house LKI, 2011, 280 p. (in Russ.)].
11. Щипунов Ю. А. Самоорганизующиеся структуры лецитина // *Успехи химии*. 1997. Т. 66, № 4. С. 328–352. [Shchipunov Y.A. Self-organising structures of lecithin. *Russ. Chem. Rev.*, 1997, **66** (4), 301–322. DOI: 10.1070/RC1997v066n04ABEH000253].
12. Magri A., Petriccione M., Cerqueira M.A., Gutiérrez T.J. Self-assembled lipids for food applications: A review. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2020, **285**, 102279. DOI: 10.1016/j.cis.2020.102279.
13. Мурашова Н. М. Микроэмульсии лецитина как носители лекарственных веществ // *Коллоидный журнал*. 2023. Т. 85, № 5. С. 629–640. DOI: 10.31857/S0023291223600517. [Murashova N.M. Lecithin microemulsions as drug carriers. *Colloid J.*, 2023, **85** (5), 746–756. DOI: 10.1134/S1061933X23600689].
14. Cullis P.R., Hope M.J., Tilcock C.P.S. Lipid polymorphism and the roles of lipids in membranes. *Chemistry and Physics of Lipids*, 1986, **40** (2–4), 127–144.
15. Small D.M. Phase equilibria and structure of dry and hydrated egg lecithin. *J. Lipid Res.*, 1967, **8** (6), 551–557.
16. Duke R.W., Chapoy L.L. The rheology and structure of lecithin in concentrated solution and the liquid crystalline state. *Rheol. Acta*, 1976, **15** (10), 548–557.
17. Sjolund M., Lindblom G., Rilfors L., Arvidson G. Hydrophobic molecules in lecithin-water systems. I. Formation of reversed hexagonal phases at high and low water contents. *Biophys. J.*, 1987, **52** (2), 145–153.
18. Sjolund M., Rilfors L., Lindblom G. Reversed hexagonal phase formation in lecithin-alkane-water systems with different acyl chain unsaturation and alkane length. *Biochemistry*, 1989, **28** (3), 1323–1329. DOI: 10.1021/bi00429a057.
19. Angelico R., Ceglie A., Olsson U., Palazzo G. Phase diagram and phase properties of the system lecithin–water–cyclohexane. *Langmuir*, 2000, **16** (5), 2124–2132. DOI: 10.1021/la9909190.
20. Angelico R., Ceglie A., Colafemmina G., Delfino F., Olsson U., Palazzo G. Phase behavior of the lecithin/water/isooctane and lecithin/water/decane systems. *Langmuir*, 2004, **20**(3), 619–631. DOI: 10.1021/la035603d.
21. Angelico R., Ceglie A., Colafemmina G., Lopez F., Murgia S., Olsson U., Palazzo G. Biocompatible lecithin organogels: structure and phase equilibria. *Langmuir*, 2005, **21** (1), 140–148. DOI: 10.1021/la047974f.
22. Oradd G., Lindblom G., Fontell K., Ljusberg-Wahren H. Phase diagram of soybean phosphatidylcholine–diacylglycerol–water studied by X-ray diffraction and ³¹P- and pulsed field gradient ¹H-NMR: evidence for reversed micelles in the cubic phase. *Biophys. J.*, 1995, **68** (5), 1856–1863. DOI: 10.1016/S0006-3495(95)80362-0.
23. Lampis S., Carboni M., Steri D., Murgia S., Monduzzi M. Lipid based liquid-crystalline stabilized formulations for the sustained release of bioactive hydrophilic molecules. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, **168**, 35–42. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.03.002.
24. Lei L., Ma Y., Kodali D.R., Liang J., Davis H.T. Ternary phase diagram of soybean phosphatidylcholine – water – soybean oil and its application to the water degumming process. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 2003, **80** (4), 383–388. DOI: 10.1007/s11746-003-0708-y.
25. Godoy C.A., Valiente M., Pons R., Montalvo G. Effect of fatty acids on self-assembly of soybean lecithin systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015, **131**, 21–28. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.03.065.
26. Martiel I., Sagalowicz L., Mazzenda R. Phospholipid-based nonlamellar mesophases for delivery systems: Bridging the gap between empirical and rational design. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2014, **209**, 127–143. DOI: 10.1016/j.cis.2014.03.005.
27. Li X., Li Y., Wang Z. Structural properties of lecithin based reverse hexagonal (HII) liquid crystals and in vitro release of dihydromyricetin. *J. Dispersion Sci. Technol.*, 2018, **39** (10), 1476–1484. DOI: 10.1080/01932691.2017.1417134.
28. Gustafsson J., Oradd G., Lindblom G., Olsson U., Almgren M. A defective swelling lamellar phase. *Langmuir*, 1997, **13** (4), 852–860. DOI: 10.1021/la960536r.
29. Matiaz M.G., Mravljak J., Bester-Rogac M., Sentjurc M., Gasperlin M., Pobirk A.Z. Microstructure evaluation of dermally applicable liquid crystals as a function of water content and temperature: Can electron paramagnetic resonance provide complementary data ? *Int. J. Pharm.*, 2017, **533** (2), 431–444. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.035.

30. Саутина Н. В., Губайдуллин А. Т., Галяметдинов Ю. Г. Фазовые превращения в самоорганизующейся системе на основе лецитина // *Журнал прикладной химии*. 2017. Т. 90, № 11. С. 1482–1488 [Sautina N.V., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Y.G. Phase transformations in self-organized system based on lecithin. *Russ. J. Appl. Chem.*, 2017, **90** (11), 1789–1794. DOI: 10.1134/S1070427217110106].
31. Wei L., Li X., Guo F., Liu X., Wang Z. Structural properties, in vitro release and radical scavenging activity of lecithin based curcumin-encapsulated inverse hexagonal (HII) liquid crystals. *Colloids and Surfaces A. Physicochem. Eng. Aspects*, 2018, **539**, 124–131. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2017.11.071.
32. Leser M.E., van Evert W.C., Agterof W.G.M. Phase behaviour of lecithin–alcohol–triacylglycerol mixtures. *Colloids and Surfaces A. Physicochem. Eng. Aspects*, 1996, **116** (3), 293–308. DOI: 10.1016/0927-7757(96)03628-X.
33. Gosenca M., Gasperlin M. Dermal delivery of ascorbyl palmitate: the potential of colloidal delivery systems. *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 2011, **21** (6), 535–537. DOI: 10.1016/S1773-2247(11)50086-3.
34. Кузнецова Е. Г., Рыжикова В. А., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способы его усиления // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016. Т. 18, № 2. С. 152–162. [Kuznetsova E.G., Ryzhikova V.A., Salomatina L.A., Sevastianov V.I. Transdermal drug delivery and methods to enhance it. *Russ. J. Transplantology and Artificial Organs*, 2016, **18** (2), 152–162. (in Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-152-162].
35. Dreher F., Walde P., Walther P., Wehri E. Interaction of a lecithin microemulsion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport. *J. Controlled Release*, 1997, **45** (2), 131–140. DOI: 10.1016/S0168-3659(96)01559-3.
36. Li J., Wang X., Zhang T., Wang C., Huang Z., Luo X., Deng Y. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems. *Asian J. Pharm. Sci.*, 2015, **10** (2), 81–98. DOI: 10.1016/j.ajps.2014.09.004.
37. Azmi I.D.M., Wibroe P.P., Wu L.-P., Kazem A.I., Amenitsch H., Moghimi S.M., Yaghmur A. A structurally diverse library of safe-by-design citrem-phospholipid lamellar and non-lamellar liquid crystalline nano-assemblies. *J. Controlled Release*, 2016, **239**, 1–9. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.08.011.
38. Zhai J., Tran N., Sarkar S., Fong C., Mulet X., Drummond C.J. Self-assembled lyotropic liquid crystalline phase behavior of monoolein – capric acid – phospholipid nanoparticulate systems. *Langmuir*, 2017, **33** (10), 2571–2580. DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b04045.
39. Gosenca M., Bester-Rogac M., Gasperlin M. Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2013, **50** (1), 114–122. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.029.
40. Саутина Н. В., Мифтахова Э. М., Силахина К. В., Галяметдинов Ю. Г. Высвобождение ацетилгексапептида-3 с применением жидкокристаллической системы на основе лецитина // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2019. Т. 62, № 5. С. 24–30. [Sautina N.V., Miftahova E.M., Silakhina K.V., Galyametdinov Y.G. Releasing of acetyl hexapeptide-3 using a lecithin based liquid crystal system. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya*, 2019, **62** (5), 24–30. (in Russ.). DOI: 10.6060/ivkkt.20196205.5772].
41. US patent No 2016/0136169. Systems and methods for delivery of tetrahydrobiopterin and related compounds / N.V. Perricone; publ. 17.11.2015. Right holders: Perricone N. V.
42. WO patent No 1984/02076. Method of preparing controlled-release preparations for biologically active materials and resulting compositions / Engstrom S., Larsson K., Lindman B.; publ. 25.11.1983. Right holders: Engstrom S., Larsson K., Lindman B.
43. Мурашова Н. М. Самоорганизующиеся структуры ди-(2-этилгексил)фосфата натрия и лецитина в системах «вода – масло – ПАВ» и функциональные наноматериалы на их основе. Дисс. ... д-ра хим. наук: Москва, РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2022. 380 с. [Murashova N.M. Self-organizing structures of sodium bis-(2-ethylhexyl)phosphate and lecithin in water-oil-surfactant systems and functional nanomaterials based on them. DSc thesis (Chem.). Moscow, 2022, **1**, 380 p. (in Russ.).]
44. Мурашова Н. М., Юртов Е. В., Кузнецова Е. А. Получение и свойства жидких кристаллов в системе фосфолипиды — вазелиновое масло — вода // *Химическая технология*. 2013. Т. 14, № 8. С. 492–498. [Murashova N.M., Yurtov E.V., Kuznetsova E.A. Preparation and properties of liquid crystals in the system phospholipids – vaseline oil – water. *Himicheskaya tekhnologiya = Chemical Technology*, 2013, **14** (8), 492–498. (in Russ.).]
45. Саутина Н. В., Галяметдинов Ю. Г. Влияние пропиленгликоля на образование самоорганизующихся структур в системе вода/лецитин/вазелиновое масло // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2016. Т. 16, № 1. С. 83–89. [Sautina N.V., Galyametdinov Yu.G. Influence of propylene glycol on the formation of self-organized structures in water / lecithine / vaseline oil systems. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2016, **16** (1), 83–89. (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAp.2016.1.83].

46. Патент РФ № 2448731. Фосфолипидная композиция / Юртов Е. В., Мурашова Н. М., Кузнецова Е. А.; опубл. 08.07.2010. М.: 2010. [Russian patent No. 2448731. Phospholipid composition / Yurtov E.V., Murashova N.M., Kuznetsova E.A.; publ. 08.07.2010. Right holders: Yurtov E.V., Murashova N.M., Kuznetsova E.A. (in Russ.)].
47. Патент РФ № 2623210. Жидкокристаллическая композиция для трансдермальной доставки биологически активных веществ / Мурашова Н. М., Костюченко М. Ю., Бизюкова А. Н., Юртов Е. В.; опубл. 19.04.2016. М.: 2016. [Russian patent No. 2623210. Liquid crystalline composition for transdermal delivery of biologically active substances / Murashova N.M., Kostyuchenko M.Yu., Bizyukova A.N., Yurtov E.V.; publ. 19.04.2016. Right holders: Murashova N. M., Kostyuchenko M.Yu., Bizyukova A.N., Yurtov E.V. (in Russ.)].
48. Мурашова Н. М., Нгуен Х. Т., Шарапова Е. К. Получение микроэмульсий и жидких кристаллов в системах с лецитином и растительными маслами // *Известия вузов. Хим. и хим. технол.* 2023. Т. 66, вып. 9. С. 96–103. [Murashova N.M., Nguyen H.T., Sharapova E.K. Obtaining microemulsions and liquid crystals in systems with lecithin and vegetable oils. *Chem-ChemTech = Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.*, 2023, **66** (9), 96–103. (in Russ.). DOI: 10.6060/ivkkt.20236609.6768].
49. Мурашова Н. М., Трофимова Е. С., Костюченко М. Ю., Мезина Е. Д., Юртов Е. В. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ // *Российские нанотехнологии*. 2019. Т. 14, № 1–2. С. 69–75. [Murashova N.M., Trofimova E.S., Kostyuchenko M.Yu., Mezina E.D., Yurtov E.V. Microemulsions and lyotropic liquid crystals of lecithin as systems for transdermal drug delivery. *Nanobiotechnology Rep.*, 2019, **14** (1–2), 68–73. DOI: 10.1134/S1995078019010075].
50. Мурашова Н. М., Новикова А. А. Жидкие кристаллы как носители лекарственных веществ в системах «лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода» // *Жидк. крист. и их практич. использ.*, 2022. Т. 22, № 2. С. 32–41. [Murashova N.M., Novikova A.A. Liquid crystals as drug carriers in “lecithin – vegetable oil – essential oil – water” systems, *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2022, **22** (2), 32–41. (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2022.2.32].
51. Мурашова Н. М., Королева Е. А., Токарева Т. С., Шулаев С. В. Влияние состава жидкокристаллических композиций лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода на их вязкость // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2023. Т. 23, № 1. С. 5–15. [Murashova N.M., Koroleva E.A., Tokareva T.S., Shulaev S.V. Effect of the lecithin – vegetable oil – essential oil – water liquid crystal compositions on their viscosity. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2023, **23** (1), 5–15. (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2023.1.5].
52. Zoshchik M.M., Safronova M.A., Shulaev S.V., Murashova N.M. Influence of inorganic salts and copper(II) oxide nanoparticles on the viscosity of lecithin liquid crystals. *High Energ. Chem.*, 2023, **57** (Suppl. 2), S383–S384. DOI: 10.1134/S001814392308026X.
53. Федулова Л. В., Мурашова Н. М., Василевская Е. Р., Пчелкина В. А., Новикова А. А., Юртов Е. В. Лиотропные жидкие кристаллы лецитина как система доставки биомолекул животного происхождения // *Биофармацевтический журнал*. 2019. Т. 11, № 5. С. 19–23. [Fedulova L.V., Murashova N.M., Vasilevskaya E.R., Pchelkina V.A., Novikova A.A., Yurtov E.V. Lecithin lyotropic liquid crystals as a system for biomolecules of animal origin delivery. *Biofarmaceuticheskiy zhurnal = Russ. J. Biopharm.* 2019, **11** (5), 19–23. (in Russ.)].
54. Basov A., Fedulova L., Vasilevskaya E., Trofimova E., Murashova N., Dzhimak S. *Sus Scrofa* immune tissues as a new source of bioactive substances for skin wound healing. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2021, **28** (3), 1826–1834. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.12.028.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interests.

ORCID: 0000-0003-1284-5302

Поступила 9.01.2024, одобрена 12.02.2024, принята 26.02.2024
Received 9.01.2024, approved 12.02.2024, accepted 26.02.2024